

Regio- und chemoselektive Metallierung von Arenen und Heteroarenen mit gehinderten Metallamidbasen

Benjamin Haag, Marc Mosrin, Hiriyaikkanavar Ila, Vladimir Malakhov und Paul Knochel*

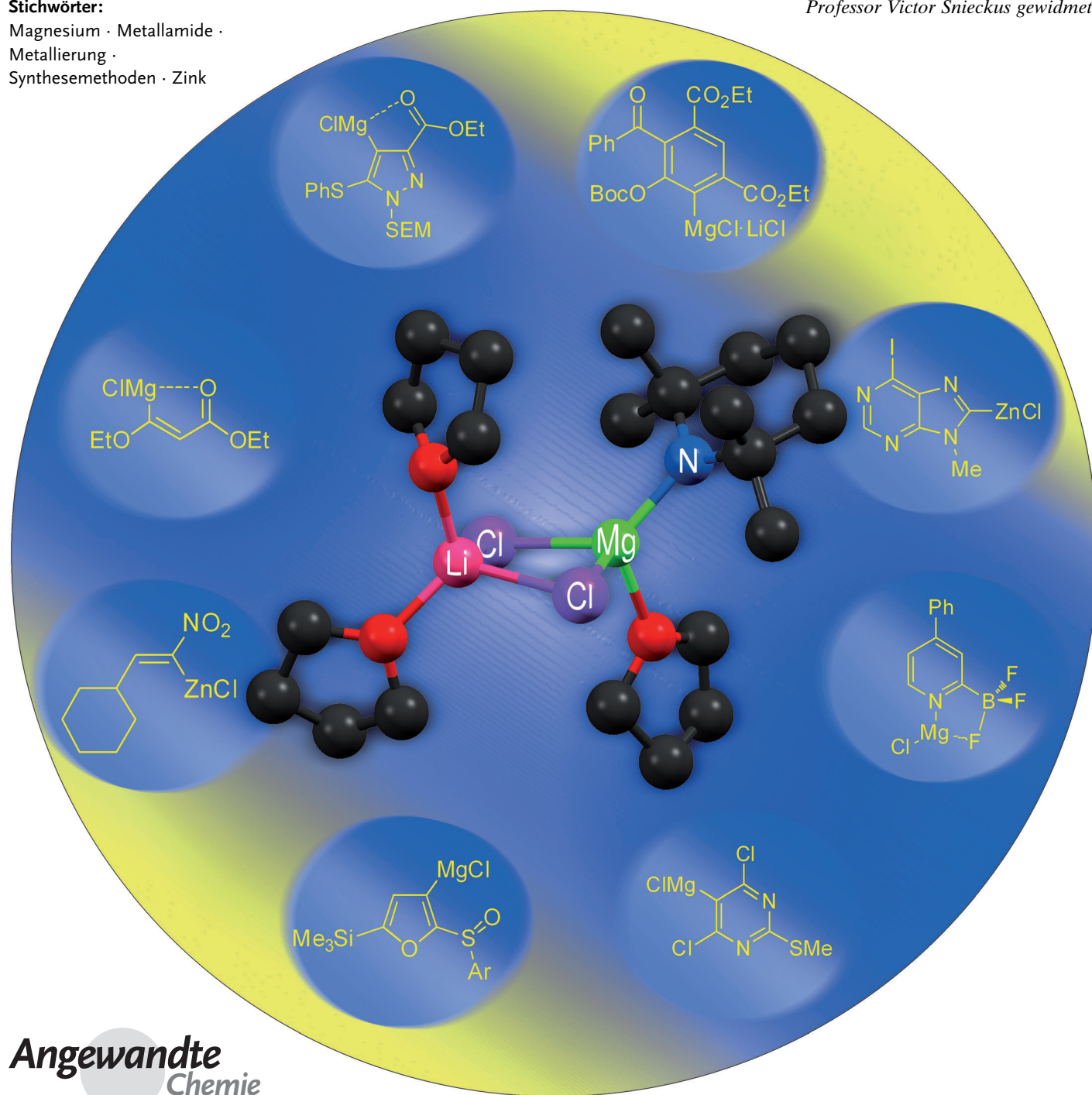
Stichwörter:

Magnesium · Metallamide ·

Metallierung ·

Synthesemethoden · Zink

Professor Victor Snieckus gewidmet



Die Synthese hoch funktionalisierter Organometallverbindungen gelingt durch C-H-Aktivierung zahlreicher ungesättigter Substrate mit Lithiumchlorid-solubilisierten 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl-Basen ($\text{TMP}_n\text{MX}_m \cdot p \text{LiCl}$). Diese Reagentien erweisen sich als exzellent zur Umwandlung vielfältiger aromatischer sowie heterocyclischer Substrate in nützliche metallorganische Reagentien mit weiter Anwendungsbreite in der organischen Synthese.

1. Einführung

1.1. Allgemeines

Die regioselektive und chemoselektive Funktionalisierung von Arenen und Heterocyclen ist ein wichtiges Syntheseverfahren für Verbindungen mit interessanten biologischen^[1] oder physikalischen^[2] Eigenschaften. Die direkte Funktionalisierung ungesättigter Substrate kann entweder unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an metallhaltigen Basen oder durch katalytische Prozesse erreicht werden.^[3] Während letzterer Ansatz hoch atomökonomisch sein kann,^[4] liefert die stöchiometrische Variante intermediäre metallorganische Reagentien, die unter adäquaten Bedingungen mit einer Reihe von Elektrophilen abgefangen werden und infolgedessen zu vielfältigen Produktklassen führen können. Während solche Metallierungen mit Lithiumreagentien in der chemischen Literatur wohlbekannt sind,^[5–9] schließt die hohe Reaktivität von Lithiumbasen die Anwendbarkeit auf viele funktionalisierte Substrate aus. Die aus der Metallierung resultierenden, hoch reaktiven Aryllithiumverbindungen sind im Allgemeinen lediglich bei tiefen Temperaturen stabil und reagieren bereits unter milden Bedingungen mit wichtigen funktionellen Gruppen wie Ester- oder ungehinderten Amidfunktionen.^[10]

Im Rahmen dieses Aufsatzes werden neue chemoselektive Basen behandelt; vorzugsweise LiCl-solubilisierter 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl(TMP)-Metallamide, die nun die Synthese von hoch funktionalisierten (Hetero)Aryl-Metall-Spezies mit empfindlichen Ester-, Nitril-, Keto-, Azid-, Nitro- oder Aldehydfunktionen ermöglichen. Einige wichtige Aspekte von vorhergehenden Metallierungen unter Verwendung von gehinderten Li- oder Mg-Amiden werden ebenfalls beschrieben. Während TMPLi (**1**) zahlreiche Anwendungen gefunden hat, haben neue aktivierte TMP-Basen – z.B. $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**), $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**), $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (**4**) und $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{LiCl}$ (**5**) – die Anwendungsbreite von Metallierungen ungesättigter und organischer Substrate beträchtlich erweitert. Die Einsatzmöglichkeiten dieser Basen sollen im Besonderen hervorgehoben werden (Schema 1). Des Weiteren werden die Faktoren diskutiert, die die Chemo-

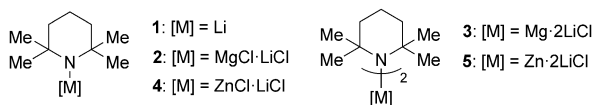
selektivität und die Regioselektivität der Metallierung bestimmen. Die Bedingungen zum Erreichen einer Kompatibilität von Kohlenstoff-Metall-Bindungen mit wichtigen funktionellen Gruppen, die in Arenen und den wichtigsten Klassen von Heterocyclen vorkommen, sollen ebenfalls veranschaulicht werden.

1.2. Die Frage der Chemoselektivität

Die Kompatibilität von Organometallverbindungen mit funktionellen Gruppen hängt stark von der Natur des Metalls ab. Die Reaktivität einer Kohlenstoff-Metall-Bindung nimmt im Allgemeinen mit ihrem ionischen Charakter zu.^[11] Folglich reagieren Aryllithiumverbindungen mit den meisten funktionellen Gruppen bei Temperaturen über -20°C .^[12] Mit Nitril- oder Nitrogruppen sind sie lediglich bei sehr tiefen Temperaturen kompatibel (-80 bis -100°C), und mit Estern reagieren sie bereits bei -100°C .^[10,13] Demgegenüber sind Arylmagnesiumverbindungen, mit einer eher kovalenten Kohlenstoff-Metall-Bindung, toleranter gegenüber vielfältigen organischen Funktionalitäten. Auf sehr tiefe Temperaturen kann bei der Synthese hoch funktionalisierter Aryl- und Heteroarylmagnesiumreagentien verzichtet werden.^[14] Auf der Grundlage experimenteller Resultate kann eine ungefähre Chemoselektivitätsskala aufgestellt werden (Schema 2).^[11,15] Aus dieser Skala wird ersichtlich, dass metallorganische K-, Na- und Ca-Verbindungen, bei aller grundlegenden Bedeutung, in der organischen Synthese nur eingeschränkt anwendbar sind.^[16] Lithiumverbindungen sind die einzige Klasse unter diesen polaren Organometallreagentien, die ein breites Anwendungsgebiet aufweist.^[5] Entsprechend wurden Aryllithiumverbindungen mit Nitrilfunktionen, beispielsweise **6**, von Parham^[17] in bahnbrechenden Arbeiten durch Br-Li-Austauschreaktionen hergestellt. Li-

Aus dem Inhalt

1. Einführung	9969
2. Metallierungen mit gehinderten Metallamiden	9972
3. Metallierungen mit gemischten Metall-at-TMP-Amiden	9974
4. LiCl-aktivierte TMP-Basen	9977
5. Schlussfolgerung	9993



Schema 1. LiCl-komplexierte TMP-Basen für Metallierungen.

[*] Dr. B. Haag, Dr. M. Mosrin, Dr. V. Malakhov, Prof. Dr. P. Knochel
 Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
 Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
 E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de
 Homepage: <http://www.knochel.cup.uni-muenchen.de>
 Prof. Dr. H. Ila
 New Chemistry Unit, Jawaharlal Nehru Center for Advanced Scientific
 Research, Jakkur, Bangalore 560064 (Indien)

K, Na, Ca, Li	Al, Mg	La, Co, Fe, Mn	Zn, Cd, Cu, In	Hg, B, Sn, Si
ionische C-Metall- Bindung	polarisierte C-Metall- Bindung	Übergangs- metalle und Lanthanoide	kovalente C-Metall-Bindung mit niedrig liegenden leeren Orbitalen	kovalente C-Metall-Bindung ohne niedrig liegende leere Orbitale
niedrig	Kompatibilität mit funktionellen Gruppen			hoch

Schema 2. Kompatibilitätsskala von Organometallverbindungen mit funktionellen Gruppen.

thiumverbindungen mit empfindlichen Nitrogruppen, wie **7**, können durch einen I-Li-Austausch erhalten werden.^[13a] Die nachfolgende Transmetallierung mit ZnCl₂ liefert ein stabiles und leicht zu handhabendes Organozinkreagens.^[13] Durch Verwendung von Mikroreaktoren kann man die Notwendigkeit tiefer Temperaturen zur Erzeugung von funktionalisier-

ten Lithiumreagentien vermeiden.^[18] In einigen Fällen ermöglichen Barbier-Bedingungen ebenfalls die Verträglichkeit mit Esterfunktionen und liefern eine bequeme Methode zur Erzeugung funktionalisierter Boronsäureester.^[19] Die Synthese eines Lithiumreagens mit einer sterisch gehinderten Ketofunktion, wie in **8**, gelang durch einen Br-Li-Austausch.^[20] Wegweisend durch Hoppes Gruppe^[21] wurden bemerkenswert enantioselektive Deprotonierungen in Gegenwart von (–)-Sparteine durchgeführt, die einen eleganten Zugang zu chiralen Lithiumreagentien mit Esterfunktionen eröffnen, beispielsweise zu **9**.

Die nächste Gruppe von Organometallreagentien bilden die Al-^[22] und Mg-Verbindungen.^[14,23] Beide Reagentienklassen haben eine recht stark polarisierte Kohlenstoff-Metall-Bindung. Ihre bemerkenswerte Toleranz bezüglich funktioneller Gruppen wurde jedoch erst in den letzten Jahren ersichtlich. Alle funktionalisierten Magnesiumreagentien **10–13** können entweder durch Halogen-Magnesium-Austausch,^[24] direkte Magnesium-Insertion^[25] oder direkte Magnesierung erzeugt werden (Schema 3).^[26] Eine neue LiCl-vermittelte und PbCl₂-katalysierte direkte Insertion von Al-Staub in Aryliodide oder Bromide öffnet einen direkten Zugang zu funktionalisierten (Hetero)Arylaluminiumreagentien wie **14** und **15**, die, nach vorheriger Transmetallierung mit Zn(OAc)₂, gute Reaktivität in Pd-PEPPSI-IPr^[27]-katalysierten Kreuzkupplungen mit Arylbromiden aufweisen (Schema 4).^[28]

Die nächste Gruppe von Organometallreagentien beinhaltet Lanthanoide und Übergangsmetalle, beispielsweise La, Fe und Mn, und zeichnet sich durch eine exzellente Toleranz für funktionelle Gruppen aus. Der synthetische Nutzen



Paul Knochel wurde 1955 in Straßburg (Frankreich) geboren. Er schloss sein Studium an der Universität Straßburg ab und promovierte an der ETH Zürich bei Prof. D. Seebach (1982). Nach vier Jahren bei Prof. J.-F. Normant (Paris) und einem Jahr bei Prof. M. F. Semmelhack (Princeton) als Postdoktorand nahm er eine Professur an der Universität von Michigan (Ann Arbor) an und kam mit einer Station an der Philipps-Universität Marburg 1999 an die Ludwig-Maximilians-Universität München. Seine Forschungsschwerpunkte beinhalten

die Entwicklung von neuen Synthesemethoden mit metallorganischen Reagentien, asymmetrischen Katalysatoren und Naturstoffsynthesen.



Benjamin Haag wurde 1981 in Heidelberg geboren. Er studierte Chemie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und an der Universität in Bergen (Norwegen). Nach der Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. P. Comba (Heidelberg) schloß er sich 2007 für die Doktorarbeit der Gruppe von Prof. P. Knochel an der Ludwig-Maximilians-Universität München an (Promotion 2010). Schwerpunkte seiner Arbeit waren frustrierte Lewis-Paare sowie die Synthese und Funktionalisierung von Heterocyclen unter Verwendung metallorganischer Reagentien. Im Jahr

2011 forschte er als Postdoktorand bei Prof. F. D. Toste an der University of California in Berkeley.



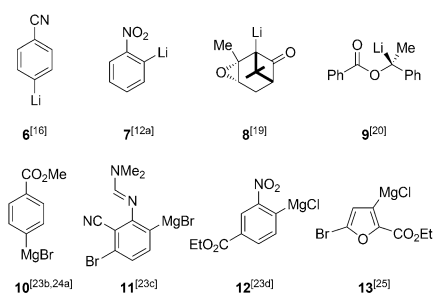
Marc Mosrin wurde 1981 in Bourges (Frankreich) geboren. Nach seinem Studium an der Université Paul Cézanne in Marseille (Frankreich) und in Basel (Schweiz) schloß er sich 2005 der Gruppe von Prof. P. Knochel an. 2009 promovierte er auf dem Gebiet der regio- und chemoselektiven Funktionalisierung von Arenen und Heteroarenen und deren Anwendungen auf die Synthese von biologisch aktiven Verbindungen. Derzeit ist er Laborleiter bei Bayer CropScience in Frankfurt.



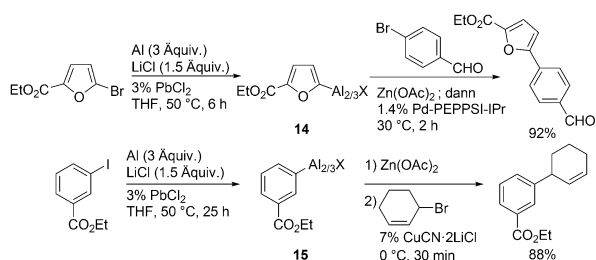
Hiriaykanavar Ila promovierte 1968 am Indian Institute of Technology in Kanpur (Indien). Nach einem Postdoktorat bei Prof. R. L. Whistler an der Purdue Universität (USA) im Jahr 1969 schloß sie sich 1970 dem Central Drug Research Institut in Lucknow (Indien) an. 1977 gründete sie die „School of Chemistry“ an der New North Eastern Hill Universität in Shillong. 1986 erhielt sie ihre Professur und schloß sich 1995 dem Indian Institute of Technology in Kanpur an. Im Jahr 2007 wurde sie Principal Advisor – Chemistry bei Jubilant Biosys Ltd. in Bangalore (Indien). Seit 2010 verfolgt sie ihre Forschung am JNCASR in Bangalore als Senior Scientist.



Vladimir Malakhov wurde 1965 in Moskau (Russland) geboren. Er vollendete sein Pharmaziestudium an der I. M. Sechenov Moscow Medical Academy (1985–1990). 1997 schloß er sich Prof. P. Knochels Gruppe an der Philipps-Universität in Marburg (Deutschland) an, mit der er 1999 an die Ludwig-Maximilians-Universität nach München umzog. 2010 promovierte er mit einer Arbeit über Organozinkreagentien.

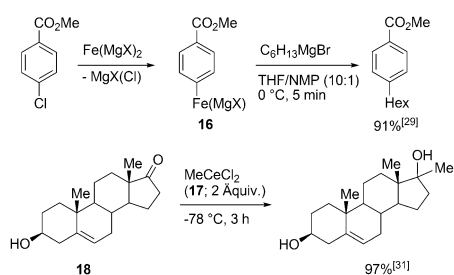


Schema 3. Funktionalisierte Organolithium- und Organomagnesiumreagentien.



Schema 4. Funktionalisierte Organoaluminiumreagentien.

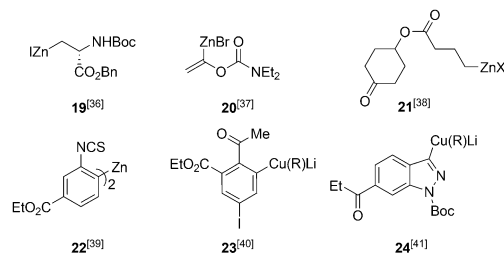
solcher Übergangsmetallreagentien wird durch niedrig liegende d-Orbitale erhöht, die eine zusätzliche Aktivierungsart organischer Substrate ermöglicht.^[29] Folglich gehen Eisenreagentien wie **16** leicht Kreuzkupplungen^[30,31] ein, und Lanthanreagentien (**17**) addieren in Gegenwart freier Hydroxyfunktionen effizient an Carbonylgruppen (wie im Fall von **18**; Schema 5).^[32,33] Dirigierte Metallierungen sind insbesondere zur Erzeugung von solchen Organometallreagentien geeignet, da sich Iod-Übergangsmetall-Austausche aufgrund konkurrierender Kreuzkupplungen als schwierig erwiesen haben.^[34] In ähnlicher Weise wird die direkte Insertion von Übergangsmetallen in Halogen-Kohlenstoff-Bindungen üblicherweise durch hohe Gitterenergien des Metalls behindert und durch Probleme bei der Aktivierung der Metalloberfläche erschwert.^[35]



Schema 5. Reaktionen funktionalisierter Organoeisen- und Organocerereagentien. NMP = *N*-Methylpyrrolidin.

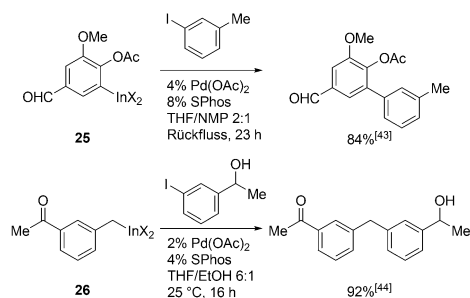
Eine weitere Gruppe, die wiederum Hauptgruppenmetalle beinhaltet, leitet sich von Zn, Cd, Cu und In ab und ist von großem synthetischen Nutzen, da die Kohlenstoff-Metall-

Bindungen dieser Reagentien grundsätzlich kovalenten Charakter aufweisen (Schema 2). Bemerkenswerterweise sind solche Metallreagentien mit den meisten funktionellen Gruppen kompatibel, die in der organischen Synthese anzu-treffen sind, wie in den funktionalisierten Organometallverbindungen **19–24** abgebildet (Schema 6).^[36–44] Demzufolge



Schema 6. Funktionalisierte Organozink-, Organoindium- und Organo-kupferreagentien.^[36–42]

ermöglicht das chirale Organozinkreagens **19**, nach Jackson et al. synthetisiert, die rasche Synthese zahlreicher chiraler α -Aminosäuren.^[37] Eine Umsetzung bei tiefen Temperaturen, gefolgt von einer Transmetallierung mit ZnBr_2 , liefert das bei Raumtemperatur stabile Vinyl-Carbenoid **20**, wie von Snieckus gezeigt wurde.^[38] Eine direkte Insertion von Zinkstaub in ein Alkyljodid mit einer Keto- und einer Esterfunktion (25°C , 6 h) ergibt das Zinkreagens **21** in über 85 % Ausbeute.^[39] Ungewöhnliche funktionelle Gruppen, beispielsweise Isothiocyanate, sind verträglich mit einem Li(acac)-vermittelten I-Zn-Austausch mit in situ erzeugtem $i\text{Pr}_2\text{Zn}$, der das Diarylzinkreagens **22** liefert.^[40] Diese Li(acac)-beschleunigte Reaktion, das erste Beispiel eines katalysierten Halogen-Metall-Austauschs, ebnete den Weg für die Entwicklung LiCl-katalysierter Br-Mg-Austauschreaktionen.^[43] Die Verwendung von LiCl-vermittelten direkten Metallinsertionen ist insbesondere wertvoll zur Synthese funktionalisierter Aryl- und Benzylindiumreagentien wie **25** bzw. **26**.^[44,45] Folglich wird das Arylindiumderivat **25**, mit einer Aldehydfunktion, durch die Insertion von Indiumstaub in Gegenwart von LiCl direkt erhalten.^[44] Das Benzylreagens **26**, mit einer Acetylfunktion, ist durch Insertion von Indiumstaub in Gegenwart von LiCl ebenfalls leicht erhältlich (40°C , 6 h; Schema 7).^[45] Diese Organoindiumreagentien

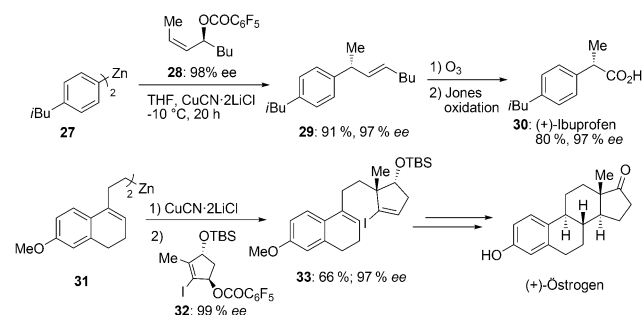


Schema 7. Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Organoindiumreagentien mit empfindlichen und OH-aziden Elektrophilen.

gehen leicht Pd/SPhos-katalysierte Kreuzkupplungen mit Aryliodiden ein.^[46]

Hoch funktionalisierte Kupferreagentien sind bequem durch I-Cu-Austausch erhältlich,^[47] die direkte Insertion eines Rieke-Kupferkomplexes wurde aber ebenfalls gezeigt.^[48]

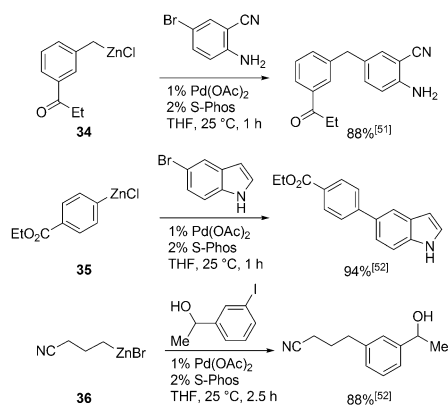
Der I-Cu-Austausch,^[49] unter Verwendung von $(\text{PhMe}_2\text{CCH}_2)_2\text{CuLi}$ oder $(\text{Me}_3\text{CCH}_2)_2\text{CuLi}$, liefert problemlos die funktionalisierten Kupferspezies **23** und **24** (Schema 6). Zugängliche leere p-Orbitale erleichtern Transmetallierungen und somit effiziente Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen (Schema 8).^[11] Die Transmetallierung von Dia-



Schema 8. Selektive Cu-vermittelte Reaktion von Organozinkreagentien mit Elektrophilen.^[50,51] TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

rylzink **27** mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ führt folglich zu einer hoch selektiven *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution^[50] an **28**, die das chirale allylische Substitutionsprodukt **29** erzeugt (91 % Ausbeute). Dessen Ozonolyse ergibt (+)-Ibuprofen (**30**) in 80 % Ausbeute (97 % *ee*).^[50] Diese Methode wurde ebenfalls zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts von (+)-Östrogen angewendet. Hierbei reagiert das Zinkreagens **31**, das durch einen Bor-Zink-Austausch erhalten wurde,^[51] nach Transmetallierung mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ ^[39] mit der funktionalisierten Pentafluorbenzoesäure **32** unter fast vollständigem Chiralitätstransfer zu dem *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitutionsprodukt^[50] **33** (66 % Ausbeute; Schema 8). Auch die Verwendung von Lewis-Säuren kann nötig sein, um die Reaktivität dieser Metallreagentien zu erhöhen.^[52]

An dieser Stelle soll auch die Kompatibilität von Aryl- und Heteroaryl-Zink-, Kupfer- und Indium-Reagentien mit aziden Protonen betont werden. Diese Toleranz gegenüber OH- und NH-Gruppen wurde besonders ausführlich in Bezug auf Organozinkreagentien untersucht.^[53,54] Folglich ermöglicht ein adäquates Pd-Katalysatorsystem vielfältige Kreuzkupplungen der Organozinkverbindungen **34–36** mit Arylbromiden oder -iodiden, die NH_2 -, RNH -Gruppen bzw. eine sekundäre Alkoholfunktion tragen.^[52,53] Das Zinkreagens **36** wird vorzugsweise über 90 min zu einem Gemisch aus sekundärem Alkohol und dem Katalysatorsystem zugegeben (Schema 9).

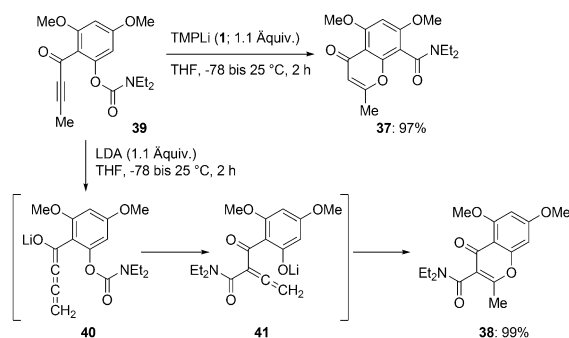


Schema 9. Pd-katalysierte Kreuzkupplungen von Organozinkreagentien mit NH- und OH-aziden Elektrophilen.

2. Metallierungen mit gehinderten Metallamiden

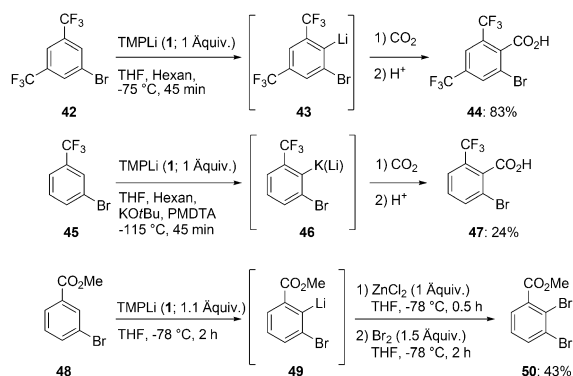
2.1. Lithiierung mit Lithiumamiden

Seit den bahnbrechenden Arbeiten von Gilman,^[55] Wittig^[56] und Snieckus^[57] wurde die dirigierte *ortho*-Metallierung (DoM) weitreichend zur regioselektiven Funktionalisierung von substituierten Arenen und Heteroarenen verwendet. Zahlreiche Substituenten, beispielsweise Carbamat-, Amid-, Methoxy- oder Cyangruppen, dirigieren die Metallierung durch starke Lithiumbasen bei diesen Reaktionen. Die am häufigsten genutzten Basen für Lithiierungen sind Organolithiumreagentien wie BuLi oder $s\text{BuLi}$ sowie sterisch anspruchsvolle, nichtnukleophile Lithiumamide wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (TMPLi, **1**). Diese Basen sind kommerziell erhältlich und gut löslich in Ethern und Alkanen. Kürzlich hat die Gruppe um Snieckus über die regioselektive Synthese der mehrfach substituierten Chromencarboxamide **37** und **38** berichtet, wobei sie von Arylcarbamaten wie **39** ausgingen (Schema 10).^[57] Wird **39** mit dem sterisch gehinderten TMPLi (**1**; 1.1 Äquiv.) behandelt, liefert die dirigierte Metallierung und nachfolgende aromatische *ortho*-Fries-Umlagerung der Carbamoylgruppe, gefolgt von einer intramolekularen Michael-Addition, das Chromenoncarboxamid **37** in 97 % Ausbeute (Schema 10).



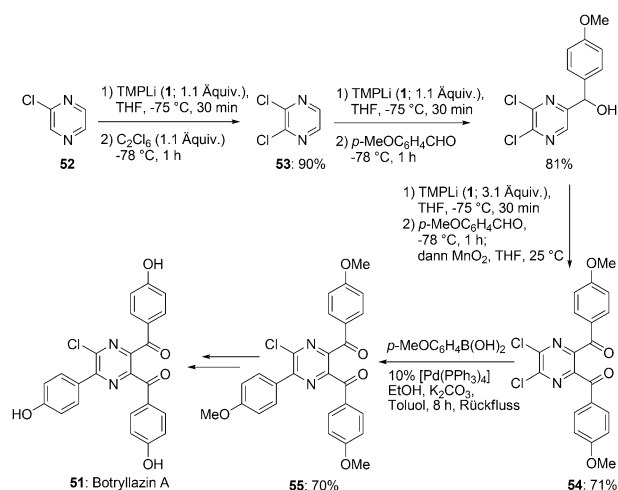
Schema 10. Synthese der Chromenoncarboxamide **37** und **38**.

Hingegen ergibt eine Lithiierung mit LDA (1.1 Äquiv.) bemerkenswerterweise das isomere Chromenoncarboxamid **38**. Die Deprotonierung der acetylenischen Methylgruppe in **39** ergibt zunächst das Cumulen-Enolat **40**. Ein Carbamoylgruppen-Transfer führt zum Phenolat **41**, das nach einer intramolekularen Michael-Addition das Produkt **38** in 99 % Ausbeute liefert (Schema 10).^[57] Studien von Schlosser und Mitarbeitern haben gezeigt, dass die Trifluormethylgruppe in sterischer Hinsicht sowohl als Störquelle aber auch als Impulsgeber in Metallierungen wirken kann.^[58–61] Schlosser und Mitarbeiter veranschaulichten ebenfalls die Bedeutung des „Buttressing“-Effekts an Halogenarenen während deren Deprotonierungen.^[62] Im Fall von elektronenarmen Substraten, wie **42**, findet die Metallierung mit TMPLi (**1**) in Position 2 statt, wobei das Aryllithiumderivat **43** erzeugt wird, dessen Carboxylierung die Carbonsäure **44** in 83 % Ausbeute liefert.^[61] Weniger reaktive Substrate, wie **45**, erfordern hingegen die Verwendung einer aktiveren Basenkombination, z. B. „Faiglmix“^[63] – eine Mischung aus **1**, *N,N,N',N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (PMDTA) und KO^tBu. Folglich wurde 1-Brom-3-trifluormethylbenzol (**45**) in Position 2 metalliert. Das Abfangen des metallorganischen Intermediats **46** mit Kohlendioxid ergibt die entsprechende Benzoesäure **47** in 24 % Ausbeute (Schema 11).^[61] Bemerkenswerterweise wird der Benzoesäuremethylester **48** mit **1** bei –78 °C leicht unter Bildung des Lithiumreagens **49** deprotoniert, das nach Transmetallierung mit ZnCl₂ direkt mit Brom zu dem 1,2-Dibromaren **50** reagiert (43 % Ausbeute).^[64]



Schema 11. Lithiierung von substituierten Trifluormethylbenzolen mit TMPLi (**1**) und nachfolgendes Abfangen mit Elektrophilen.

Im Jahr 2005 haben Turck und Quéguiner^[65] eine siebenstufige Synthese des Antitumor-Alkaloids Botryllazin A (**51**) beschrieben. Ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Chlorpyrazin (**52**) umfasst die Synthese aufeinanderfolgende regioselektive Lithiierungen (Schema 12). Die Metallierung von **52** mit TMPLi (**1**; 1.1 Äquiv., –75 °C), gefolgt von Chlorierung mit C₂Cl₆, ergibt 2,3-Dichlorpyrazin (**53**) in 90 % Ausbeute. Zwei aufeinanderfolgende Sequenzen aus Lithiierung mit **1** und anschließender Addition an *p*-Methoxybenzaldehyd, gefolgt von einer MnO₂-Oxidation, liefern das Diketon **54**. Hiernach ergibt eine Suzuki-Kreuzkupplung mit 4-Methoxyphenylboronsäure das tetrasubstituierte Pyrazin **55** in 70 % Ausbeute. Nach zwei weiteren Stufen wurde Bot-



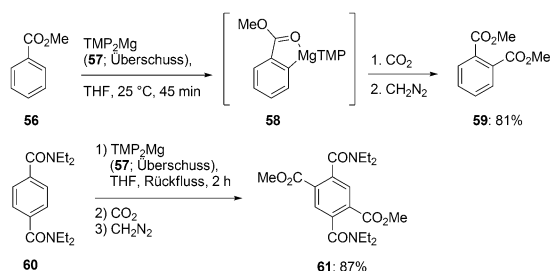
Schema 12. Totalsynthese von Botryllazin A (**51**).

ryllazin A (**51**) in einer Gesamtausbeute von 25 % erhalten (Schema 12).

Obwohl Lithiumamidbasen nach wie vor gängige Lithierungsreagentien sind, leiden diese hoch reaktiven Basen unter einigen Einschränkungen. Aufgrund ihrer hohen Reaktivität und starken Nukleophilie führen diese Reagentien oft zu unbeabsichtigten Nebenreaktionen, z. B. der Chichibabin-Addition.^[66] Während der dirigierten *ortho*-Lithiierung von Ester-substituierten Arenen mit TMPLi (**1**) beobachteten Beak und Mitarbeiter die Addition von lithiiertem Aren an die Estergruppe eines weiteren, nichtmetallierten Arens.^[67] Derartige Nebenreaktionen können jedoch durch Abfangen des in situ erzeugten, lithiierten Arens mit Elektrophilen verhindert werden, sofern die Elektrophile sperrige Estergruppen enthalten.^[68,69] Des Weiteren erfordert die Deprotonierung von Arenen und Heteroarenen durch Lithiumbasen in vielen Fällen tiefe Temperaturen (–78 bis –100 °C). Manchmal ist ein Überschuss an Base zwingend notwendig, der sich jedoch in Bezug auf Reaktionen im größeren Maßstab als unpraktisch erweist.

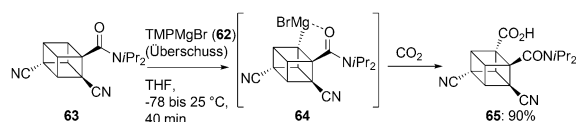
2.2. Frühe Magnesierungen mit Magnesiumamiden

1947 berichtete Hauser über Magnesiumamide der allgemeinen Formel R₂NMgX bzw. (R₂N)₂Mg (Hauser-Basen).^[70] Diese Magnesiumamidbasen zogen neues Interesse auf sich.^[71] Eaton verdeutlichte das Potenzial der Hauser-Basen in dirigierten *ortho*-Magnesierungen von Arenen. Folglich wurde die Metallierung von Benzoesäuremethylester (**56**) bei 25 °C mit einem Überschuss an TMP₂Mg (**57**) in THF durchgeführt, wobei das Magnesiumreagens **58** erhalten wurde. Nachfolgendes Abfangen des Intermediats mit Kohlenstoffdioxid und Diazomethan ergibt den Phthalsäuredimethylester **59** in 81 % Ausbeute (Schema 13).^[72] Die Behandlung von *N,N,N',N'*-Tetraethylbenzol-1,4-dicarboxamid (**60**) mit **57** (Überschuss, THF, Kochen am Rückfluss, 2 h), gefolgt von einer Carboxylierung und Veresterung, ergibt den Terephthalsäureester **61** in 87 % Ausbeute (Schema 13).^[72]



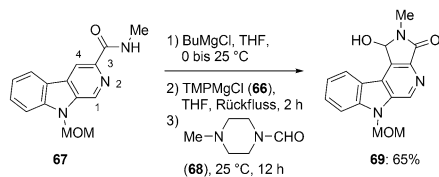
Schema 13. Metallierung von Benzoessäurederivaten durch TMP_2Mg (**57**), gefolgt von einer Carboxylierung.

Hierbei veranschaulichten Eaton und Mitarbeiter die Aktivierung und dirigierenden Eigenschaften der Amide in *ortho*-Magnesierungen. Die Magnesierung von Cyclopropan- und Cyclobutancarboxamiden mit TMPMgBr (**62**) und TMP_2Mg (**57**) zur Derivatisierung dieser Substrate wurde von ihnen ebenfalls untersucht.^[72,73] Entsprechend magnesiert **62** das amidosubstituierte Cuban **63**, was zu dem β -Amidocubylmagnesium-Intermediat **64** führte. Die Carboxylierung mit Kohlendioxid lieferte das hoch funktionalisierte Cuban **65** in 90 % Ausbeute (Schema 14).^[72]



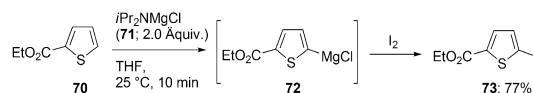
Schema 14. Magnesierung des funktionalisierten Cubans **63** durch TMPMgBr (**62**), gefolgt von einer Carboxylierung.

Mulzer und Mitarbeiter berichteten 1995 über die regio-selektive Funktionalisierung von Pyridincarboxamiden und Carbamaten unter Verwendung von TMPMgCl (**66**) als Metallierungsreagens.^[74] Gleichzeitig konnte eine regio-selektive *ortho*-Magnesierung des β -Carboline-3-carboxamids **67** ausschließlich an C4 erreicht werden (Schema 15). Nachfolgendes Abfangen des Mg-Intermediats mit *N*-Formyl-*N'*-methylpiperazin (**68**) ergab das 3,4-substituierte β -Carboline **69**, eine Vorstufe physiologisch aktiver Verbindungen, in 65 % Ausbeute (Schema 15).^[75] Kondo und Sakamoto nutzten diese Methode zur regio- und chemoselektiven Funktionalisierung von Heterocyclen wie Indolen,^[76] Thiophencarboxylaten und Thiazolen.^[77] Folglich wurde 2-Carboethoxythiophen (**70**) an C5 unter Verwendung eines Überschusses an $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$ (**71**; 2 Äquiv., 25 °C, 10 min) metalliert. Das magnesierte Zwischenprodukt **72** wurde im Anschluss mit Iod



Schema 15. Magnesierung von **67** durch TMPMgCl (**66**), gefolgt vom Abfangen mit **68**.

behandelt, wobei das funktionalisierte Iodthiophen **73** in 77 % Ausbeute erhalten wurde (Schema 16).^[77]



Schema 16. Magnesierung von Heterocyclen mit $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$ (**71**), gefolgt von einer Iodolyse.

Auch nach umfangreichen Studien von Eaton, Mulzer und anderen auf dem Gebiet der dirigierten Magnesierungen von Arenen und Heteroarenen leiden die Hauser-Basen nach wie vor unter einigen Einschränkungen. Ein schwerwiegender Nachteil ist ihre geringe Löslichkeit in gängigen organischen Lösungsmitteln. Im Allgemeinen bedarf es eines großen Überschusses an Magnesiumamid (2–12 Äquiv.), um hohe Umsätze und Reaktionsgeschwindigkeiten zu erlangen.^[74] Daher sind Folgereaktionen mit Elektrophilen (bis 8–10 Äquiv.) kompliziert.^[78] Darüber hinaus fungieren Magnesiumumdiamide wie $(i\text{Pr}_2\text{N})_2\text{Mg}$ in wenig solubilisierenden Medien als Reduktionsmittel. Hierdurch bedingt werden Carbonyl-, Nitro- und Azosubstituenten oft während solcher Metallierungsreaktionen reduziert.^[79] Im Vergleich zu ihren Lithium-Gegenstücken wirken Magnesiumamidbasen inhärent schwächer metallierend.

3. Metallierungen mit gemischten Metall-„at“-TMP-Amiden

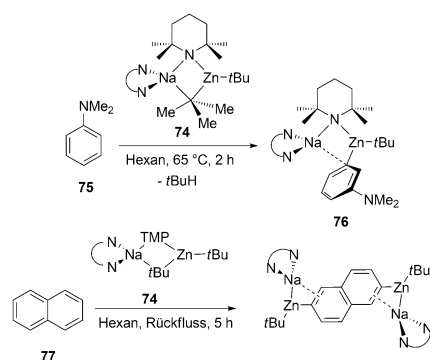
3.1. Allgemeines

Um die Toleranz der Lithiumbasen^[5–9,80] für funktionelle Gruppen zu verbessern, wurde in jüngster Zeit eine neue Klasse von gemischtmetallischen Komplexen, die „at“-Basen, entwickelt. Wichtige Beiträge wurden kürzlich von Kondo, Uchiyama, Mulvey und Mongin beschrieben.^[9] Schlosser und Lochmann begründeten den „Superbasen“-Ansatz und das Konzept der „symbiotischen Handlungsweise“ von gemischten Metallreagentien. Der $\text{BuLi-KO}^t\text{Bu}$ -Komplex (LiC-KOR ; Lochmann-Schlosser-Reagens) weist im Vergleich zu BuLi eine erhöhte Reaktivität auf.^[81] Diese Basenkombination deprotoniert mit Leichtigkeit schwache oder nichtaktivierte Benzolderivate und zeigt außergewöhnliche Regioselektivität.^[81] Als Ergänzung zu dieser gemischtmetallischen LiC-KOR -Superbase wurde von Caubère eine Reihe von homometallischen Superbasen vorgestellt.^[82] Eine der meistgenutzten und am weitesten verbreiteten Basen ist $\text{BuLi-Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OLi}$ (Caubères Base).^[82] Gros und Fort haben dieses Reagens erfolgreich zur Metallierung von Pyridinen genutzt.^[83] In einer systematischen Studie dieser gemischtmetallischen Basen wurden die strukturellen Grundlagen der „Superbasizität“ untersucht.^[9] Hierbei führte Mulvey den Begriff „avant-garde complex metalators“ ein, der eine Reihe von „at“-Spezies hervorheben soll.^[9]

„At“-Basen der allgemeinen Formel $\text{R}_n\text{R}'_m\text{MLi}$ (oder Na) wurden insbesondere detailliert erforscht ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Zn}, \text{Al}$,

Mn, Cu usw., aber $M \neq$ Alkalimetall; R, R' = Alkyl, Amino, Halogen usw.). Das Alkalimetall, Li oder Na, ist eine essenzielle Komponente dieser Klasse an Metallierungsreagentien. Mulvey und Mitarbeiter stellten ebenfalls den Ausdruck der Alkalimetall-vermittelten Metallierung („alkali-metal-mediated metalation“) vor, um den synergetischen Effekt der „at“-Basen zu betonen. Die außergewöhnliche Reaktivität von „at“-Basen kann nicht durch die homometallischen Reagentien selbst erhalten werden.^[9] Das TMP-Anion, das in diese Komplexe eingebunden ist, hat einen besonders großen Einfluss auf die Reaktivität der gemischtmetallischen „at“-Reagentien. Infolgedessen konzentrierten sich jüngste Untersuchungen auf Dimetall-TMP-Basen, wie Magnesiate,^[84–88] Zinkate,^[89,90] Aluminate,^[91,92] Cadmate,^[93] Chromate,^[94] Manganate^[95] und Ferrate.^[94] Das TMP-Anion in diesen Reagentien ist ausnahmslos der einzige oder zumindest der aktivste Basenligand, der die Metallierung des Substrats ermöglicht. Die vorrangige Triebkraft ist die Abspaltung von TMP-H aus der Anordnung. Folglich führte die Kombination aus metallorganischen Verbindungen weicher Metalle mit Alkali- oder Erdalkalimetall-Additiven zu gemischtmetallischen „at“-Basen mit herausragendem Potenzial, wie $R_2Zn(TMP)Li$ oder $R_2Zn(TMP)Li/Na$ -TMEDA.^[89,90,96]

Die hoch reaktive Aluminiumbase $tBu_3Al(TMP)Li$ wurde von Uchiyama, Mulvey und Wheatley vorgestellt.^[91,97] Während herkömmliche Basen, wie Alkylolithiumverbindungen oder Lithiumamide, im Allgemeinen lateral oder in *ortho*-Position metallieren, ermöglichen Basen wie $[(TMEDA)Na(TMP)Zn(tBu)_2]$ (**74**) die Metallierung von *N,N*-Dimethylanilin (**75**) in *meta*-Position (Schema 17).^[98] Eine Kristallstrukturanalyse der metallierten Spezies **76** bestätigt diese erstaunliche Regioselektivität.^[99] In ähnlicher Weise wurde Naphthalin (**77**) durch die gemischte Na/Zn-„at“-Base **74** in den Positionen 2 und 6 zinkiert (Schema 17).^[99] Bemerkenswerterweise metalliert $[(TMEDA)Na(TMP)(Bu)Mg(TMP)]$ Toluol in *meta*-Position.^[100]

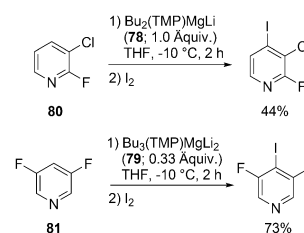


Schema 17. Ungewöhnliche Metallierungen durch das TMP-Zinkat **74**.

3.2. TMP-Magnesiatbasen

Seit der ersten Herstellung des Organomagnesiats Ph_3MgLi durch Wittig und Mitarbeiter^[101] wurden einige strukturelle und synthetische Untersuchungen über Lithiumtrialkylmagnesiate beschrieben. Castaldi und Borsotti be-

richtete, dass Trifluormethylbenzol erfolgreich mit Bu_3MgLi metalliert wurde.^[102] Quéguiner und Mongin nutzten $Bu_2Mg(TMP)Li$ (**78**) und $Bu_3Mg(TMP)Li_2$ (**79**) zur regioselektiven Metallierung von substituierten Chlor- und Fluorpyridinen (**80** und **81**; Schema 18).^[103] Diese Metallierungen erforderten

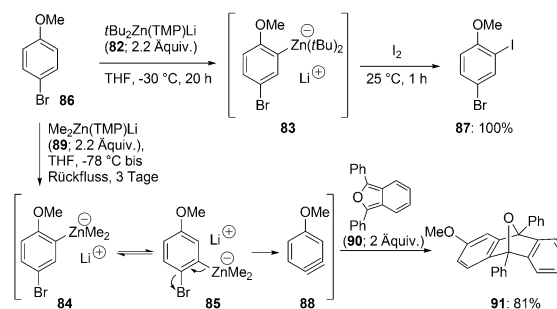


Schema 18. Metallierung und Funktionalisierung substituerter Pyridine durch $Bu_2Mg(TMP)Li$ (**78**) und $Bu_3Mg(TMP)Li_2$ (**79**).

nicht so tiefe Temperaturen wie entsprechende Umsetzungen mit $BuLi$ ($-10^\circ C$ statt $-78^\circ C$). Mulveys Gruppe berichtete über vielfältige Synthesemethoden und Charakterisierungen der gemischtmetallischen Magnesiumamide zur selektiven Deprotonierung von Arenen wie Toluol,^[98,100] Benzol,^[104] Furan,^[105] Ferrocen,^[106] Ruthenocen,^[106] Osmocen^[106] und Dibenzolchrom-Derivaten.^[107]

3.3. TMP-Zinkatbasen

Kondo und Uchiyama beschrieben hoch chemoselektive Zinkierungen funktionalisierter Arene^[89,90,96] und Heterocyclen^[108] unter Verwendung von Zinkaten wie $tBu_2Zn(TMP)Li$ (**82**), das aus tBu_2Zn und $TMPLi$ (**1**) hergestellt wurde. Diese Metallierungsreagentien waren kompatibel mit Substraten, die empfindliche Ester- oder Cyangruppen tragen. Die Art der Alkylgruppen in den Zinkaten beeinflusst drastisch die Reaktivität der resultierenden Arylzinkate **83–85**. Folglich ergibt die Behandlung von 4-Bromanisol (**86**) mit $tBu_2Zn(TMP)Li$ (**82**; 2.2 Äquiv.) nach einer Iodolyse das 2-Iod-4-bromanisol (**87**) in quantitativer Ausbeute (Schema 19).^[96c] Bemerkenswerterweise wird die Bildung des Benzins **88** lediglich bei der Verwendung von $Me_2Zn(TMP)Li$ (**89**) beobachtet, jedoch nicht mit **82**.^[96c] Eine Folgereaktion

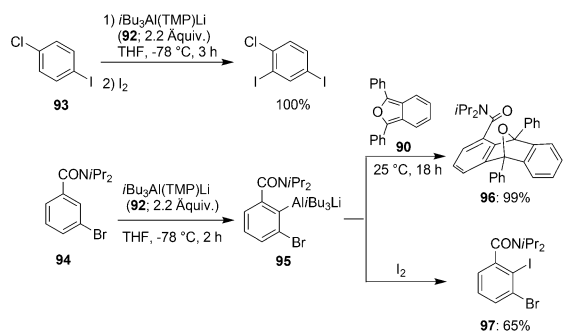


Schema 19. Zinkierungen von 4-Bromanisol durch $tBu_2Zn(TMP)Li$ (**82**) und $Me_2Zn(TMP)Li$ (**89**).

mit dem Isobenzofuran **90** ergibt das Addukt **91** in 81 % Ausbeute (Schema 19). Arene wie Benzol,^[109] Naphthalin,^[110] Ferrocen,^[111] Diisopropylbenzamid,^[112] Anisol,^[113] *N,N*-Dimethylanilin,^[114] Toluol,^[115] Benzonitril^[116] und Pyridin^[117] werden durch Lithium- und Natrium-Amidozinkate in Gegenwart solubilisierender Additive wie TMEDA zinkiert. Kristalline Komplexe von solchen metallierten Spezies wurden isoliert und strukturell analysiert.^[9,115,117] Des Weiteren enthüllt detaillierte mechanistische Untersuchungen, dass sowohl Na-TMP-Zinkate wie **74** (Schema 17) als auch Li-TMP-Zinkate wie **82** als Amidobasen wirken.^[118] Jedoch deprotoniert lediglich im Fall des Na-Zinkats (**74**) der Alkyl- ligand das freigesetzte TMP-H und ermöglicht die Wiedereingliederung des Amidliganden in den metallorganischen Komplex.

3.4. TMP-Aluminatbasen

Aluminiumorganische Verbindungen^[119] wurden bereits weitläufig als Lewis-Säuren^[22,120] oder Synthesebausteine^[121] verwendet. Ursprünglich berichtete Yamamotos Gruppe über den Gebrauch von Et₂Al(TMP) zur regioselektiven Deprotonierung von Epoxiden^[122] und als Katalysator in der Fischer-Indolsynthese.^[123] Dreifach koordinierte Aluminiumreagentien wie Et₂Al(TMP) erwiesen sich als ineffektiv in der direkten Aluminierung funktionalisierter Arene. Dagegen entwickelten Uchiyama und Mitarbeiter die hoch chemoselektive Lithium-Aluminatbase *i*Bu₃Al(TMP)Li (**92**).^[92,124,125] Dieses Reagens wirkt hoch regioselektiv und ist mit vielfältigen funktionellen Gruppen, z. B. Ester- oder Cyangruppen, verträglich. Interessanterweise konnten Aryliodide durch **92** deprotoniert werden, wobei Halogen-Metall-Austauschreaktionen verhindert wurden.^[92] Im Gegensatz zu den Reaktionen mit Li-TMP-Zinkaten (siehe Schema 19) konnte die Erzeugung von Benzin-Intermediaten durch den Einsatz von **92** bei tiefen Temperaturen unterdrückt werden. Folglich wurde 4-Chloriodbenzol (**93**) durch **92** (2.2 Äquiv., –78 °C, 3 h) metalliert. Die Iodolyse lieferte 4-Chlor-1,3-diiodbenzol in quantitativer Ausbeute (Schema 20).^[124] In gleicher Weise lieferte die Aluminierung des Benzamidderivats **94** mit **92** (2.2 Äquiv., –78 °C, 2 h) das entsprechende Aluminiumreagens **95**. Eine Cycloaddition mit dem Isobenzofuran **90** führt zum Addukt **96** in 99 % Ausbeute. Alternativ liefert die

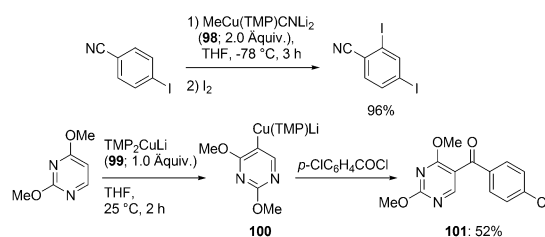


Schema 20. Aluminierung mit *i*Bu₃Al(TMP)Li (**92**) und nachfolgendes Abfangen mit Elektrophilen.

Iodolyse von **95** das 3-Brom-2-iodbenzamid (**97**) in 65 % Ausbeute (Schema 20).^[92]

3.5. TMP-Cuprat- und TMP-Cadmatbasen

Uchiyama und Mitarbeiter berichteten über hoch regio- und chemoselektive Cuprierungen funktionalisierter Arene und Heteroarene.^[126] Zahlreiche funktionelle Gruppen, wie Nitrile oder Amide, und empfindliche Heteroarene wurden hierbei toleriert. Folglich ergab die Behandlung von 4-Iodbenzonitril mit MeCu(TMP)(CN)Li₂ (**98**; 2.0 Äquiv., –78 °C, 3 h) und anschließende Iodolyse das 2,4-Diiodbenzonitril in 96 % Ausbeute (Schema 21). Mongin und Mitarbeiter berichteten gleichfalls über die Cuprierung einiger Heterocyc-

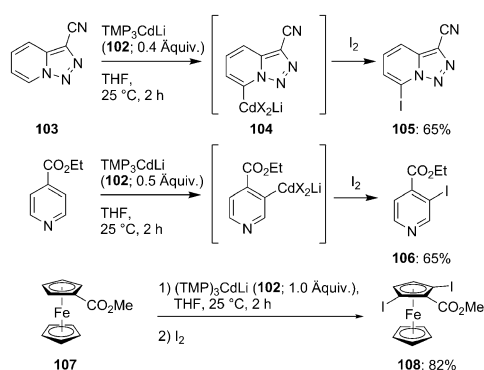


Schema 21. Cuprierung von Arenen und Heterocyclen unter Verwendung von MeCu(TMP)(CN)Li₂ (**98**) und TMP₂CuLi (**99**).

len, wie Thiophen, Furan, 2-Halogenpyridinen und 2,4-Dimethoxypyrimidinen, unter Verwendung von Lithium-Amidocupraten.^[127] 2,4-Dimethoxypyrimidin wurde selektiv durch TMP₂CuLi (**99**) metalliert (25 °C, 2 h). Das resultierende Pyrimidylcuprat **100** lieferte nach Benzoylierung mit 4-Chlorbenzoylchlorid das funktionalisierte Keton **101** in 52 % Ausbeute (Schema 21).^[127]

Mongin und Uchiyama beschrieben die neue Base TMP₃CdLi (**102**), die sie aus CdCl₂·TMEDA und TMPLi (**1**) erhielten.^[93] Substituierte Arene und Heteroarene mit empfindlichen Funktionen, beispielsweise Ester-, Cyan- und Ketogruppen, werden regioselektiv metalliert.^[93,128] Die Cadmiumbase **102** wandelte substituierte Triazolpyridine wie **103** in das entsprechende Cadmiumreagens **104** um (25 °C, 2 h),^[129] dessen Iodolyse anschließend das Iodtriazolpyridin **105** in 65 % Ausbeute lieferte (Schema 22).^[93,128,130] Isonicotinsäureethylester wird von **102** (25 °C, 2 h) regioselektiv cadmiert und durch anschließende Iodolyse in die substituierte Isonicotinsäure **106** überführt (65 % Ausbeute).^[130]

Detaillierte NMR-spektroskopische Untersuchungen und DFT-Rechnungen bestätigen die Struktur von **102** als eigentliches Metallierungsreagens.^[128,131] Des Weiteren vereinfacht die Verwendung von TMEDA-solvatisiertem TMP₃CdLi (**102**) das Reaktionsprotokoll, da CdCl₂·TMEDA weniger hygroskopisch ist als CdCl₂.^[128,131] Bemerkenswert ist eine Reihe von substituierten Ferrocenen durch **102** in die Organocadmiumspezies überführt. Demzufolge führen die Cadmierung des Ferrocens **107** mit **102** (1 Äquiv., 25 °C, 2 h) und anschließende Iodolyse zu dem Diiodferrocen **108** (82 % Ausbeute; Schema 22).^[132] Die Toxizität der Cad-



Schema 22. Cadmierung von N-Heterocyclen und Ferrocenderivaten durch TMP_3CdLi (**102**), gefolgt von Iodolyse.

miumverbindungen schränkt jedoch den Einsatz dieser hoch effizienten Reagentien ein.

4. LiCl-aktivierte TMP-Basen

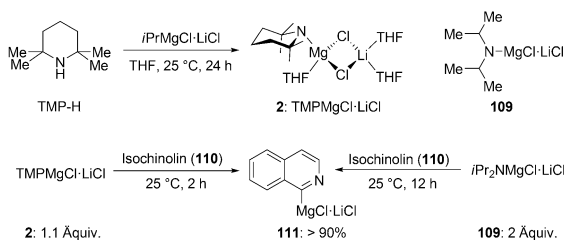
4.1. Allgemeines

Die Kombination von sterisch gehinderten, nichtnukleophilen Metallamiden mit LiCl erzeugt kinetisch hoch reaktive und THF-lösliche Basen. Diese Metallamide reagieren im Allgemeinen unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Base und erzeugen metallorganische Intermediate, die direkt mit vielfältigen Elektrophilen weiterreagieren. Die wichtigsten dieser gehinderten Basen sind LiCl-solubilisierbare Magnesium- und Zinkbasen: $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**), $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (**3**), $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (**4**) und $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{LiCl}$ (**5**). Aufgrund der praktischen Bedeutung dieser Basen wird ihre Reaktivität detailliert beschrieben.

4.2. $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ und verwandte Magnesiumbasen

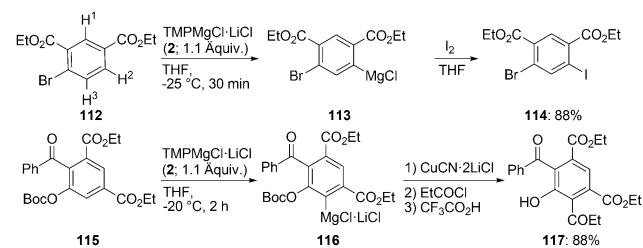
Seit Hausers bahnbrechender Arbeit^[70a] wurde eine Reihe von Magnesiumbasen in der organischen Synthese verwendet.^[70,72–74] All diese Basen waren jedoch aufgrund von Aggregation der Magnesiumamide R_2NMgX nur wenig in THF löslich. Daher erforderte die vollständige Deprotonierung eines Arensubstrats bis zu 10 Äquivalenten an Base. Darüber hinaus resultierte die geringe Löslichkeit dieser Magnesiumamide in langsamen Metallierungen, weil die Geschwindigkeit einer Metallierung proportional zu den Konzentrationen des Substrats und der eingesetzten Base ist. Veith und Mitarbeiter erkannten, dass monomere Strukturen bei voluminösen Metallamiden bevorzugt sind.^[80f] In der metallorganischen Synthese war ebenfalls wohl bekannt, dass zahlreiche Metallsalze durch LiCl solubilisiert werden.^[133,25,43] Daher wurde $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) durch die Reaktion von TMP-H mit $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ ^[43a] in THF bei 25 °C über 24 h hergestellt.^[84] Auf diesem Weg kann **2** in quantitativer Ausbeute als 1.2 M Lösung in THF erhalten werden.^[84] Die hohe Löslichkeit von **2** spricht für eine monomere Struktur des Magnesiumamids.

Diese Vermutung wurde später von Mulveys Gruppe^[70c] durch eine entsprechende Kristallstrukturanalyse weiter gestützt. Hierin verbrücken zwei Chloratome die beiden Metalle, Mg und Li (Schema 23). Interessanterweise hat das



Schema 23. Synthese von $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) und Hinweise auf seine hohe kinetische Basizität.

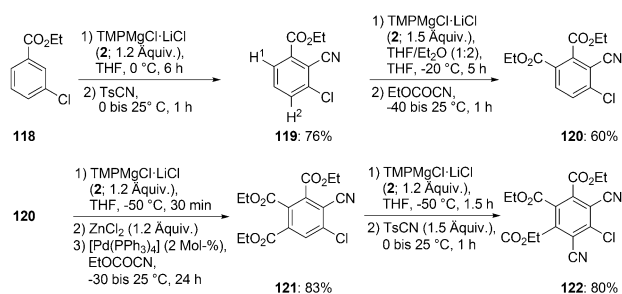
Magnesiumamid $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**109**) eine weitaus geringere Löslichkeit (0.6 M in THF) und eine reduzierte Reaktivität. Diese beiden Eigenschaften deuten darauf hin, dass in **2** eine stärkere Aggregation mit LiCl vorliegt als in **109**. Demzufolge benötigt die Magnesierung von Isochinolin (**110**) zwei Äquivalente an $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**109**) und 12 h bei 25 °C, während dieselbe Metallierung durch $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) bereits innerhalb von 2 h bei 25 °C vollständig ist und lediglich 1.1 Äquivalente an Base erfordert. Beide Reaktionen führen zu 2-Chinolylmagnesiumchlorid (**111**) in über 90 % Ausbeute (Schema 23).^[84] Da eine Kohlenstoff-Magnesium-Bindung weitaus weniger ionisch ist als eine Kohlenstoff-Lithium-Bindung, werden funktionelle Gruppen besser toleriert.^[134] Beispielsweise gestaltet sich die Synthese von Ester-substituierten Aryllithiumverbindungen in THF schwierig; selbst bei der Verwendung von sterisch gehinderten Estern, wie einem *tert*-Butylester, bei tiefen Temperaturen. Dagegen werden vielfältige Estergruppen unter den milden Bedingungen der Umsetzung mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) toleriert. Folglich erzeugt die Behandlung des Bromisophtalsäurediethylesters **112** mit **2** (1.1 Äquiv.) bei –25 °C binnen 30 min in über 90 % Ausbeute das funktionalisierte Magnesiumderivat **113**, dessen Iodolyse das hoch funktionalisierte Iodbenzol **114** in 88 % Ausbeute ergibt.^[84] Die hohe kinetische Basizität von **2** ermöglicht Metallierungen unter milden Bedingungen und führt zu hoch selektiven Magnesierungsreaktionen. Das Proton H^1 des Diesters **112** (Schema 24) ist sterisch abgeschirmt, daher abstrahiert die voluminöse TMP-Base **2** lediglich das Proton H^2 . Dieses Beispiel veranschau-



Schema 24. Regio- und chemoselektive Magnesierung hoch funktionalisierter Arene.

licht auch die Bedeutung einer Präkoordination an die Estergruppe, die von Snieckus und Beak herausgestellt wurde.^[80b] Die resultierende Magnesiumspezies **113** ist vollkommen stabil bei -25°C . Die beiden Esterfunktionen in **113** sind insbesondere kompatibel mit einem Magnesiumderivat bei Temperaturen bis $+10^{\circ}\text{C}$. Ein ähnliches Substrat, das tetrasubstituierte Benzol **115**, das vier empfindliche Gruppen trägt – zwei Estergruppen, eine *tert*-Butoxycarbonyloxy-(BocO)-Gruppe und eine Benzoylfunktion (PhCO) –, wird von **2** (1.1 Äquiv.) bei -20°C innerhalb von 2 h glatt und vollständig deprotoniert. Das dadurch erzeugte hoch funktionalisierte Magnesiumreagens **116** wurde mit Propionylchlorid in Gegenwart von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ ^[135] leicht acyliert, wobei nach Abspaltung der Boc-Gruppe mit $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ das pentasubstituierte Phenol **117** in 88 % Ausbeute erhalten wurde (Schema 24).^[85, 136]

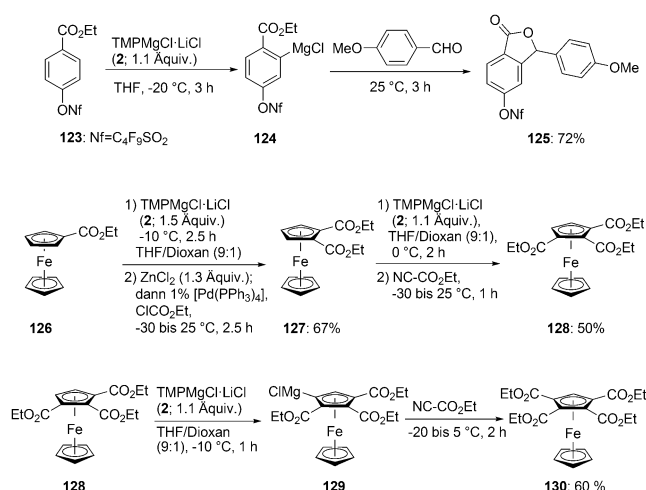
Die Magnesierung unter Verwendung von $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) ermöglicht eine Metallierung aller verfügbaren Positionen des Benzolrings. Ausgehend von 3-Chlorbenzoesäureethylester **118** führten vier konsekutive Metallierungen mit **2** über die Intermediate **119–121** zu dem hexasubstituierten Benzol **122** in ca. 30 % Gesamtausbeute (Schema 25).^[136] Interessanterweise ist die Metallierung von



Schema 25. Synthese eines hexasubstituierten Benzolderivats durch vier aufeinanderfolgende Magnesierungen mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**).

119 mit **2** in THF lediglich partiell regioselektiv, weil eine konkurrierende Deprotonierung unter Abspaltung von H^2 in einem Verhältnis von ca. 90:10 auftritt. Dieses Verhältnis konnte durch die Wahl eines weniger polaren Lösungsmittelgemischs THF/ Et_2O (1:2) zugunsten der Deprotonierung unter Abspaltung von H^1 auf 98.5:1.5 verbessert werden (Schema 25).

Mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) gelingt die Magnesierung einer Reihe funktionalisierter Arene. Beispielsweise ist auch eine hoch elektrophile Nonaflat-Funktionalität mit den milden Metallierungsbedingungen kompatibel.^[137] Folglich wird das Nonaflat **123** durch **2** (-20°C , 3 h) zu dem Grignard-Reagens **124** magnesiert. Zugabe eines aromatischen Aldehyds ergibt das erwartete Lacton **125** in 72 % Ausbeute (Schema 26).^[138] Hoch funktionalisierte Ferrocene können durch aufeinanderfolgende Magnesierungen von Carboethoxyferrocen **126** erhalten werden. Die Magnesierung von **126** mit **2** in THF/Dioxan (9:1; 25°C , 2.5 h), gefolgt von einer Transmetallierung mit ZnCl_2 und einer Pd-katalysierten Kreuzkupplung mit

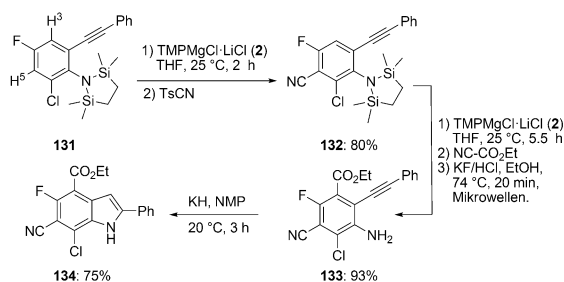


Schema 26. Synthese hoch funktionalisierten Arene und Ferrocene unter Verwendung von $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**).

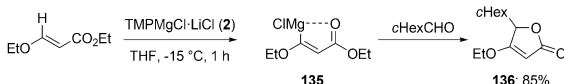
CICO_2Et ,^[139] führt zu dem disubstituierten Ferrocen **127** in 67 % Ausbeute.^[140] Eine zweite Magnesierung mit **2** und Abfangen mit NCCO_2Et ergibt das trisubstituierte Ferrocen **128** in 50 % Ausbeute. Obwohl die Fe-C-Bindungslänge dem Wert der Ferrocen-Grundstruktur entspricht (2.03–2.04 Å), sodass keine Schwächung der η^5 -Bindung ersichtlich ist, stellten sich das Ferrocen **128** und verwandte hoch funktionalisierte Derivate als empfindliche Substrate heraus. Die weitergehende Magnesierung von **128** mit **2** (-10°C , 1 h) führte zu **129**, das mit Cyanameisensäureethylester unter Bildung des tetrasubstituierten Ferrocens **130** abgefangen wurde (60 % Ausbeute; Schema 26).^[140]

Die Synthese von hoch funktionalisierten Indolen wird durch mehrfache Magnesierungen mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) an einfach zugänglichen, geschützten Anilinderivaten ermöglicht.^[141] Folglich liefert die Reaktion des tetrasubstituierten geschützten Anilins **131** mit **2** (25°C , 2 h) durch selektive Metallierung in Position 5 ein intermediäres Grignard-Reagens, das mit TsCN zu dem entsprechenden Benzonitril **132** umgesetzt wurde (80 % Ausbeute). Die Behandlung von **132** mit einem zusätzlichen Äquivalent an **2** (25°C , 5.5 h), gefolgt von der Reaktion mit $\text{NC-CO}_2\text{Et}$, ergibt nach einer Desilylierung mit KF/HCl in Ethanol das hexasubstituierte Anilin **133** in 93 % Ausbeute.^[141] Durch Behandlung von **133** mit KH (2.0–3.6 Äquiv.) in NMP wird das hoch substituierte Indolderivat **134**^[141] in 75 % Ausbeute erhalten (Schema 27).^[142]

In ähnlicher Weise gelingt mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) die glatte Magnesierung von vielfältigen aromatischen Sulfonen.^[143, 144] Gleichfalls ermöglicht **2** die Deprotonierung von funktionalisierten cyclischen und acyclischen Verbindungen.^[145, 146] Folglich reagiert 2-Ethoxyacrylsäureethylester mit **2** (1.1 Äquiv., -15°C , 1 h) regioselektiv zu den β -magnesierten Acrylsäureester **135**. Die Chelatisierung mit der Esterfunktion erleichtert in hohem Maße die Metallierung und stabilisiert die resultierende Magnesiumspezies **135**, die glatt mit Säurechloriden, Allylbromid oder Aldehyden reagiert. Beispielsweise ergibt die Addition von **135** an $c\text{-HexCHO}$ das ungesättigte Lacton **136** in 85 % Ausbeute (Schema 28).^[146]



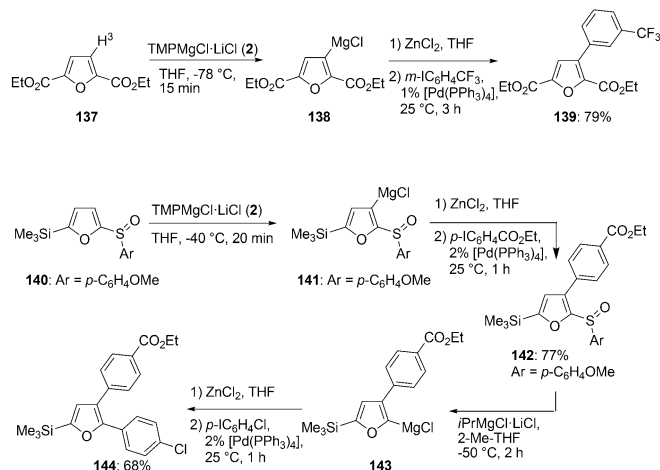
Schema 27. Aufeinanderfolgende Magnesierungen des Anilins **131** mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) zur Synthese des hoch funktionalisierten Indols **134**. Ts = Toluol-4-sulfonyl.



Schema 28. Magnesierung von 2-Ethoxycarbonsäureethylester durch $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**). cHex = cyclohexyl.

2 erweist sich ebenfalls als nützlich zur selektiven Magnesierung vielfältiger Heterocyclen, z. B. Thiophene,^[147] die deren vollständige Funktionalisierung gestattet. Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Heteroarene werden leicht durch **2** metalliert. Elektronenziehende Substituenten erleichtern beträchtlich die Magnesierung. Folglich wird ein Furan wie **137**, das zwei Ethoxycarbonylgruppen in den Positionen 2 und 5 trägt, mit **2** innerhalb von 15 min bei -78°C glatt in Position 3 metalliert. Gewöhnlich sind die Deprotonierungen mit **2** zwischen -30°C und 25°C bequem durchführbar.^[148] Diese Deprotonierung erfordert jedoch eine tiefe Temperatur, weil das intermediäre Magnesiumreagens **138** sich bei höheren Temperaturen leicht zersetzt (vermutlich durch β -Eliminierung unter Ringöffnung). Die Transmetallierung von **138** mit ZnCl_2 führt zu einem Zinkreagens, das bei 25°C unbegrenzt stabil ist. Die Kreuzkupplung dieses Zinkreagens mit einem Aryliodid in Gegenwart von 1% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ bei 25°C liefert das Furan **139** (Schema 29).^[148] Eine Sulfoxidgruppe in Position 2, wie im Beispiel des Furans **140**, stabilisiert die intermediäre Magnesiumspezies **141** und verhindert Fragmentierungsreaktionen. Darüber hinaus kann die Ringmetallierung bei -40°C durchgeführt werden und ist innerhalb von 20 min vollständig. Eine nachfolgende Negishi-Kreuzkupplung mit 4-Iodobenzoesäureethylester (2% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, 25°C , 1 h) ergibt das trisubstituierte Furan **142** in 77% Ausbeute.^[149] Die Sulfoxidfunktion, welche die Rolle einer effizienten dirigierenden Gruppe übernimmt, kann in der nächsten Stufe über einen Sulfoxid-Magnesium-Austausch entfernt werden.^[143,144,150] Folglich liefert die Behandlung von **142** mit $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ ^[143a] in 2-Methyl-THF (-50°C , 2 h) die erwartete Magnesiumspezies **143**. Im Anschluss führt eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 4-Chloriodbenzol (25°C , 1 h) zu dem trisubstituierten Furan **144** in 68% Ausbeute (Schema 29).^[149]

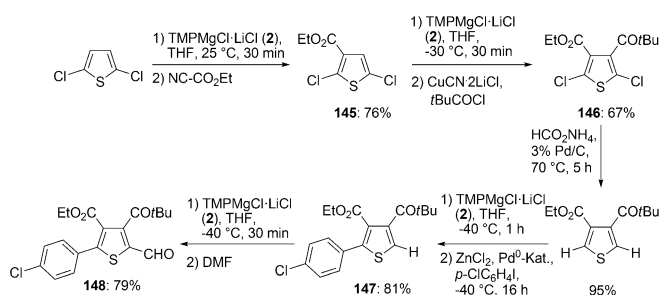
Schwefelheterocyclen haben vielfältige Anwendungen in der Synthese neuer Materialien gefunden.^[151] Thiophene sind



Schema 29. Synthese substituierter Furane durch Magnesierung mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**).

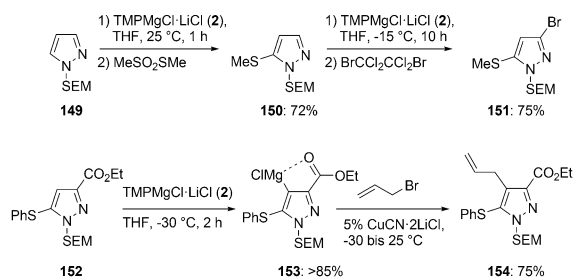
ebenfalls bedeutend als Pharmazeutika. Fünf der 100 meist-verkauften Wirkstoffe in den USA enthielten im Jahr 2007 eine Thiopheneinheit.^[152] $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) ermöglicht die Funktionalisierung aller vier Thiophenpositionen in 2,5-Dichlorthiophen.^[147] Im Unterschied zu Furan gehen in Position 3 magnesierte Thiophene im Allgemeinen keine Ringöffnung ein. Folglich führt die Reaktion von 2,5-Dichlorthiophen mit **2** (1.1 Äquiv., 25°C , 30 min), nach Abfangen mit Cyanameisensäureethylester, zum Ester-substituierten Thiophen **145** (76% Ausbeute). Eine zweite Magnesierung von **145** bei -30°C führte nach einer Kupfer-vermittelten Acylierung mit Pivaloylchlorid zum Thiophenderivat **146** in 67% Ausbeute.^[147] Beide Chlorsubstituenten des 2,5-Dichlorthiophens, die eingeführt worden waren, um die Deprotonierung an den azideren 2- und 5-Positionen zu vermeiden und die Positionen 3 und 4 zu azidifizieren, wurden durch eine Pd-katalysierte Reduktion^[153,154] mit HCO_2NH_4 in Ethanol bei 70°C unter Mikrowellenbestrahlung entfernt.^[147] Die Reduktion ist in der Regel innerhalb von 5–6 h vollständig und kompatibel mit Chlorarylfunktionen.^[147] Die dritte Magnesierung verläuft vollständig regioselektiv, und die Estergruppe dirigiert die Base **2** zur benachbarten Position. Eine Negishi-Kreuzkupplung der metallorganischen Spezies mit 4-Chloriodbenzol liefert das Thiophenderivat **147** in 81% Ausbeute. Die vierte Magnesierung mit **2**, gefolgt vom Abfangen mit *N,N*-Dimethylformamid (DMF), führt zu dem tetrasubstituierten Thiophen **148** in 79% Ausbeute und ca. 31% Gesamtausbeute ausgehend von 2,5-Dichlorthiophen (Schema 30).^[147]

$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) metalliert leicht Pyrazol in Position 5. Hingegen kann eine Metallierung in Position 4 lediglich unter dem Einfluss eines *ortho*-dirigierenden Estersubstituenten in Position 3 erreicht werden. Demzufolge ist die Reaktion des SEM-geschützten Pyrazols **149** mit **2** innerhalb 1 h bei 25°C vollständig. Das Abfangen mit MeSO_2SMe liefert das Pyrazol **150** in 72% Ausbeute. Die Metallierung mit **2** in Position 3 verläuft bei -15°C glatt und ist innerhalb von 10 h vollständig. Eine Bromierung der intermediären Grignard-Verbindung mit $\text{BrCCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}$ liefert das 3,5-disubstituierte Pyrazol **151** in 75% Ausbeute. Das Ester-substituierte Pyrazol **152**



Schema 30. Synthese des tetrasubstituierten Thiophens **148** durch aufeinanderfolgende Magnesierungen mit TMPMgCl-LiCl (**2**).

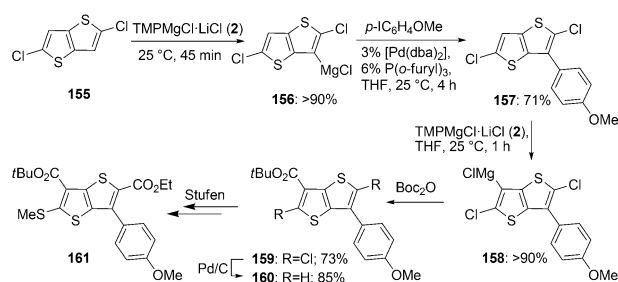
wird durch **2** bei -30°C innerhalb von 2 h in die chelatstabilisierte Heteroarylmagnesiumspezies **153** umgewandelt, die in einer Kupfer-katalysierten Allylierung mit Allylbromid zu dem trisubstituierten Pyrazol **154** reagiert (75 % Ausbeute; Schema 31).^[155]



Schema 31. Magnesierung von Pyrazolen mit TMPMgCl-LiCl (**2**). SEM = [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl.

Das Thieno[3,2-*b*]thiophen-System hat in Bezug auf die Entwicklung neuer Materialien große Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Diese Materialien sind von besonderem Interesse für Anwendungen in der organischen Photovoltaik und verwandten Bereichen.^[156] Ausgehend von 2,5-Dichlorthieno[3,2-*b*]thiophen (**155**)^[157] war eine vollständige Funktionalisierung dieses kondensierten heterocyclischen Gerüsts leicht möglich. Die Magnesierung von **155** mit **2** bei 25°C erzeugt innerhalb von 45 min das vollständig magnesiierte Thienothiophen **156**. Eine Transmetallierung mit ZnCl_2 , gefolgt von einer Negishi-Kreuzkupplung mit 4-Iodanisol liefert das substituierte Thienothiophen **157** in 71 % Ausbeute. Ein zweites Äquivalent an **2** führt unter denselben Bedingungen (25°C , 1 h) in einer quantitativen zweiten Deprotonierung zu der Grignard-Spezies **158**. Die Zugabe von Boc_2O liefert den entsprechenden *tert*-Butylester **159** in 73 % Ausbeute. Die Schlosser-Reduktion^[153,154] mit HCO_2NH_4 in Ethanol bei 120°C für 4–6 h führt zu dem Thienothiophen **160** in 85 % Ausbeute (Schema 32).^[156]

Die C-H-Bindungen in Position 2 von **160** und verwandten Thienothiophenen können ebenfalls mit TMPMgCl-LiCl (**2**; -20°C , 40 min) magnesiiert werden. Nebenreaktionen mit Esterfunktionen lassen sich dabei durch Umsetzungen bei tiefen Temperaturen vermeiden. Verschiedenartige tetrasub-



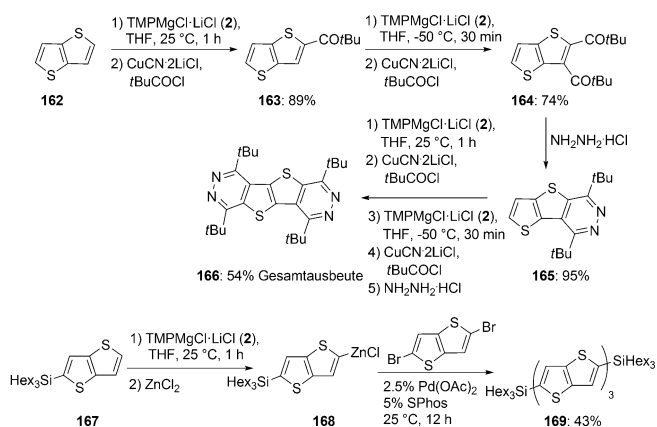
Schema 32. Synthese hoch funktionalisierter Thieno[3,2-*b*]thiophene unter Verwendung von TMPMgCl-LiCl (**2**). Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

stituierte Thienothiophene, wie **161**, wurden durch dieses iterative Magnesierungsverfahren erhalten (Schema 32).^[156]

Die direkte Magnesierung von nichtsubstituiertem Thieno[3,2-*b*]thiophen (**162**) wurde ebenfalls erreicht (25°C , 1 h), und eine anschließende Kupfer-vermittelte Acylierung mit Pivaloylchlorid lieferte das *tert*-Butylketon **163** in 89 % Ausbeute. Der Carbonylsubstituent von **163** wirkt als eine effiziente dirigierende Gruppe^[6] für den nachfolgenden Magnesierungsschritt mit **2** (-50°C , 30 min). Bemerkenswerterweise findet keine konkurrierende Magnesierung in Position 2' statt. Eine zweite Acylierung mit Pivaloylchlorid erzeugt das Diketon **164** (74 % Ausbeute), das mit Hydrazin-Hydrat in Ethanol das kondensierte Pyridazin **165** in quantitativer Ausbeute liefert. Wiederholung beider Magnesierungsschritte mit **2** und Durchführung eines zweiten Pyridazin-Ringschlusses mit Hydrazin-Hydrat erzeugt den tetracyclischen Heterocyclus **166** in 54 % Ausbeute.^[156]

Im Hinblick auf Anwendungen in den Materialwissenschaften ist die Synthese von linearen Thienothiophen-Oligomeren besonders wichtig. Das Problem bei solchen Synthesen ist gewöhnlich die geringe Löslichkeit dieser heterocyclischen Systeme. Deshalb wurde das Thieno[3,2-*b*]thiophen **167** als Ausgangsverbindung gewählt, dessen Hex_3Si -Substituent die Löslichkeit der resultierenden kurzen Oligomere erhöht. Die Magnesierung von **167** mit TMPMgCl-LiCl (**2**) erzeugt, nach einer Transmetallierung mit ZnCl_2 , das zinkierte Thienothiophen **168**. Der Einsatz von Buchwalds Katalysator^[46] (2.5 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5 % SPhos) ermöglicht die glatte Negishi-Kreuzkupplung von **168** mit 2,5-Dibromthieno[3,2-*b*]thiophen, die das trimere Thieno[3,2-*b*]thienophen **169** in 43 % Ausbeute^[156] liefert (Schema 33). Diese Studie zeigte auch, dass die Lichtempfindlichkeit von Trimeren wie **169** in hohem Maße von den Substituenten abhängt.

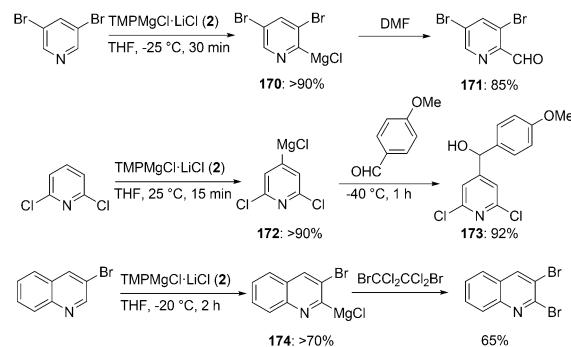
Die Metallierung von Pyridinen und Chinolinen ist insbesondere bedeutend, weil diese elektronenarmen Heterocyclen in zahlreichen Pharmazeutika anzutreffen sind. TMPMgCl-LiCl (**2**) und verwandte TMP-Basen (siehe nachfolgender Abschnitt) ermöglichen die regioselektive Funktionalisierung zahlreicher substituierter Pyridine. Durch geeignete Wahl der Base und Reaktionsparameter (z. B. Temperatur, Cosolvens, Lewis-Säure-Additive) wurde ein einzigartiges Arsenal für Syntheschemiker verfügbar. Im Allgemeinen sind Pyridine und verwandte Heterocyclen elektronenarm. Zusätzliche Stickstoffatome im Ring steigern die Elektrophilie. Diese Eigenschaft verändert drastisch die



Schema 33. Synthese neuer kondensierter oder oligomerer Thienothiophene durch Magnesierung mit TMPMgCl-LiCl (**2**).

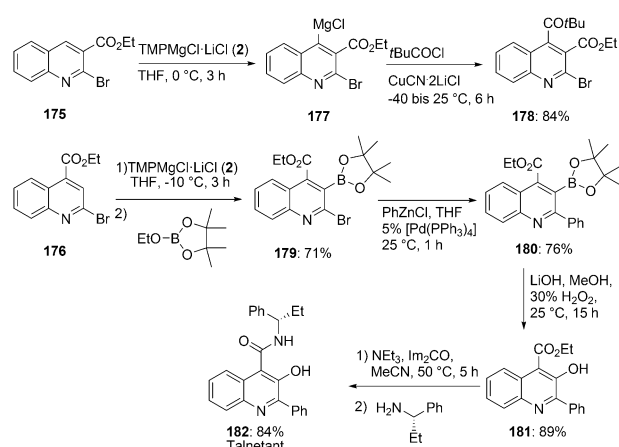
Stabilität der resultierenden metallierten N-Heterocyclen, die hierdurch anfällig für die Dimerisierung durch Addition an nichtmetallierte Substrate werden (Chichibabin-Reaktionen).^[66] Infolgedessen sind lithiierte Pyridine nur dann handhabbare Reaktionsintermediate, wenn der Ring elektronenschiebende Substituenten, wie Methoxy- oder Dimethylamino-Gruppen, trägt, die den Akzeptorcharakter dieser Heterocyclen senken. Die Kohlenstoff-Metall-Bindung in magnesierten Pyridinen ist stärker kovalent, und folglich sind diese Spezies die besseren Intermediate. Halogenverschiebungen („halogen dance“) werden gewöhnlich nicht beobachtet.^[158] Daher ist **2** eine geeignete Base für eine Reihe solcher Metallierungen. Die Behandlung von 3,5-Dibrompyridin mit **2** bei -25°C führt glatt und regioselektiv zu dem 2-magnesiierten Pyridinderivat **170**, dessen Addition an DMF den Pyridinaldehyd **171** in 85 % Ausbeute ergibt.^[84]

Die kinetische Azidität der C-H-Bindung in Position 4 von 2,6-Dichlorpyridin ist so hoch, dass die Metallierung fast ausschließlich dort stattfindet und das Grignard-Reagens **172** in 90 % Ausbeute erzeugt wird. Die Addition von **172** an 4-Methoxybenzaldehyd liefert den Alkohol **173** in 92 % Ausbeute.^[159] Diese Magnesierung, unter Verwendung von TMPMgCl-LiCl (**2**; 1.1 Äquiv., 25°C , 10 min), wurde im 100-mmol-Maßstab durchgeführt, und äquimolare Mengen an Aldehyd wurden verwendet. 3-Bromchinolin erwies sich als empfindlich gegenüber einer Addition in Position 2. Jedoch erzeugt die Reaktion mit **2** bei -20°C innerhalb von 2 h das magnesiierte Chinolin **174**. Das Abfangen mit $\text{BrCCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}$ ergibt 2,3-Dibromchinolin in 65 % Ausbeute (Schema 34).^[160] Chinoline mit Esterfunktionen, z. B. **175** oder **176**, werden durch **2** zwischen 0 und -10°C glatt metalliert.^[160] Die Acylierung des intermediären Grignard-Reagens **177** mit Pivaloylchlorid liefert das 2,3,4-trisubstituierte Chinolinderivat **178** in 84 % Ausbeute.^[160] Magnesiertes **176** wurde mit Ethylpinacolboran^[161] zu dem Boronsäureester **179** umgesetzt (71 % Ausbeute). Eine Negishi-Kreuzkupplung von **179** mit PhZnCl führt zu dem Kreuzkupplungsprodukt **180** in 76 % Ausbeute.^[160] Das Chinolinderivat **181** wurde nach der Oxidation der Boronsäure **180** mit 30%-iger wässriger H_2O_2 -Lösung in 89 % Ausbeute erhalten. Amidierung von **181** mit (S)-1-Phenylpropylamin liefert den NK3-Rezeptor-Antago-



Schema 34. Regioselektive Metallierung von Halogenpyridinen und -chinolinen durch TMPMgCl-LiCl (**2**).

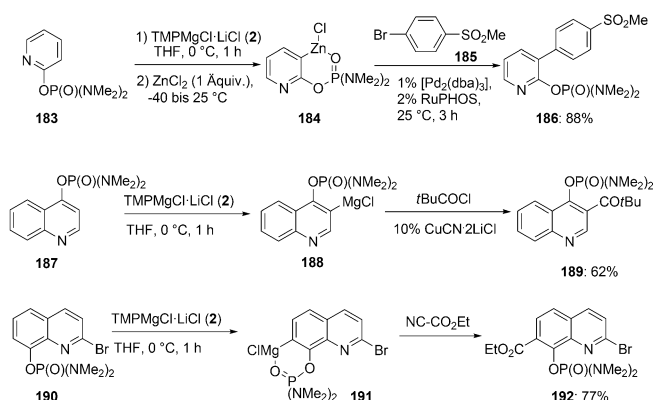
nisten Talnetant(**182**), der von GlaxoSmithKline entwickelt wurde (84 % Ausbeute; Schema 35).^[160]



Schema 35. Synthese von hoch funktionalisierten Chinolinen unter Verwendung von TMPMgCl-LiCl (**2**). Im = Imidazolyl.

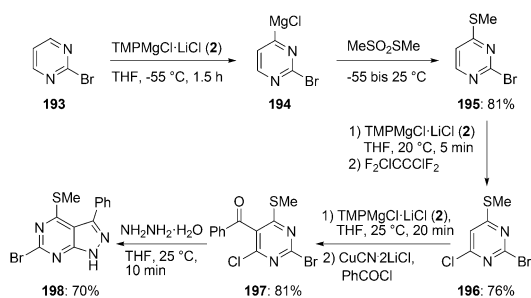
Die *N,N,N',N'*-Tetramethyldiaminophosphordiamidat-Gruppe^[162] ist aufgrund der außergewöhnlichen Polarität der P=O-Bindung eine sehr stark dirigierende Gruppe. Die Knüpfung dieser Funktionalität an vielfältige N-Heterocyclen, die eine Hydroxyfunktion tragen, führt zu glatten Magnesierungen. Das von 2-Hydroxypyridin abgeleitete Phosphordiamidat **183** wird von TMPMgCl-LiCl (**2**; 1.5 Äquiv., 0°C , 1 h) deprotoniert und liefert nach der Transmetallierung mit ZnCl_2 das Zinkreagens **184**. Eine Kreuzkupplung mit dem Arylbromid **185** unter Verwendung von 1 % $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und 2 % RuPHOS ^[163] als Katalysator ergibt das 1,2-difunktionalisierte Pyridin **186** in 88 % Ausbeute.^[164] In ähnlicher Weise werden vielfältige Hydroxychinoline als Phosphoramidate leicht magnesiert. Das 4-substituierte Substrat **187** wurde durch **2** (1.5 Äquiv., 0°C , 1 h) selektiv in Position 3 zu dem Grignard-Reagens **188** metalliert. In Gegenwart von 10 % $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ und Pivaloylchlorid wurde das erwartete 3-Ketochinolin **189** in 62 % Ausbeute erhalten.^[164] Bemerkenswerterweise aktiviert die stark dirigierende Phosphordiamidatgruppe in Position 8 des Bromchinolins **190** äußerst

effektiv die Position 7 des Benzolrings, wodurch die Deprotonierung an den Positionen 3 oder 4 des Pyridinrings in **190** verhindert wird. Die Magnesierung in Position 7 führt innerhalb von 1 h bei 0 °C zu dem Magnesiumderivat **191**. Nach dem Abfangen mit NC-CO₂Et (25 °C, 3 h) wird das Carboethoxy-substituierte Chinolin **192** in 77 % Ausbeute erhalten (Schema 36).^[164] Anders als Phosphordiamidate an aromatischen Ringen werden entsprechende Derivate von elektronenarmen N-Heterocyclen leicht mit 2 M HCl in Dioxan/Wasser (1:1) abgespalten; in einigen Fällen findet diese Abspaltung bei Raumtemperatur statt.^[165]



Schema 36. Magnesierung von Phosphordiamidaten substituierter N-Heterocyclen durch TMPMgCl-LiCl (**2**). dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone.

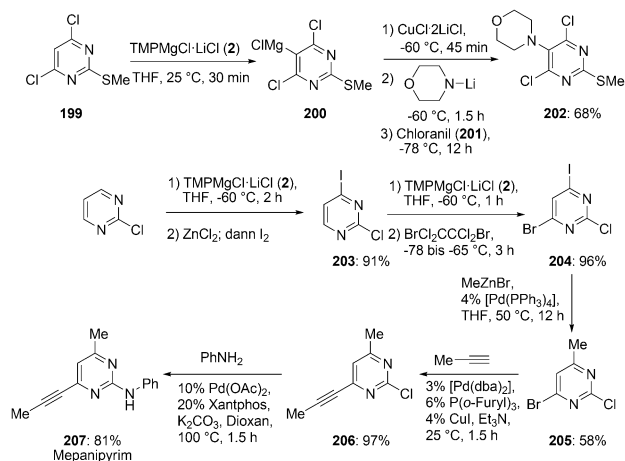
Die Einführung eines zusätzlichen Heteroatoms in dem Pyridinring azidifiziert alle Positionen und erleichtert Metallierungen. Die metallierten Spezies addieren jedoch wiederum selbst besonders leicht an solche elektronenarmen Heterocyclen.^[166] Dennoch gelang durch den Einsatz von **2** eine selektive Funktionalisierung aller Positionen von 2-Brompyrimidin (**193**; Schema 37). Die Reaktion von **193** mit TMPMgCl-LiCl (**2**) liefert innerhalb von 1.5 h bei –55 °C das 4-magnesiierte Pyrimidin **194** in 90 % Ausbeute, und das Abfangen mit MeSO₂SMe ergibt den Thiomethylether **195** in 81 % Ausbeute.^[167] Eine zweite Magnesierung mit **2** ist bei 20 °C innerhalb von 5 min abgeschlossen, und eine Folgereaktion mit F₂ClCClF₂ führt zu dem trisubstituierten Pyrimidin **196** in 76 % Ausbeute. Der Thiomethylsubstituent steigert die Elektronendichte von **195** und mindert beträcht-



Schema 37. Vollständige Funktionalisierung von 2-Brompyridin (**193**) durch aufeinanderfolgende Magnesierungen mit TMPMgCl-LiCl (**2**).

lich dessen Tendenz zu nukleophilen Additionen, sodass die zweite Metallierung bei 20 °C durchgeführt werden kann. Eine dritte Metallierung mit **2** in THF (25 °C, 30 min) ermöglicht die vollständige Funktionalisierung. Eine Acylierung mit Benzoylchlorid ergibt das vollständig substituierte Pyrimidin **197** in 81 % Ausbeute. Dieser N-Heterocyclen wird leicht mit NH₂NH₂·H₂O in THF (25 °C, 10 min) in das Pyrazolopyrimidin **198** umgewandelt (70 % Ausbeute, Schema 37).^[167]

Des Weiteren können magnesiierte Pyrimidine durch Chloranil oxidativ aminiert werden.^[168] Demzufolge liefert die Reaktion des Dichlorpyrimidins **199** mit TMPMgCl-LiCl (**2**; 30 min, 25 °C) die Grignard-Spezies **200**, die zu der entsprechenden Kupferspezies umgewandelt wird. Addition des N-lithiierten Morpholins ergibt ein Amidocuprat, dessen Behandlung mit Chloranil (**201**) bei –78 °C für 12 h zu dem aminierten Produkt **202** in 68 % Ausbeute führt (Schema 38).^[169] Aufeinanderfolgende Magnesierungen von

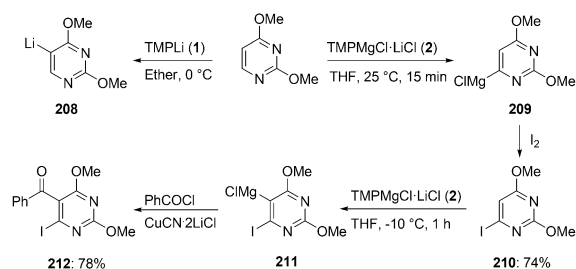


Schema 38. Magnesierung von Pyrimidinen durch TMPMgCl-LiCl (**2**) zur Synthese biologisch aktiver Pyrimidine.

2-Chlorpyrimidin mit **2** (–60 °C, 2 h), gefolgt von einer Transmetallierung mit ZnCl₂ und anschließender Iodolyse, liefert das Dihalogopyrimidin **203** in 91 % Ausbeute. Eine weitere Behandlung mit **2** bei –60 °C für 1 h führt zur Magnesierung in Position 6. Das Abfangen mit BrCl₂CCl₂Br ergibt das Pyrimidin **204** in 96 % Ausbeute. Eine Negishi-Kreuzkupplung von **204** mit MeZnBr erzeugt das erwartete Pyrimidin **205** in 58 % Ausbeute. Eine Sonogashira-Kreuzkupplung von **205** mit Propin liefert das Alkinderivat **206** in 97 % Ausbeute, das durch eine Buchwald-Hartwig-Aminierung^[170–173] mit Anilin in das Fungizid Mepanipyrim (**207**)^[174,175] umgewandelt wird (81 % Ausbeute; Schema 38).^[169]

Durch die Metallierung der Uracil-Grundstruktur kann durch eine selektive Funktionalisierung von 2,4-Dimethoxypyrimidin erreicht werden. Solch eine Funktionalisierung ist aufgrund der antiviralen Eigenschaften solcher Verbindungen von besonderer Bedeutung. Arbeitsgruppen um Wada^[176] und Quéguiner^[177] berichteten über die regioselektive Lithiierung von 2,4-Dimethoxypyrimidin in Position 5 mithilfe von

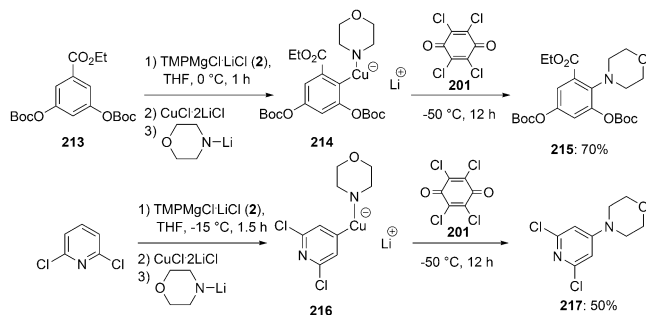
TMPLi (**1**) in Diethylether bei 0 °C, wobei das lithiierte Pyrimidin **208** entsteht. Die ergänzende Metallierung in Position 6 unter Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**2**) in THF bei 25 °C liefert die Grignard-Spezies **209** (Schema 39).^[178] Nach einer Iodolyse wird das Ioduracilderivat **210** in 74 % Ausbeute er-



Schema 39. Regioselektive Metallierung von Uracilderivaten unter Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**2**) und TMPLi (**1**).

halten. Die Magnesierung von **210** verläuft glatt mit **2** (−10 °C, 1 h) und ergibt das Magnesiumreagens **211**, das gegenüber Eliminierung stabil ist und durch eine Kupfer-vermittelte Benzoylierung in das Pyrimidin **212** überführt wird (78 % Ausbeute; Schema 39).

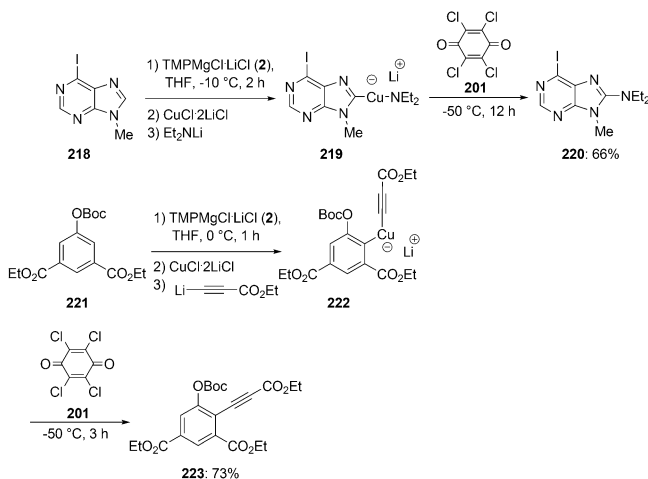
Die Aminierung von Arenen und Heterocyclen ist von großem Interesse für die Synthese. Buchwald^[170,179,180] und Hartwig^[171,172,181] waren als Vorreiter auf dem Gebiet der Übergangsmetall-katalysierten Aminierungen besonders erfolgreich. Oxidative Aminierungsverfahren wurden bereits beschrieben,^[182] jedoch erweitert die Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**2**) diesen Ansatz auf nützliche Weise.^[183] Die Reaktion des Benzoessäureethylesterderivats **213** mit **2** (0 °C, 1 h), gefolgt von der Zugabe von CuCl·2LiCl, liefert eine Organokupferspezies, die nachfolgend mit lithiiertem Morpholin zu dem intermediären Lithium-Amidocuprat **214** reagiert. Dieses Reagens geht in Gegenwart von Chloranil (**201**; 1.2 Äquiv., −50 °C, 12 h) eine oxidative Aminierung^[184–186] zu dem tertiären aromatischen Amin **215** ein (70 % Ausbeute; Schema 40).^[168] Vielfältige Heterocyclen werden durch dieses Verfahren oxidativ aminiert. 2,6-Dichlorpyridin wird durch **2** (−10 °C, 1.5 h) regioselektiv in Position 4 metalliert (Verhältnis > 97:3). Das resultierende



Schema 40. Aminierung von Benzoessäure- und Pyridinderivaten durch Magnesierung mit TMPMgCl·LiCl (**2**), Umwandlung in die Amidocuprate und nachfolgende oxidative Kupplung.

Pyridylkupferderivat liefert nach der Behandlung mit *N*-Lithiomorpholin das intermediäre Cuprat **216**, und dessen oxidative Kupplung nach Zugabe von Chloranil (**201**) ergibt das aminierte Pyridin **217** in 50 % Ausbeute (Schema 40).^[187]

Die Aminierung von Purinen erfordert oft harsche Bedingungen, die die Anwesenheit von reaktiven Substituenten (z. B. Iodiden) ausschließen. Dagegen wird das Iodpurinderivat **218** glatt magnesiert (−10 °C, 2 h), mit CuCl·2LiCl transmetalliert und anschließend mit Et₂NLi zu dem Amidocuprat **219** umgesetzt. Die anschließende oxidative Kupplung mit Chloranil (**201**) liefert das aminierte Purin **220** in 66 % Ausbeute.^[188] Interessanterweise wurde das Verfahren zur oxidativen Kupplung ebenfalls zur Knüpfung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen verwendet. Dabei wurde das aus **221** erhaltene Magnesiumreagens mit CuCl·2LiCl zu dem entsprechenden Kupferintermediat transmetalliert. Zugabe von 1-Lithiopropiolsäureethylester^[189] liefert bei −78 °C das gemischte Cuprat **222**. Dessen Reaktion mit Chloranil (**201**) bei −50 °C induziert eine oxidative C-C-Bindungsknüpfung und führt zum Phenylacetylen **223** in 73 % Ausbeute (Schema 41).^[190,191]

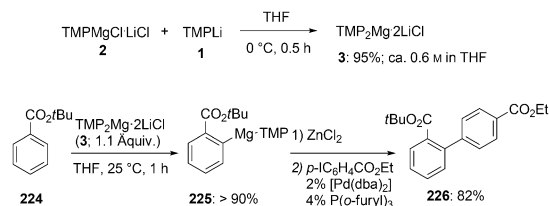


Schema 41. Oxidative Kupplung metallorganischer Intermediate nach Magnesierungen mit TMPMgCl·LiCl (**2**).

4.3. Bis-TMP-Magnesium und verwandte Magnesiumbasen

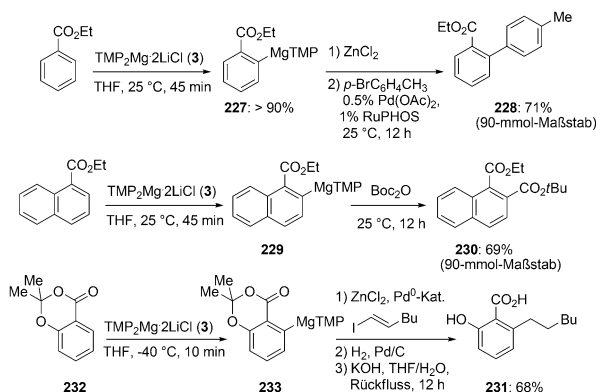
Aromatische Substrate mit elektronenschiebenden oder schwach elektronenziehenden Substituenten werden durch TMPMgCl·LiCl (**2**) bei tiefen Temperaturen nur schwer metalliert, wobei lange Reaktionszeiten benötigt werden und Nebenreaktionen auftreten. Daher ist die Metallierung von Benzoessäure-*tert*-butylester (**224**) mit **2** bei 25 °C unvollständig und erzeugt lediglich 10 % der magnesierten Spezies. Längere Reaktionszeiten vermochten nicht diesen Umsatz zu steigern und führten stattdessen zu zunehmender Zersetzung. Der Einsatz der stärkeren Base TMP₂Mg·2LiCl (**3**) löst dieses Problem. Die Magnesiumbase **3** wird durch die Reaktion von TMPMgCl·LiCl (**2**) mit TMPLi (**1**)^[192,193] bei 0 °C für 30 min in THF in > 95 % Ausbeute als 0.6 M Lösung erhalten. Die Reaktion von **3** mit Benzoessäure-*tert*-butylester (**224**) liefert über 90 % des magnesierten Reagens **225**. Transmetallierung

mit ZnCl_2 und Kreuzkupplung mit 4-Iodobenzoesäureethylester in Gegenwart von 2% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und 4% $\text{P}(\text{o-Furyl})_3$ erzeugen das Kreuzkupplungsprodukt **226** in 82% Ausbeute (Schema 42).^[86] Die hohe Reaktivität von **3** erfor-



Schema 42. Synthese von $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**) und Anwendung in Magnesierungen.

dert die Lagerung bei tiefen Temperaturen, da bei 25°C eine THF-Spaltung beobachtet wird. Benzoessäureethylester werden leicht bei 25°C innerhalb von 45 min magnesiert. Die Transmetallierung des intermediären Arylmagnesiumamids **227** mit ZnCl_2 und eine Kreuzkupplung mit 4-Brombenzonitril unter Verwendung von 0.5% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 1% RuPHOS ^[163] liefern im 90-mmol-Maßstab^[159] das erwartete Kreuzkupplungsprodukt **228** in 71% Ausbeute. Gleichfalls wird 1-Naphthoesäureethylester durch **3** (25°C , 45 min) unter Bildung von **229** magnesiert, das mit Boc_2O (25°C , 2 h) zu dem Diester **230** reagiert (69% Ausbeute; Schema 43).^[159]

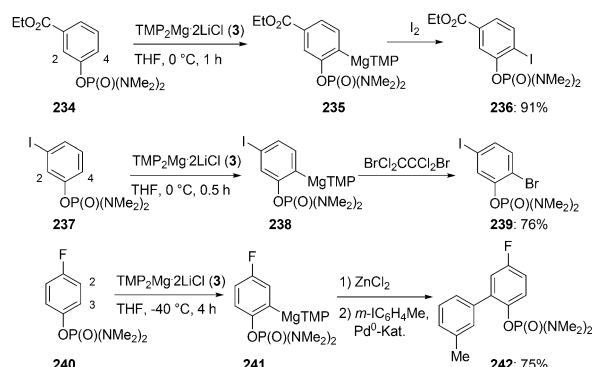


Schema 43. Magnesierungen durch $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**).

Ausgehend vom Salicylsäurederivat **232** war dieses Metallierungsverfahren der Schlüsselschritt in der Synthese von 6-Hexylsalicylsäure (**231**), das in dem ätherischen Öl aus *Pelargonium sidoides* DC gefunden wurde. Die Magnesierung von **232** mit **3** zu **233** war bei -40°C innerhalb von 10 min abgeschlossen. Transmetallierung mit ZnCl_2 , gefolgt von einer Pd-katalysierten Kreuzkupplung (ZnCl_2 (1.1 Äquiv.), 5% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, 25°C , 12 h) mit (*E*)-1-Iod-1-hexen, lieferte ein Lacton, das in zwei Schritten in die Salicylsäure **231** umgewandelt wurde (68% Ausbeute; Schema 43).^[194]

Die hohe Basizität von $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**) ermöglicht die Magnesierung von vielfältigen funktionalisierten Arenen, die eine Phosphordiamidatgruppe $((\text{Me}_2\text{N})_2\text{P}(\text{O})\text{O}-)$ als dirigie-

rende Gruppe tragen.^[195] Folglich wird der Benzoessäureester **234** regioselektiv an der Position 4 metalliert (0°C , 1 h), wobei das Magnesiumderivat **235** entsteht. Nach einer Iodolyse wird der 4-Iodobenzoesäureester **236** als einziges Produkt erhalten (Schema 44).^[194] Mit diesem Magnesierungsverfahren gelingt

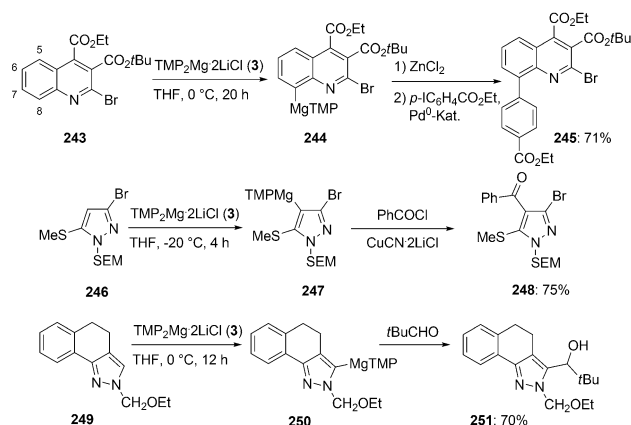


Schema 44. Magnesierung von Phosphordiamidat-substituierten Arenen in *meta*- und *para*-Position zu einer zweiten funktionellen Gruppe.

die Funktionalisierung in *para*-Stellung zur Carboethoxyfunktion. Sterische Hinderung erschwert die Magnesierung von **234** in Position 2. In ähnlicher Weise wird das Aryliodid **237** durch **3** in Position 4 magnesiert (0°C , 30 min), wobei **238** entsteht. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde keinerlei Magnesierung in Position 2 beobachtet. Die Bromierung nach Zugabe von $\text{BrCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}$ liefert das 1,4-difunktionalisierte Phenolderivat **239** in 76% Ausbeute. Die Phosphordiamidatgruppe in Position 4 ermöglicht eine Funktionalisierung in *meta*-Stellung zum Fluorsubstituenten. Infolgedessen geht das 1,4-disubstituierte Aren **240** eine regioselektive Magnesierung mit **3** ein und liefert als einziges Regioisomer das 3-magnesiierte Benzolderivat **241** (-40°C , 4 h). Eine Negishi-Kreuzkupplung (2% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, 4% $\text{P}(\text{2-Furyl})_3$, 25°C , 12 h) mit 3-Iodtoluol ergab das Biphenylderivat **242** in 75% Ausbeute (Schema 44).^[195]

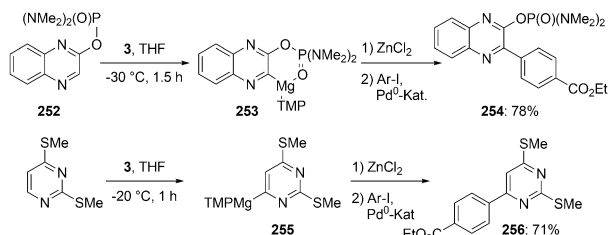
Bemerkenswerterweise magnesiert $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**) auch vielfältige Heterocyklen an Positionen, die anderweitig schwer zugänglich sind. Folglich wird das Chinolinderivat **243**, das einen Bromsubstituenten, eine Keto- und eine Estergruppe trägt, durch **3** in Position 8 des Chinolinrings zu dem Magnesiumreagens **244** metalliert, dessen Kreuzkupplung mit 4-Iodobenzoesäureethylester zu dem tetrasubstituierten Chinolin **245** führt (71% Ausbeute; Schema 45).^[188] Das Pyrazol **246** wird durch **3** in Position 4 funktionalisiert und liefert das Magnesiumreagens **247** (-20°C , 4 h). Eine Kupfer(I)-vermittelte Benzoylierung ergibt das trisubstituierte Pyrazol **248** in 75% Ausbeute (Schema 45).^[155] Anellierte Pyrazole, wie das 4,5-Dihydrobenzo[g]indazol **249**, werden durch **3** leicht in Position 5 magnesiert. Das resultierende Magnesiumreagens **250** reagiert mit Pivaldehyd zu dem entsprechenden Alkohol **251** (70% Ausbeute; Schema 45).^[196]

Die Verwendung einer dirigierenden Gruppe, wie einer Phosphordiamidatfunktion, erweist sich ebenfalls als nützlich für die Funktionalisierung von Chinoxalinen. So wurde das



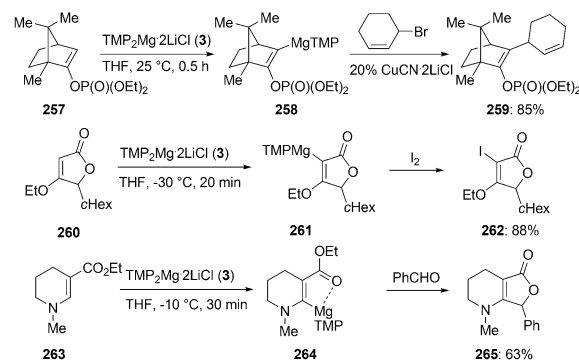
Scheme 45. Magnesiumierung funktionalisierter Heterocyclen unter Verwendung von $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**).

Chinoxalinderivat **252** durch $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**) leicht unter Bildung des Magnesiumreagens **253** deprotoniert (−30 °C, 1.5 h), dessen Kreuzkupplung (5% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, 10% $\text{P}(\text{2-Furyl})_3$ mit 4-Iodobenzoesäureethylester das erwartete Produkt **254** in 78% Ausbeute liefert (Schema 46).^[164] Während 2,4-Dimethoxypyrimidin leicht von $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**1**) deprotoniert wird, verläuft die Deprotonierung von 2,4-Bis(methylthio)pyrimidin zu dem 6-magnesiumierten Derivat **255** lediglich mit **3** (−20 °C, 1 h) glatt und regioselektiv. Eine Pd -katalysierte Kreuzkupplung von **255** mit 4-Iodobenzoesäureethylester ergibt das Dimethylthiouracilderivat **256** in 71% Ausbeute (Schema 46).^[178]



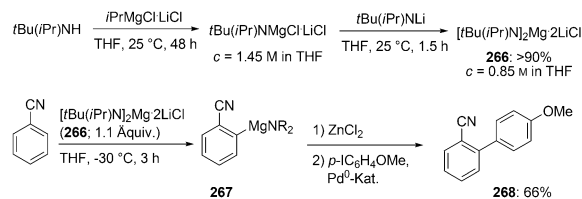
Scheme 46. Regioselektive Magnesiumierung von Chinoxalin- und Uracilderivaten durch $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**).

Funktionalisierte nichtaromatische Substrate werden ebenfalls mit $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**) magnesiumiert. Das Enolphosphat **257** mit Campher-Gerüst wird durch **3** (25 °C, 30 min) in das Magnesiumderivat **258** umgewandelt. Eine Kupfer-katalysierte Allylierung mit 3-Bromcyclohexen führt zu dem Alkenylphosphat **259** in 85% Ausbeute (Schema 47).^[145] Das Lacton **260** wird ebenfalls zu dem entsprechenden Magnesiumreagens **261** umgesetzt, das nach einer Iodolyse das Iodlacton **262** in 88% Ausbeute liefert (Schema 47).^[146] Das ungesättigte Piperidinderivat **263** führt unter Einsatz von **3** bei −10 °C innerhalb von 30 min zum entsprechenden Magnesiumreagens **264**, dessen Zugabe zu Benzaldehyd das bicyclische Lacton **265** in 63% Ausbeute ergibt (Schema 47).^[146] Infolge seiner hohen kinetischen Basizität ist **3** bei 25 °C lediglich 24 h ohne bedeutende Aktivitätseinbuße stabil. Die



Scheme 47. Magnesiumierung nichtaromatischer cyclischer Substrate durch $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**).

verwandte Base $[t\text{Bu}(i\text{Pr})\text{N}]_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**266**) kann dagegen in THF bei 4 °C mindestens 21 Tage ohne Aktivitätsverlust gelagert werden. Die kinetische Basizität von **266** und **3** ist ähnlich, die geringere sterische Hinderung von **266** bedingt jedoch eine verminderte Kompatibilität mit Substraten, die eine Ethoxycarbonylgruppe tragen, da in diesen Fällen die entsprechenden Amide als Nebenprodukte gebildet werden. Dennoch ist die Magnesiumierung von Benzonitril innerhalb von 3 h bei −30 °C vollständig, und eine Pd^0 -katalysierte Kreuzkupplung des intermediären Magnesiumamids **267** mit 4-Iodanisole erzeugt das Biphenyl **268** in 66% Ausbeute (Schema 48).^[87,197]

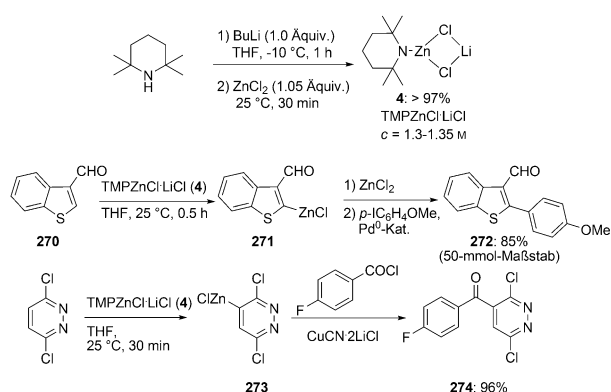


Scheme 48. Synthese von $[t\text{Bu}(i\text{Pr})\text{N}]_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**266**) und Anwendung zur Magnesiumierung von Benzonitrilen.

4.4. Zinkierungen unter Verwendung von $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$

Während TMP-Magnesiumbasen wie $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**) eine hohe Toleranz für Nitril-, Ester- und Arylketogruppen aufweisen, sind einige wichtige Funktionen, wie Nitro-, Aldehyd- und Methylketogruppen sowie elektronenarme N-Heterocyclen, mit Magnesiumbasen nicht vereinbar. Daher war es notwendig, TMP-Basen mit anderen Metallen zu entwickeln. Die Verwendung von Zink als Kation ist besonders einleuchtend, da (Hetero)Arylzinkreagentien kompatibel mit empfindlichen funktionellen Gruppen sind.^[198] Infolgedessen erzeugt die Behandlung von TMPLi mit ZnCl_2 bei −10 °C für 30 min in THF die LiCl -solubilisierbare Base $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (**4**) in quantitativer Ausbeute als 1.3 M Lösung.^[199] Diese Base ist bei Raumtemperatur unter Luftausschluss uneingeschränkt stabil. Ihr Gebrauch ist äußerst bequem, da Zinkierungen mit diesem Reagens selten tiefe Temperaturen erfordern. Die Base kann darüber hinaus für Zinkierungen bei erhöhten Temperaturen verwendet

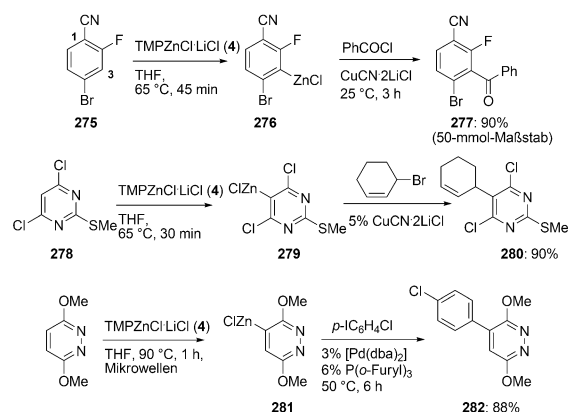
werden.^[200,201] Beispielsweise liefert die Reaktion von 3-Formylbenzothiophen (**270**) mit **4** in THF bei 25 °C für 30 min das Zinkreagens **271** in hoher Ausbeute. Eine Kreuzkupplung mit 4-Iodanisol (25 °C, 2 h) unter Verwendung von 2 % [Pd(dba)₂] und 4 % P(*o*-Furyl)₃^[202] erzeugt das gewünschte 2,3-disubstituierte Benzothiophen **272** in 85 % Ausbeute.^[203] Diese Zinkierung konnte überdies auf den 50-mmol-Maßstab übertragen werden.^[203] Der empfindliche Heterocyclus 3,6-Dichlorpyridazin kann lediglich bei tiefen Temperaturen metalliert werden^[204] und in moderaten Ausbeuten.^[205,206] Durch die Verwendung von **4** gelingt eine solche Zinkierung jedoch bei 25 °C innerhalb von 30 min, und das zinkierte Pyridazin **273** wird in fast quantitativer Ausbeute erzeugt. In Gegenwart eines löslichen Kupfersalzes, wie CuCN·2LiCl, findet eine glatte Acylierung mit 4-Fluorbenzoylchlorid statt, die das hoch funktionalisierte Keton **274** in 96 % Ausbeute liefert (Schema 49).^[199]



Schema 49. Synthese und Reaktionen von TMPZnCl-LiCl (**4**).

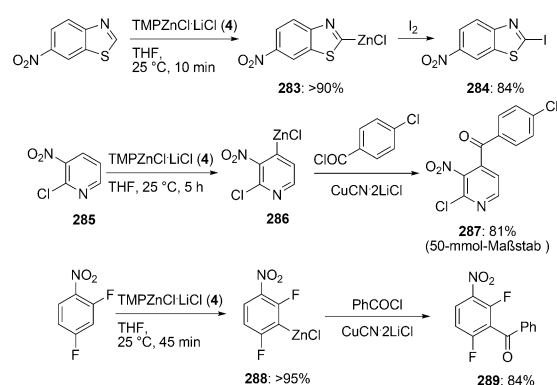
Wie bereits erwähnt, ermöglicht der Einsatz von TMPZnCl-LiCl (**4**) Zinkierungen in einem breiten Temperaturbereich. Insbesondere erhöhte Temperaturen bis 100 °C sind möglich. So wird das Benzonitril **275** bei 65 °C innerhalb von 45 min in *meta*-Position zur Cyangruppe zinkiert, wobei das hoch funktionalisierte Zinkreagens **276** in quantitativer Ausbeute erhalten wird. Eine Kupfer(I)-vermittelte Benzoylierung im 50-mmol-Maßstab liefert das Benzophenonderivat **277** in 90 % Ausbeute (Schema 50).^[203] In ähnlicher Weise wird das Dichlorpyrimidin **278** in Position 5 selektiv zu dem Zinkreagens **279** metalliert. Eine Kupfer(I)-katalysierte Allylierung mit 3-Bromcyclohexen führt zum vollständig substituierten Pyrimidin **280** in 90 % Ausbeute (Schema 50).^[200] Elektronenschiebende Substituenten vermindern gewöhnlich die Metallierungsgeschwindigkeit. Infolgedessen gelingt die vollständige Zinkierung von 3,6-Dimethoxypyridazin erst unter Anwendung von Mikrowellenstrahlung (90 °C, 1 h). Eine Negishi-Kreuzkupplung des resultierenden Zinkreagens **281** unter Verwendung von 3 % [Pd(dba)₂], 6 % P(*o*-Furyl)₃ und 4-Chloriodbenzol führt zu dem Pyridazin **282** in 88 % Ausbeute (Schema 50).^[200]

Die Erzeugung von Organometallreagentien mit Nitrogruppen stellt eine große Herausforderung dar. Die Magnesierung von Nitrobenzolen gelingt im Allgemeinen nur über



Schema 50. Zinkierungen bei hohen Temperaturen unter Verwendung von TMPZnCl-LiCl (**4**).

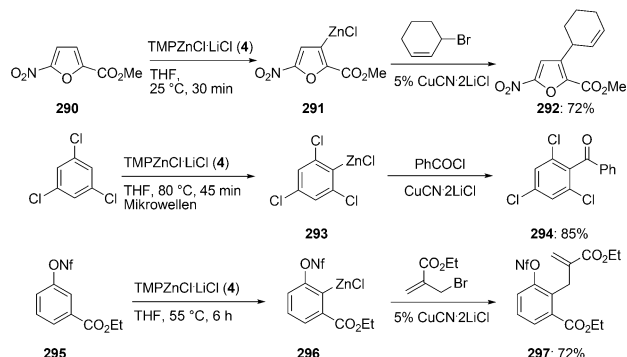
einen I-Mg-Austausch.^[207] TMPZnCl-LiCl (**4**) ermöglicht hingegen in einigen Fällen die direkte Zinkierung von Nitroarenen und -heterocyclen. Folglich ist die Reaktion von 6-Nitrobenzothiazol mit **4** zu dem 2-zinkierten Benzothiazol **283** innerhalb von 10 min bei 25 °C vollständig, und eine anschließende Iodolyse liefert das 2-Iodobenzothiazolderivat **284** (84 % Ausbeute; Schema 51).^[199] Das 3-Nitropyridin **285** wird von **4** in Position 4 innerhalb von 5 h bei 25 °C zu **286** zinkiert, das in Gegenwart von CuCN·2LiCl leicht benzoyliert wird, wobei das Pyridinderivat **287** in 81 % Ausbeute im 50-mmol-Maßstab entsteht.^[199,203] Interessanterweise wird 2,4-Difluornitrobenzol aufgrund der stark aktivierenden Fluorsubstituenten in *meta*-Stellung zur Nitrogruppe metalliert. Diese regioselektive Zinkierung führt in über 95 % Ausbeute zu **288**. Eine Kupfer-vermittelte Benzoylierung dieses Zinkreagens liefert das Benzophenonderivat **289** in 84 % Ausbeute (Schema 51).^[199]



Schema 51. Zinkierung von nitrosubstituierten Substraten unter Verwendung von TMPZnCl-LiCl (**4**).

Bemerkenswerterweise kann, trotz des Verzichts auf tiefe Temperaturen während der Metallierung, mit TMPZnCl-LiCl (**4**) eine außergewöhnliche Regioselektivität erzielt werden. Das disubstituierte Furan **290** wird durch **4** leicht bei 25 °C innerhalb von 30 min zinkiert. Durch den induktiven Effekt aktiviert die Nitrogruppe die Position 4 des Furanrings in

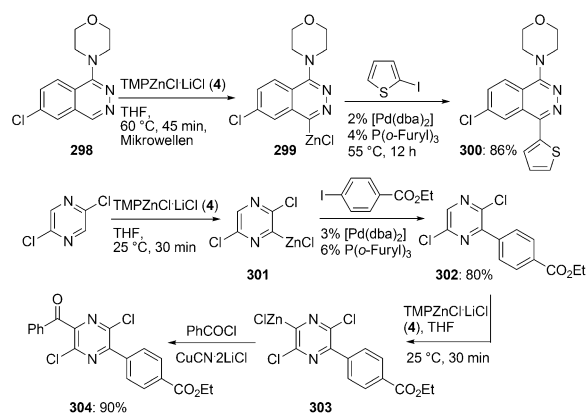
hohem Maße. Obwohl die Carbomethoxygruppe in Position 2 weniger elektronegativer ist als die Nitrogruppe, überwiegt deren Koordination an die Zinkbase **4**, was letztlich die regioselektive Bildung des Zinkreagens **291** bewirkt. Eine Kupfer(I)-katalysierte Allylierung liefert das substituierte Furan **292** in 72 % Ausbeute (Schema 52).^[199] Bemerkens-



Schema 52. Metallierung von empfindlichen ungesättigten Substraten durch TMPZnCl·LiCl (**4**).

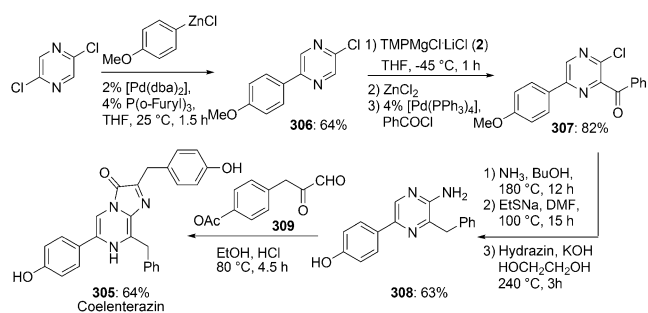
werterweise wird 1,3,5-Trichlorbenzol durch **4** ebenfalls effizient zinkiert, ohne dass ein Benzinderivat als Nebenprodukt gebildet wird. Ungeachtet der relativ hohen Temperaturen (80 °C, 45 min) führt die Metallierung zum Zinkreagens **293**, das nach einer Kupfer(I)-vermittelten Benzoylierung das Keton **294** in 85 % Ausbeute liefert (Schema 52).^[200] Der Einsatz von **4** ermöglicht auch die Zinkierung von Substraten mit äußerst elektrophilen funktionellen Gruppen wie Nonaflaten. Folglich wird der Benzoessäureethylester **295** durch **4** (55 °C, 6 h) zinkiert. Dadurch entsteht das Zinkreagens **296**, dessen Allylierung zu dem Arylnonaflat **297** führt (72 % Ausbeute; Schema 52).^[138]

Funktionalisierte Heterocyklen wie das Chlorphthalazin-Derivat **298** werden durch TMPZnCl·LiCl (**4**) bei 60 °C binnen 45 min unter Mikrowellenbestrahlung zinkiert. Das resultierende Zinkreagens **299** geht eine Negishi-Kreuzkupplung mit 2-Iodthiophen ein (2 % [Pd(dba)₂], 4 % P(*o*-Furyl)₃, 55 °C, 12 h), die glatt und in 86 % Ausbeute zu dem Heterocyclus **300** führt.^[208] Besonders betont werden soll, dass die Metallierung von **298** bei 25 °C stagniert und nach 48 h unvollständig ist (Schema 53).^[208] Die direkte Zinkierung von elektronenarmen Pyrazinen ist aufgrund ihrer Bedeutung als biologisch aktive Verbindungen von besonderem Interesse. Mit TMPZnCl·LiCl (**4**) gelingt die Zinkierung einer Reihe von Dichlorpyrazinen bei 25 °C. Die Behandlung von 2,5-Dichlorpyrazin mit **4** erzeugt dabei innerhalb von 30 min bei 25 °C in fast quantitativer Ausbeute das zinkierte Pyrazin **301**, dessen Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 4-Iodobenzoesäureethylester das arylierte Pyrazin **302** in 80 % Ausbeute liefert. Nachfolgende Behandlung von **302** mit einem sätztlichen Äquivalent an **4** für 30 min bei 25 °C führt über eine zweite Zinkierung zu **303**. In Gegenwart von CuCN·2 LiCl wird das Zinkreagens **303** mit PhCOCl benzoyliert, was das vollständig substituierte Pyrazin **304** in 90 % Ausbeute liefert (Schema 53).^[209]



Schema 53. Funktionalisierung von Diazinen unter Verwendung von TMPZnCl·LiCl (**4**).

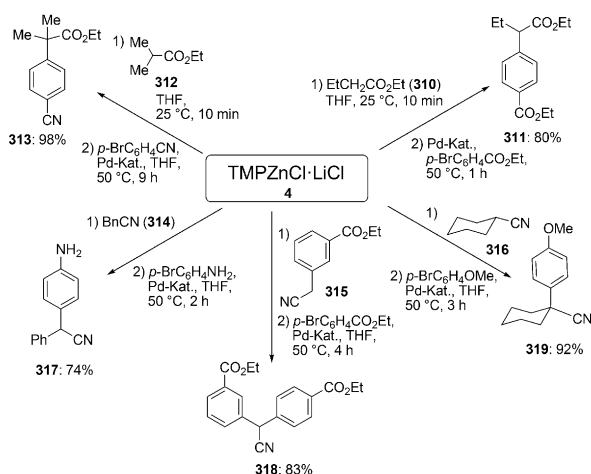
Diese Methode wurde auf die Totalsynthese von Coelenterazin (**305**) angewendet. Dieser lumineszierende Naturstoff, der aus der Qualle *Aequorea victoria* isoliert wurde, hat in neuartigen optischen Techniken Anwendung gefunden, insbesondere bei Studien zum Verhalten von Krebszellen.^[210] Infolgedessen liefert die Pd-katalysierte Kreuzkupplung von 2,5-Dichlorpyrazin mit Anisylzinkchlorid (25 °C, 1 h) das Pyrazinderivat **306** in 64 % Ausbeute. Dessen Magnesierung mit TMPMgCl·LiCl (**2**) bei -45 °C ist innerhalb von 1 h abgeschlossen, und nach einer Pd-katalysierten Acylierung wird das trisubstituierte Pyrazin **307** in 82 % Ausbeute erhalten. Substitution der aktivierten Chlorsubstituenten an **307** mit NH₃ in BuOH, gefolgt von einer Entschützung des Phenols und einer Wolff-Kishner-Reduktion erzeugten das Aminopyrazin **308** in 63 % Ausbeute. Die Behandlung von **308** mit dem leicht zugänglichen 1,2-Ketoaldehyd **309** in Ethanol führt zu Coelenterazin **305** in 64 % Ausbeute (Schema 54).^[209]



Schema 54. Synthese von Coelenterazin (**305**).

Die Erzeugung von Metallenenolaten ist von grundlegender Bedeutung für die elektrophile Funktionalisierung von Carbonylderivaten.^[211] TMPZnCl·LiCl (**4**) erweist sich als außergewöhnliche Base zur Erzeugung einer Reihe von Zinkenenolaten. Buttersäureethylester (**310**) wird leicht zu dem intermediären Zinkenolat umgesetzt (25 °C, 10 min), das in Gegenwart von 2 % SPhos und 2 % [Pd(dba)₂] eine α -Arylierung mit 4-Brombenzoessäureethylester (50 °C, 1 h) eingeht und den arylierten Essigsäureester **311** in 80 % Ausbeute

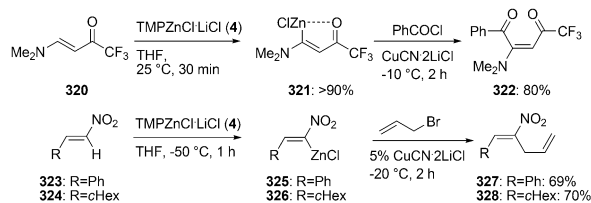
liefert.^[212] In ähnlicher Weise wird der Isobuttersäureethylester (**312**) mit 4-Brombenzonitril (50 °C, 9 h) zu dem Benzonitril **313** aryliert (98 % Ausbeute; Schema 55). Die Zin-



Schema 55. Erzeugung von Zinkenolaten unter Verwendung von TMPZnCl·LiCl (**4**), ausgehend von Nitrilen und Estern. Bedingungen der Enolat-Erzeugung: 25 °C, 10 min. Pd-Kat.: 2 % Pd(OAc)₂, 4 % SPhos.

kierung von vielfältigen Nitrilen, wie **314–316**, verläuft unter denselben Bedingungen ebenfalls glatt. Die resultierenden zinkierten Nitrile werden mit Arylbromiden (50 °C, 2–4 h) unter Einsatz des Katalysatorsystems Pd(OAc)₂/SPhos^[46] aryliert. Im Fall der Nitrile **314** und **315** kann auch eine doppelte Arylierung stattfinden, doch es wurden lediglich die einfach arylierten Produkte **317** und **318** beobachtet. Eine freie Arylaminfunktion wird in einer Pd-katalysierten Kreuzkupplung mit 4-Bromanilin gleichfalls toleriert. Die arylierten Nitrile **317–319** werden in 74–92 % Ausbeute erhalten (Schema 55).^[212]

Bemerkenswerterweise ist die TMP-Base **4** kinetisch ausreichend aktiv, um nichtaromatische Substrate unter milden Bedingungen zu metallieren. Infolgedessen wird das Keton **320** leicht in das entsprechende Zinkreagens **321** umgesetzt (30 min, 25 °C) und anschließend durch Benzoylchlorid in Gegenwart von CuCN·2LiCl acyliert, wobei das 1,4-Diketon **322** in 80 % Ausbeute entsteht (Schema 56).^[146] Nitroolefine sind äußerst elektrophile Alkene,^[213] die sehr empfindlich gegenüber Additionen mit Nukleophilen reagieren.^[214] Dennoch liefern die Metallierungen von Nitrostyrol (**323**) und 2-Cyclohexylnitroethylen (**324**) mit

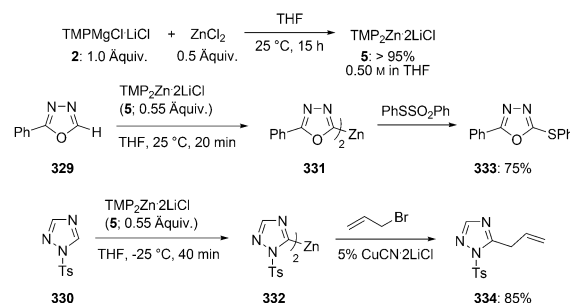


Schema 56. Zinkierung von empfindlichen ungesättigten Ketonen und Nitroderivaten unter Verwendung von TMPZnCl·LiCl (**4**).

TMPZnCl·LiCl (**4**) bei –50 °C die empfindlichen α -zinkierten Derivate **325** bzw. **326**, deren Kupfer-katalysierte Allylierungen mit Allylbromid die erwarteten alternierenden 1,4-Diene **327** bzw. **328** in 69 und 70 % Ausbeute erzeugen (Schema 56).^[212]

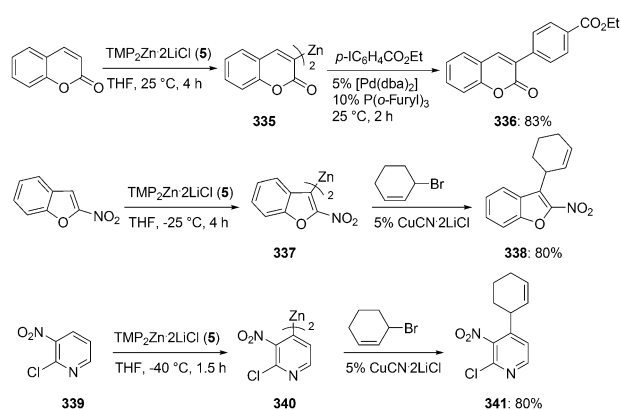
4.5 Zinkierungen mit TMP₂Zn·2LiCl

Während TMPZnCl·LiCl (**4**) in der Lage ist, eine breite Vielfalt an aromatischen und heterocyclischen Substraten zu zinkieren, benötigt man eine leistungsstärkere Zinkbase, um die weniger reaktiven ungesättigten Substrate zu metallieren. Eine solche Zinkbase, TMP₂Zn·2MgCl₂·2LiCl (**5**), kann durch die Kombination von TMPMgCl·LiCl (**2**) mit ZnCl₂ (0.5 Äquiv., 25 °C, 15 h) präparativ leicht und quantitativ als 0.55 M Lösung in THF erhalten werden.^[215] Die beiden Äquivalente LiCl garantieren eine gute Löslichkeit der Base, während der Zusatz von MgCl₂ (2 Äquiv.) dessen kinetische Basizität beträchtlich erhöht.^[216] Diese neuartige leistungsstarke Base ist zur Zinkierung^[89,96a,108,217] von empfindlichen Heterocyclen besonders nützlich. Beispielsweise sind das 1,3,4-Oxadiazol **329** und das 1,2,4-Triazol **330** besonders anfällig für Zersetzungsreaktionen während des Metallierungsprozesses.^[218,219] Infolgedessen liefert die Behandlung von **329** oder **330** mit **5** die Bis(heteroaryl)zink-Reagentien **331** bzw. **332** innerhalb von 20 min bei 25 °C bzw. –25 °C. Abfangreaktionen mit PhSSO₂Ph bzw. Allylbromid ergeben die substituierten Heterocyclen **333** und **334** (75 bzw. 85 % Ausbeute; Schema 57).^[215] Wie erwartet, gehen beide TMP-Reste effiziente Deprotonierungen ein, sodass die entsprechenden Diorganozinkreagentien entstehen.



Schema 57. Synthese und Reaktionen von TMP₂Zn·2LiCl (**5**).

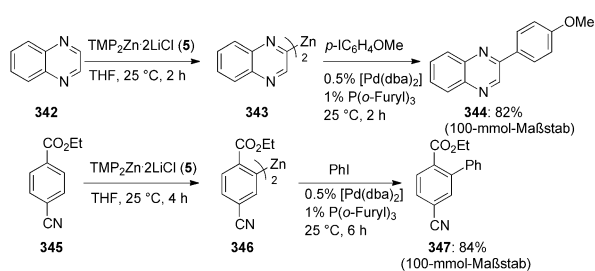
Die Zinkierung von Cumarin mit TMP₂Zn·2LiCl (**5**) bei 25 °C liefert innerhalb von 4 h das Diorganozinkreagens **335** in hoher Ausbeute. Eine Negishi-Kreuzkupplung von **335** mit 4-Iodobenzoesäureethylester (5 % [Pd(dba)₃], 10 % P(*o*-Furyl)₃, 25 °C, 2 h) ergibt das substituierte Cumarin **336** in 83 % Ausbeute (Schema 58). Empfindliche funktionelle Gruppen, wie eine Nitrogruppe, werden an einigen Heterocyclen toleriert. So wird 2-Nitrobenzofuran bei –25 °C innerhalb von 1.5 h zu **337** zinkiert. Die Kupfer(I)-katalysierte Allylierung dieses Zinkreagens mit 3-Bromcyclohexen liefert das Benzofuranderivat **338** in 80 % Ausbeute. In ähnlicher Weise wird das nitrosubstituierte Pyridinderivat **339** durch **5**



Scheme 58. Zinkierungen empfindlicher Heterocyclen durch $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2 \text{LiCl}$ (5).

(0.55 Äquiv., -40 °C, 1.5 h) zinkiert, wobei das Zinkreagens **340** entsteht, das zu dem trisubstituierten Pyridin **341** umgesetzt wird (80 % Ausbeute; Schema 58).^[215] Solche Reaktionen können leicht im 100-mmol-Maßstab durchgeführt werden.

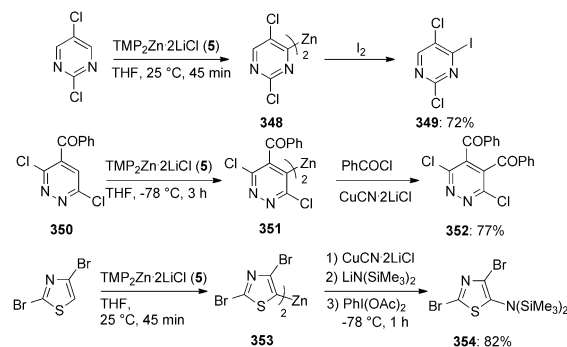
Das Chinoxalinderivat **342** wird bei 25 °C innerhalb von 2 h metalliert. Das so zugängliche Dichinoxalylzinkreagens **343** wurde in einer nachfolgenden Kreuzkupplung mit 4-Iodanisol unter Verwendung von 0.5 % $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und 1 % $\text{P}(\text{o-Furyl})_3$ eingesetzt. Der Umsatz ist innerhalb von 2 h bei 25 °C vollständig, und das substituierte Chinoxalin **344** entsteht in 82 % Ausbeute.^[159] Die Erzeugung von $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2 \text{LiCl}$ (5) in situ, ausgehend von $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2 \text{LiCl}$ (3), ermöglicht weitere Funktionalisierungen des Chinoxalin-Grundgerüsts.^[220] Aktivierte aromatische Substrate wie **345**, die zwei elektronenziehende Substituenten tragen, werden leicht in die entsprechenden Diarylzinkreagentien **346** umgesetzt. Die Kreuzkupplung von **346** mit PhI unter Verwendung von 0.5 % $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und 1 % $\text{P}(\text{o-Furyl})_3$ ergibt das Biphenyl **347** im 100-mmol-Maßstab in 84 % Ausbeute (Schema 59).^[159]



Scheme 59. Zinkierungen mit $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2 \text{LiCl}$ (5) in großem Maßstab.

2,5-Dichlorpyrimidin kann leicht mit $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2 \text{LiCl}$ (5) zu dem Zinkreagens **348** metalliert werden, dessen Iodolyse die Verbindung **349** in 72 % Ausbeute liefert.^[169] Andererseits erfordern 3,6-Dichlorpyridazine zur effizienten Zinkierung tiefe Temperaturen.^[194] Beispielsweise wird das Pyridazin **350** in das Bis(heteroaryl)zink-Reagens **351** (-78 °C, 3 h) überführt und weiter mit PhCOCl benzyliert, wobei das sym-

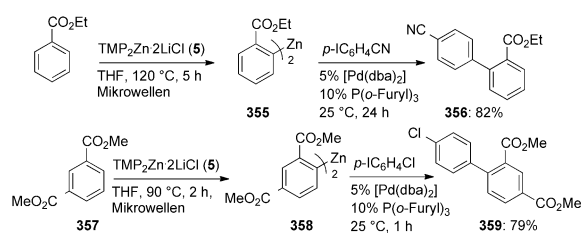
metrische Pyridazin **352** in 77 % Ausbeute entsteht (Schema 60).^[204] Die Base **5** erweist sich als besonders nützlich zur Herstellung von Bis(heteroaryl)zink-Reagentien, die



Scheme 60. Zinkierungen von N-Heterocyclen mit $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2 \text{LiCl}$ (5).

oxidative Aminierungsprodukte in hohen Ausbeuten liefern.^[221] Folglich wird 2,4-Dibromthiazol leicht durch **5** innerhalb von 45 min bei 25 °C in die Diorganozinkspezies **353** umgesetzt, die nachfolgend mit $\text{CuCl} \cdot 2 \text{LiCl}$ (-50 °C, 30 min) zur entsprechenden Kupferverbindung transmetalliert wird. Zugabe von $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (-50 °C, 1 h) liefert ein Zink-Amidocuprat,^[221] das nach Zusatz von $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ in einer oxidativen Aminierung zu dem 5-aminieren Thiazol **354** reagiert (82 % Ausbeute; Schema 60).^[222]

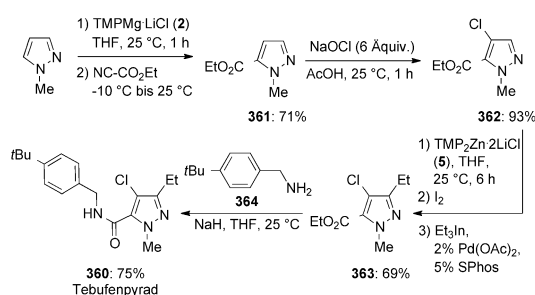
Ein großer Vorteil von $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2 \text{LiCl}$ (5) ist es, dass es, ähnlich wie $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (4), Zinkierungen bei höheren Temperaturen ermöglicht. Dies ist insbesondere nützlich für moderat reaktive Substrate: So wird Benzoessäureethylester mit **5** (0.6 Äquiv.) bei 120 °C binnen 5 h unter Mikrowellenbestrahlung in über 90 % Ausbeute in das entsprechende Zinkreagens **355** umgewandelt. Eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 4-Iodobenzonitril liefert dann das funktionalisierte Biphenyl **356** in 82 % Ausbeute (Schema 61).^[223] Selbst



Scheme 61. Mikrowellenunterstützte Zinkierung durch $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2 \text{LiCl}$ (5) bei höheren Temperaturen.

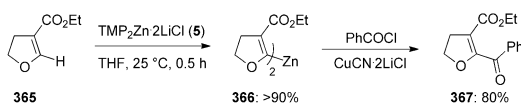
empfindliche Methylester sind mit dieser Zinkbase bei höheren Temperaturen vereinbar. Folglich wird der Bis(methylester) **357** durch **5** (0.6 Äquiv.) bei 90 °C innerhalb von 2 h unter Mikrowellenbestrahlung zu dem Diarylzinkreagens **358** umgesetzt, das nach einer Negishi-Kreuzkupplung mit 4-Iodchlorbenzol das hoch funktionalisierte Biphenyl **359** liefert (79 % Ausbeute; Schema 61).^[223]

Die kombinierte Verwendung von $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) mit $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{LiCl}$ (**5**) ermöglicht eine kurze Synthese des Akarizids Tebufenpyrad (**360**).^[155, 224, 225] Dabei liefert die Magnesierung von *N*-Methylpyrazol durch **2** (25 °C, 1 h), gefolgt von einer Acylierung mit $\text{NC}\cdot\text{CO}_2\text{Et}$ (–10 bis 25 °C), den Ethylester **361**. Dessen elektrophile Chlorierung mit NaOCl in Essigsäure^[224, 225] ergibt das Chlorpyrazin **362** in 93 % Ausbeute. Dieser Heterocyclus wurde durch **5** in THF (25 °C, 6 h) metalliert und anschließend iodolysiert. Das intermediäre 3-Iod-4-chlorpyrazol ging eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit Et_3In ein (25 °C, 8 h),^[226, 227] die zu dem gewünschten Pyrazol **363** führte (69 % Ausbeute). Interessanterweise führte der Einsatz von Et_2Zn anstelle von Et_3In zu erheblichen Mengen an Nebenprodukten, die von I-Zn-Austauschreaktionen stammen. Die Amidierung von **363** mit dem Benzylaminderivat **364** liefert das Akarizid **360** in 75 % Ausbeute (Schema 62).



Schema 62. Synthese des Akarizids Tebufenpyrad (**360**) unter Verwendung von $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) und $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{LiCl}$ (**5**).

Interessanterweise gelingt mit $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{LiCl}$ (**5**) auch die Zinkierung nichtaromatischer cyclischer Strukturen. Beispielsweise liefert die Reaktion des Dihydrofurans **365** mit **5** (0.6 Äquiv.) bei 25 °C für 30 min das ungesättigte Zinkreagens **366** in über 90 % Ausbeute. Eine Kupfer(I)-vermittelte Benzoylierung ergibt dann den Ketoester **367** in 80 % Ausbeute (Schema 63).^[146]

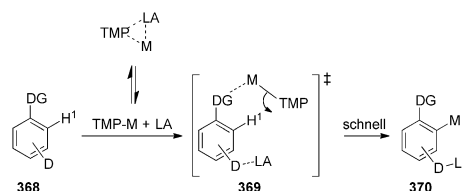


Schema 63. Zinkierung von Dihydrofuran **365** durch $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{LiCl}$ (**5**).

4.6. Lewis-Säure-aktivierte TMP-Basen

Die Metallierungsgeschwindigkeit von Arenen hängt in großem Maß von der thermodynamischen Azidität der Wasserstoffatome H^1 im ungesättigten Substrat ab, im gleichen Maß jedoch auch von der Struktur des Übergangszustands der Metallierung, der aus der Komplexierung der Base mit der dirigierenden Gruppe (DG) resultiert. Über die Jahre hinweg kristallisierte sich heraus, dass jede metallhaltige Lewis-Base auch als Lewis-Säure wirkt (im Allgemeinen über das Metallzentrum), was die Übergangszustandsstruktur be-

stimmt. Die Anwesenheit zusätzlicher Lewis-Säuren eröffnet die Möglichkeit zur weiteren elektrophilen Aktivierung des Substrats **368** und der Einflussnahme auf die Struktur der Übergangszustände. Im Unterschied zu Brønsted-Säuren sind Lewis-Säuren mit Lewis-Basen kompatibel, sterische Hinderung vorausgesetzt. Die reversible Bildung von Lewis-Säure-Base-Paaren ist ein allgemeines Phänomen, das zahlreiche Auswirkungen auf die Struktur und Reaktivität hat.^[228] Eine Steigerung der Metallierungsgeschwindigkeit, die durch Koordination einer Lewis-Säure (LS) ausgelöst wird, wurde für einige TMP-Basen beobachtet (Schema 64). Die große steri-

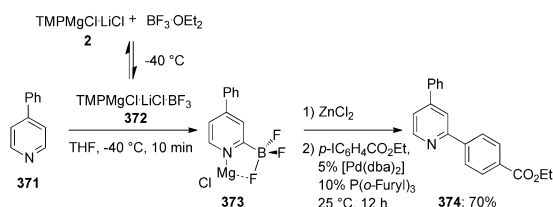


Schema 64. Synergetische Lewis-Säure-Aktivierung zur Metallierung mit TMP-Basen.

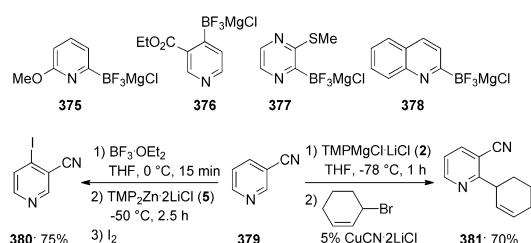
sche Hinderung der TMP-Einheit erleichtert die Dissoziation des Komplexes aus der Lewis-Säure (LS) und der TMP-Base ($\text{TMP}\cdot\text{M}$). Durch die Koordination der Lewis-Säure (LS) an die Donorfunktion (D) und des Metallzentrums (M) an die dirigierende Gruppe (DG) wird das Substrat **368** elektrophil aktiviert (siehe Übergangszustand **369**). Dieser synergetische Effekt resultiert in einer schnellen Metallierung zu **370** (Schema 64).

Gemäß der Beobachtungen resultiert die Herstellung von $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{LiCl}$ (**5**) aus TMPLi (**1**) und ZnCl_2 , statt aus $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) und ZnCl_2 , in stark reduzierter Reaktivität der Base **5**.^[215] Dies ist durch das Fehlen von MgCl_2 zu erklären, das sich in verwandten Reaktionen als leistungsstarke Lewis-Säure erwies.^[229] Kürzlich wurde entdeckt, dass die Lewis-Säure BF_3 mit einigen TMP-Basen, wie **2**,^[230] **5**^[230] oder TMP_4Zr ,^[231] kompatibel ist. Die Metallierung vielfältiger N-Heterocyclusen kann dadurch effektiv beschleunigt werden. Kessar et al. haben gezeigt, dass BF_3 die Lithiierung von Pyridin mit BuLi erheblich erleichtert.^[232–235] In jüngster Zeit wurde entdeckt, dass die Metallierung von 4-Phenylpyridin (**371**) durch $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}\cdot\text{BF}_3$ (**372**), das leicht durch Mischen von $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**) mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ bei –40 °C für 10 min zugänglich ist, bereits nach 10 min bei –40 °C vollständig ist. Statt des erwarteten Magnesiumreagens wird das Magnesiumpyridyltrifluorborat **373** erzeugt, wie durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie gezeigt wurde.^[230] Nach Zugabe von ZnCl_2 (1 Äquiv.) und eines Pd-Katalysators erfolgt eine Kreuzkupplung (25 °C, 12 h) mit 4-Iodobenzoesäureethylester, die das 2-arylierte Pyridin **374** in 70 % Ausbeute liefert (Schema 65).^[230]

Das Verfahren kann zur Herstellung von Magnesium-*N*-Heteroaryltrifluorboraten wie **375–378** eingesetzt werden (Schema 66).^[230] Diese Borintermediate haben zahlreiche Anwendungen in der organischen Synthese gefunden.^[236] Nach einem alternativen Verfahren werden die Magnesium-Pyridyltrifluorborate durch die schrittweise Zugabe von



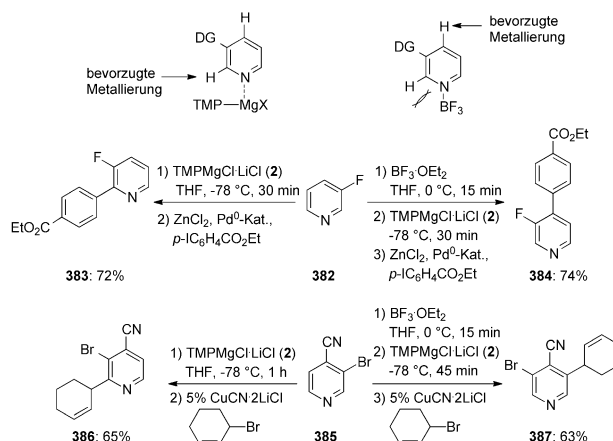
Scheme 65. Metallierung von 4-Phenylpyridin (**371**) durch TMPMgCl·LiCl·BF₃ (**372**).



Scheme 66. Synthese von (N-Heteroaryl)trifluoroboraten. Komplementäre Metallierungen mit und ohne BF₃·OEt₂.

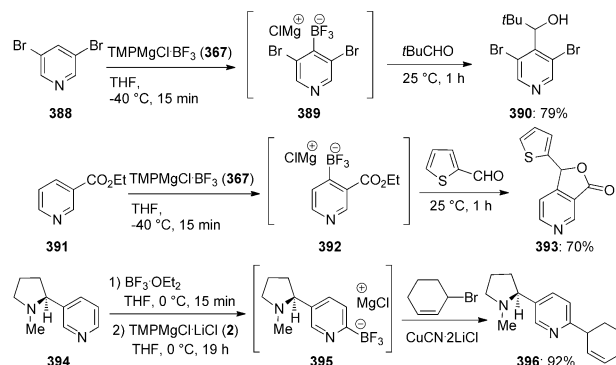
BF₃·OEt₂ und der TMP-Base erhalten. Folglich liefert die Reaktion von 3-Cyanpyridin (**379**) mit BF₃·OEt₂ bei 0 °C (15 min), gefolgt von der Zugabe von TMP₂Zn·2LiCl (**5**), das 4-metallierte Pyridin, dessen Iodolyse das Iodpyridin **380** in 75 % Ausbeute ergibt. Interessanterweise gelingt durch die Behandlung von **379** mit TMPMgCl·LiCl (**2**) in Abwesenheit von BF₃·OEt₂ bei -78 °C für 1 h eine komplementäre Metallierung in Position 2. Nach einer Kupfer(I)-katalysierten Allylierung wird das 2,3-disubstituierte Pyridin **381** in 70 % Ausbeute erhalten (Schema 66).^[230]

Dieses Verhalten scheint gewissermaßen generell zu sein. Einige Pyridine, die eine dirigierende Gruppe (DG) in Position 3 tragen, wurden in komplementärer Weise in An- oder Abwesenheit von BF₃·OEt₂ regioselektiv metalliert. Nach der Koordination von BF₃ an das Stickstoffatom des Heterocyclus wird einzig die Magnesierung in Position 4 beobachtet, die aus sterischen Gründen gegenüber der Magnesierung in Position 2 bevorzugt ist. Andererseits liefert die direkte Metallierung mit TMPMgCl·LiCl (**2**) ausschließlich das 2-magnesiierte Pyridin (Schema 67). Infolgedessen führt die Behandlung von 3-Fluorpyridin (**382**) mit **2** zu einer Magnesierung in Position 2. Nach einer Transmetallierung mit ZnCl₂ und einer Pd-katalysierten Kreuzkupplung mit 4-Iodobenzoesäureethylester wird das 2,3-disubstituierte Pyridin **383** in 72 % Ausbeute erhalten. Alternativ liefert die Komplexbildung mit BF₃·OEt₂ (0 °C, 15 min), gefolgt von einer Metallierung mit **2**, das 4-magnesiierte Intermediat, das nach Zusatz von ZnCl₂ eine Negishi-Kreuzkupplung eingeht und das 3,4-disubstituierte Pyridin **384** in 74 % Ausbeute ergibt. In ähnlicher Weise geht das 3,4-disubstituierte Pyridin **385** eine regioselektive Metallierung und Allylierung mit 3-Bromcyclohexen ein; entweder in Position 2, durch Verwendung von **2** (-78 °C, 1 h), was zu dem trisubstituierten Pyridin **386** führt (65 % Ausbeute), oder in Position 5, durch Verwendung von TMPZnCl·LiCl (**4**) in Gegenwart von BF₃·OEt₂ (-78 °C, 45 min), was zu dem Pyridin **387** führt (63 % Ausbeute; Schema 67).^[230]



Scheme 67. Komplementäre regioselektive Metallierung von Pyridinen unter Verwendung von TMP-Basen in An- oder Abwesenheit von BF₃·OEt₂.

Interessanterweise ermöglicht der Einsatz von BF₃-modifizierten TMP-Basen in einigen Fällen anschließende Additionsreaktionen ohne Rh-Katalysatoren.^[237,238] 3,5-Dibrompyridin (**388**) wird durch TMPMgCl·BF₃^[230] (-40 °C, 15 min) unter Bildung von Organoborat **389** in Position 4 magnesiiert. Zugabe von Pivaldehyd ergibt den angestrebten Alkohol **390** in 79 % Ausbeute.^[238] In ähnlicher Weise führt die Reaktion von Nicotinsäureethylester (**391**) mit TMPMgCl·BF₃^[230] (-40 °C, 15 min) zu dem Trifluoroborat **392**. Nach der Zugabe von Thiophen-2-carbaldehyd wird das Lacton **393** in 70 % Ausbeute erhalten (Schema 68).^[238] Pyri-

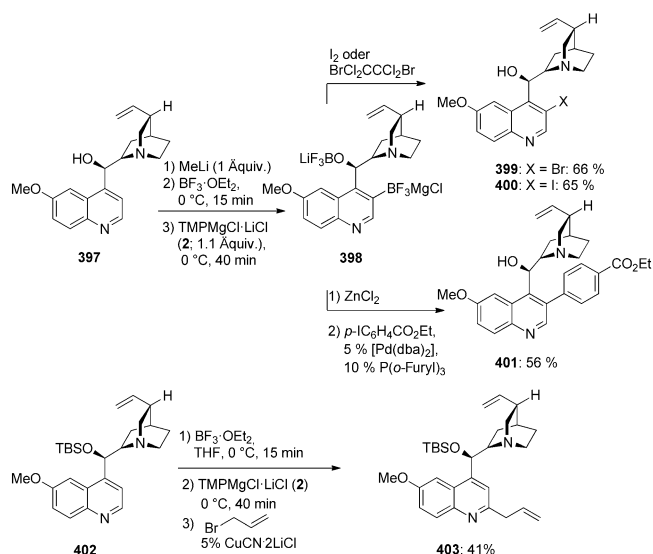


Scheme 68. Regioselektive BF₃-vermittelte Metallierung von Pyridinderivaten.

dine mit Stickstoffsubstituenten werden in ähnlicher Weise funktionalisiert. So liefert die Reaktion von (S)-Nicotin (**394**) mit BF₃·OEt₂, gefolgt von der Zugabe von TMPMgCl·LiCl (**2**) bei 0 °C nach 19 h selektiv das 6-metallierte Nicotin **395**,^[239,240] das nach einer Kupfer(I)-katalysierten Allylierung mit 3-Bromcyclohexen das gewünschte Substitutionsprodukt **396** in 92 % Ausbeute ergibt (Schema 68).^[238]

Interessanterweise können Moleküle mit komplexeren Strukturen, wie Chinin (**397**),^[241] durch Verwendung der BF₃/TMPMgCl·LiCl-Kombination regioselektiv metalliert

werden. Die Behandlung von **397** mit MeLi, gefolgt von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 Äquiv.) und $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**) bei 0 °C für 40 min, erzeugt das Intermediat **398**, das entweder mit $\text{Br}_2 \cdot \text{Cl}_4 \cdot \text{C}_2$ bromiert oder iodolysiert werden kann und die 3-substituierten Chinine **399** bzw. **400** in 65 % Ausbeute ergibt.^[238] Die alternative Reaktion von **398** mit ZnCl_2 , gefolgt von einer Negishi-Kreuzkupplung liefert das 3-arylierte Chinin **401** in 56 % Ausbeute.^[238] Eine Funktionalisierung in Position 2 kann durch Verwendung des TBS-geschützten Chinins **402** erreicht werden. Dessen Behandlung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, gefolgt von **2** bei 0 °C für 15 h, ergibt nach einer Kupfer(I)-katalysierten Allylierung das 2-substituierte Chinin **403** in 41 % Ausbeute (Schema 69).^[238]

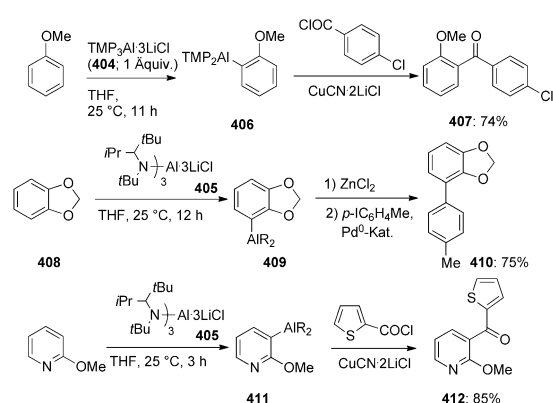


Schema 69. Funktionalisierung von Chininderivaten in den Positionen 2 oder 3 unter Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ / $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**).

4.7. Andere TMP-Metallamidbasen

Obwohl Magnesium- und Zink-TMP-Basen bei weitem die meisten Anwendungen gefunden haben, war es möglich, ausgehend von TMPLi (**1**) oder $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**), eine Reihe von anderen nützlichen TMP-Basen herzustellen. Im Fall von elektronenreichen Arenen oder Heterocyclen verläuft die Metallierung mit **2** für gewöhnlich schwergängig oder stagniert. Unter Verwendung von $\text{TMP}_3\text{Al} \cdot 3\text{LiCl}$ (**404**) oder der verwandten Base $[\text{tBu}(\text{iPr})\text{CH}(\text{tBu})\text{N}]_3\text{Al} \cdot 3\text{LiCl}$ (**405**) werden solche Substrate bei 25 °C leicht aluminiiert.^[124,242] Folglich reagiert Anisol mit $\text{TMP}_3\text{Al} \cdot 3\text{LiCl}$ (**404**) bei 25 °C innerhalb von 11 h zu dem entsprechenden Aluminiumreagens **406**, dessen Kupfer(I)-vermittelte Acylierung das Benzophenonderivat **407** in 74 % Ausbeute erzeugt.^[242] Cyclische Ether verhalten sich ähnlich: Das Benzo[1,3]dioxol (**408**) wird leicht durch **405** in das intermediäre Aluminiumreagens **409** umgewandelt, das nach einer Transmetallierung mit ZnCl_2 und einer Pd^0 -katalysierten Arylierung das erwartete Biphenylderivat **410** liefert (Schema 70).^[243]

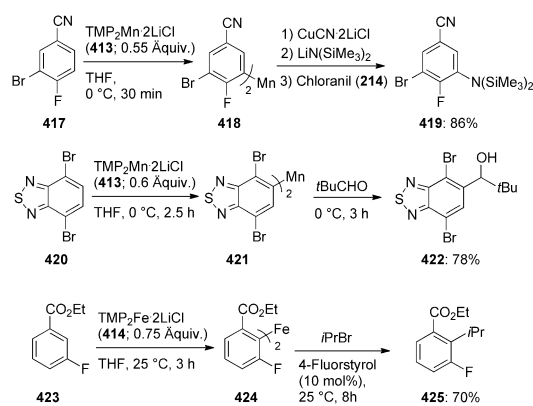
Interessanterweise zersetzen sich TMP-Aluminium-Basen wie **404** oder **405** langsam in THF bei 25 °C. In Ge-



Schema 70. Regioselektive Aluminierung durch $\text{TMP}_3\text{Al} \cdot 3\text{LiCl}$ (**404**) und die verwandte Base $[\text{tBu}(\text{iPr})\text{CH}(\text{tBu})\text{N}]_3\text{Al} \cdot 3\text{LiCl}$ (**405**).

genwart von sauerstoffhaltigen Substraten findet keinerlei Zersetzung bei 25 °C statt, und glatte Metallierungen werden beobachtet. Elektronenreiche Pyridine werden in Position 3 leicht aluminiiert; beispielsweise wird 2-Methoxypyridin zu **411** metalliert, dessen Kupfer(I)-vermittelte Acylierung das 2,3-disubstituierte Pyridin **412** ergibt (85 % Ausbeute; Schema 70).^[242]

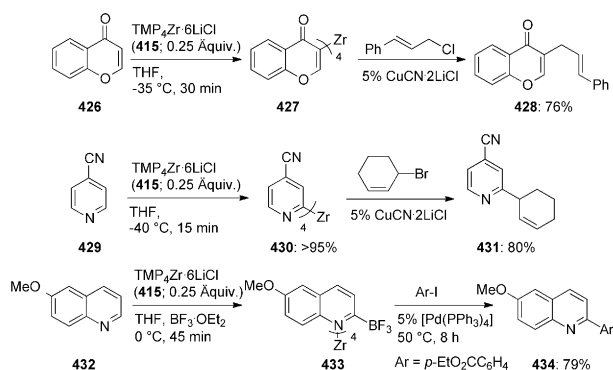
Eine Reihe von Übergangsmetall-TMP-Basen wurde ebenfalls hergestellt. $\text{TMP}_2\text{Mn} \cdot 2\text{LiCl}$ (**413**),^[244] $\text{TMP}_2\text{Fe} \cdot 4\text{LiCl}$ (**414**),^[245] $\text{TMP}_4\text{Zr} \cdot 6\text{LiCl}$ (**415**)^[231] und $\text{TMP}_3\text{La} \cdot 5\text{LiCl}$ (**416**)^[246] sind besonders interessant. All diese Basen werden in hohen Ausbeuten durch Transmetallierung von $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**) hergestellt und können leicht für Metallierungen in größerem Maßstab eingesetzt werden.^[194] Die Base **413** eröffnet einen einzigartigen Zugang zu funktionalisierten Arylmanganderivaten. So liefert die Reaktion des Benzonitrils **417** mit **413** (0.55 Äquiv., 0 °C, 30 min) das 5-manganierte Reagens **418**. Die Umsetzung zum entsprechenden Amidocuprat durch die Reaktion mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ sowie LiHMDs und dessen nachfolgende Oxidation mit Chloranil (**201**; –50 °C, 30 min) ergibt das Anilinderivat **419** in 86 % Ausbeute (Schema 71).^[244] Bemerkenswerterweise werden einige empfindliche Heterocyclen, beispielsweise 3,6-



Schema 71. Manganierung und Ferrierung durch $\text{TMP}_2\text{Mn} \cdot 2\text{LiCl}$ (**413**) bzw. $\text{TMP}_2\text{Fe} \cdot 4\text{LiCl}$ (**414**).

Dibrombenzothiadiazol (**420**), leicht durch **413** zu Mangan-derivaten wie **421** umgesetzt. Die Addition von **421** an Pivaldehyd liefert den Alkohol **422** in 78 % Ausbeute (Schema 71).^[244] Der Einsatz von $\text{TMP}_2\text{Fe}\cdot 4\text{LiCl}$ (**414**) öffnet einen neuen Weg zu Diaryleisen(II)-Reagentien, die sich als stabil genug erwiesen haben, um Ni-katalysierte Kreuzkupplungen mit primären oder sekundären Alkylbromiden oder -iodiden einzugehen. Folglich wird der Benzoesäureester **423** leicht (25 °C, 2 h) in das entsprechende Diaryleisenderivat **424** umgesetzt, das in Gegenwart von 10 % 4-Fluorstyrol bei 25 °C innerhalb von 8 h eine Kreuzkupplung mit *i*PrBr unter Bildung des Esters **425** eingeht (70 % Ausbeute; Schema 71).^[245]

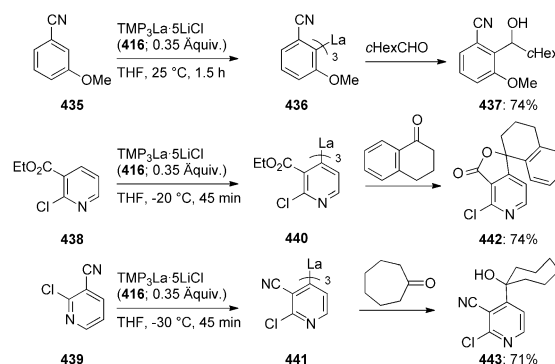
$\text{TMP}_4\text{Zr}\cdot 6\text{LiCl}$ (**415**) stellt eine ökonomische Metallbase dar, weil lediglich 0.25 Äquivalente an Zirkonium benötigt werden und alle vier TMP-Reste in der Metallierung aktiv sind. Demzufolge führt die Behandlung von Chromon **426** mit **415** (0.25 Äquiv., –35 °C, 30 min) zu der Zirkoniumspezies **427**, die nach einer Allylierung mit Zimtsäurechlorid in Gegenwart von 5 % $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ das allylierte Chromonderivat **428** in 76 % Ausbeute liefert. 4-Cyanpyridin (**429**) wird durch **415** (0.25 Äquiv., –40 °C, 15 min) in Position 2 zu der Tetrapyridylzirkoniumspezies **430** metalliert (> 95 % Ausbeute). Die Kupfer-katalysierte Allylierung von **430** führt zu dem 2,4-disubstituierten Pyridin **431** in 80 % Ausbeute. Bemerkenswerterweise ist die Zirkoniumbase **415** ebenfalls mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ kompatibel. So führt die Reaktion des Chinolins **432** mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ und **415** bei 0 °C nach 45 min unter vollständiger Metallierung zu dem Chinolinyltrifluorborat-Reagens **433**, dessen Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 4-Iodobenzoesäureethylester bei 50 °C für 8 h unter Verwendung von 5 % $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ als Katalysator das 2-arylierte Chinolin **434** in 79 % Ausbeute liefert (Schema 72).^[231]



Schema 72. Regioselektive Metallierung unter Verwendung von $\text{TMP}_4\text{Zr}\cdot 6\text{LiCl}$ (**415**).

Abschließend kann die Lanthanierung vielfältiger Arene und Heterocyclen leicht durch $\text{TMP}_3\text{La}\cdot 5\text{LiCl}$ (**416**) erreicht werden. Hierbei sind alle drei TMP-Gruppen für die Deprotonierung verfügbar. Die Reaktionen der resultierenden ungesättigten La-Reagentien mit Aldehyden, Ketonen oder deren direkte Pd-katalysierte Kreuzkupplungen mit Aryl-

iodiden sind im Hinblick auf Synthesen besonders attraktiv.^[194,246] Infolgedessen reagiert das Benzonitril **435** mit **416** (0.35 Äquiv., 25 °C, 1.5 h) zu dem Lanthanreagens **436**, dessen Addition an Cyclohexancarboxaldehyd den entsprechenden Alkohol **437** in 74 % Ausbeute ergibt. Pyridinderivate wie **438** oder **439** werden bei Temperaturen zwischen –30 und –20 °C innerhalb von 45 min zu den erwarteten Lanthanreagentien **440** bzw. **441** metalliert, die mit Ketonen, wie α -Tetralon oder Cycloheptanon, unter Bildung der Additionsprodukte **442** und **443** reagieren (74 bzw. 71 % Ausbeute; Schema 73).^[194,246]



Schema 73. Lanthanierungen von Arenen und Heterocyclen mit $\text{TMP}_3\text{La}\cdot 5\text{LiCl}$ (**416**).

5. Schlussfolgerung

Die hier beschriebenen LiCl-solubilisierten TMP-Basen erweitern das Gebiet der Metallierung/C-H-Aktivierung von ungesättigten Substraten beträchtlich. Diese Reaktionen verlaufen unter milden Bedingungen, und die resultierenden Organometallreagentien können leicht durch vielfältige Elektrophile in Gegenwart geeigneter Pd- oder Cu-Katalysatoren funktionalisiert werden. Die hohe kinetische Basizität der TMP-Basen, ihre Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und die praktischen Metallierungsbedingungen sind insbesondere bemerkenswert. Viele Metallierungen können bei Temperaturen zwischen –10 °C und 20 °C durchgeführt werden und sind vollständig innerhalb weniger Stunden. Die Basen eröffnen außerdem einen direkten Zugang zu neuen (Hetero)Aryl-Übergangsmetall-Derivaten, die nicht nur nützliche Syntheseintermediate darstellen, sondern auch für mechanistische Untersuchungen interessant sind.

P.K., B.H., M.M. und V.M. sind besonders dankbar für die großzügige Unterstützung des Europäischen Forschungsrats im Rahmen des siebten Rahmenprogramms für Forschung und technologische Entwicklung der EU (FP7/2007–2013; ERC-Fördernummer 227763). Des Weiteren danken P.K., B.H. und V.M. der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und Chemetall GmbH für die Unterstützung dieses Forschungsprogramms. H.I. bedankt sich bei der Alexander von Humboldt-Stiftung und der Indian National Science Academy

(Neu-Delhi, Indien) für deren großzügige und anhaltende Unterstützung ihrer Forschung über viele Jahre hinweg.

Eingegangen am 20. März 2011

- [1] a) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, D. J. Edmonds, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 670–732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 660–719; b) R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3139–3176; c) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen in *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**; d) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder in *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [2] a) J. Y. Kim, K. Lee, N. E. Coates, D. Moses, T.-Q. Nguyen, M. Dante, A. J. Heeger, *Science* **2007**, *317*, 222–225; b) T. Clarke, A. Ballantyne, F. Jamieson, C. Brabec, J. Nelson, J. Durrant, *Chem. Commun.* **2009**, 89–91.
- [3] a) H. Ren, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3541–3544; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3462–3465; b) N. Gommermann, C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5941–5944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763–5766; c) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, J.-P. Leclerc, M. Bertrand-Laperle, E. Villemure, H.-Y. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291–3306; d) O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4114–4116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046–4048; e) S. Proch, R. Kempe, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3196–3199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3135–3138; f) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238; g) T. Smejkal, H. Han, B. Breit, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10366–10367; h) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891–14899.
- [4] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [5] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; b) R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667–2722; c) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256–2276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225; d) P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356–363.
- [6] a) T. Macklin, V. Snieckus in *Handbook of C–H Transformations, Band 1* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 106–118; b) C. G. Hartung, V. Snieckus in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 330.
- [7] a) A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489–4505; b) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059–4090; c) F. Chevallier, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 595–609.
- [8] a) M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 380–398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393; b) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827–856.
- [9] a) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3876–3899; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802–3824; b) R. E. Mulvey, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 743–755.
- [10] M. Yus, F. Foubelo, *Handbook of Functionalized Organometallics, Band 1* (Hrsg.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 7.
- [11] P. Knochel, F. Kopp, *Handbook of Functionalized Organometallics, Band 1* (Hrsg.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 1.
- [12] P. Stanetty, M. D. Mihovilovic, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1514–1515.
- [13] a) C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983–3985; b) P. Buck, G. Köbrich, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1420–1430; c) W. E. Parham, R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1268–1269.
- [14] a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438–4456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320; b) W. Lin, I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4330–4333; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4258–4261.
- [15] a) N. Krause, *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; b) *Reaction Mechanism in Organic Synthesis* (Hrsg.: R. Brückner), Elsevier, München, **2004**.
- [16] A. Mordini, M. Valacchi, *Sci. Synth.* **2006**, *8b*, 1197–1203; A. Mordini, M. Valacchi, *Sci. Synth.* **2006**, *8b*, 1437–1474.
- [17] W. E. Parham, C. K. Bradsher, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300–305.
- [18] a) A. Nagaki, H. Kim, J. Yoshida, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8207–8209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8063–8065; b) J. Yoshida, *Flash Chemistry; Fast Organic Synthesis in Microsystems*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [19] J. Kristensen, M. Lysén, P. Vedsø, M. Begtrup, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435–1437.
- [20] P. A. Wender, L. A. Wessjohann, B. Peschke, D. B. Rawlins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7181–7184.
- [21] a) B. Kaiser, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 344–346; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 323–325; b) I. Hoppe, D. Hoppe, G. Boche, M. Marsch, K. Harms, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2328–2330; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2158–2160.
- [22] S. Saito, *Aluminum in Organic Synthesis in Main Group Metals in Organic Synthesis* (Hrsg.: H. Yamamoto, K. Oshima), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, Kap. 6, S. 245–296.
- [23] a) G. S. Silverman, P. E. Rakita, *Handbook of Grignard Reagents*, CRC, New York, **1996**; b) H. G. Richey, Jr., *Grignard Reagents, New Developments*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 185.
- [24] a) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801–1803; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701–1703; b) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565–569; c) G. Varchi, A. E. Jensen, W. Dohle, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 477–480; d) I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1680–1681; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610–1611; e) I. Sapountzis, W. Dohle, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2001**, 2068–2069.
- [25] a) F. M. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6907–6911; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802–6806; b) F. M. Piller, A. Metzger, M. A. Schade, B. A. Haag, A. Gavryushin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192–7202.
- [26] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186–6190; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040–6044.
- [27] C. Valente, M. E. Belowich, N. Hadei, M. G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4343–4354.
- [28] T. Blümke, Y.-H. Chen, Z. Peng, P. Knochel, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 313–318.
- [29] J. F. Hartwig, in *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2010**.
- [30] A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856–13863.
- [31] Eine allgemeine Übersicht zur Organoeisen-Chemie: M. F. Semmelhack in *Organometallics in Synthesis. A Manual, Band 2* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **2002**, S. 1003.
- [32] T. Imamoto, Y. Sugiura, N. Takiyama, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4233–4236.
- [33] a) A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 511–515; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497–500; b) A. Metzger, A. Gavryushin, P. Knochel, *Synlett* **2009**, 1433–1436.
- [34] T. J. Korn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3007–3010; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2947–2951.

- [35] a) S.-H. Kim, M. V. Hanson, R. D. Rieke, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2197–2200; b) S.-H. Kim, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2322–2330.
- [36] *Organozinc Reagents* (Hrsg.: P. Knochel, P. Jones), Oxford University Press, New York, **1999**.
- [37] R. F. W. Jackson, K. James, M. J. Wythes, A. Wodd, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 644–645.
- [38] S. Superchi, N. Sotomayor, G. Miao, B. Joseph, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6057–6060.
- [39] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390–2392.
- [40] a) F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1032–1036; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1017–1021; b) L.-Z. Gong, P. Knochel, *Synlett* **2005**, 267–270.
- [41] X. Yang, T. Rotter, C. Piazza, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1229–1231.
- [42] X. Yang, P. Knochel, *Synlett* **2004**, 2303–2306.
- [43] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3396–3399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333–3336; b) A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 165–169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 159–162.
- [44] Y.-H. Chen, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7760–7763; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7648–7651.
- [45] Y.-H. Chen, M. Sun, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2270–2273; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2236–2239.
- [46] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685–4696.
- [47] a) C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3397–3399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3263–3265; b) X. Yang, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1941–1943.
- [48] a) R. D. Rieke, L. D. Rhyne, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3445–3446; b) G. W. Ebert, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5280–5282; c) R. M. Wehmeyer, D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5056–5057.
- [49] E. J. Corey, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5615–5616.
- [50] N. Harrington-Frost, H. Leuser, M. I. Calaza, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2111–2114.
- [51] D. Soorukram, P. Knochel, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1021–1023.
- [52] A. Metzger, F. M. Piller, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2008**, 5824–5826.
- [53] G. Manolikakes, M. A. Schade, C. Munoz Hernandez, H. Mayr, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2765–2768.
- [54] G. Manolikakes, Z. Dong, H. Mayr, J. Li, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1324–1328.
- [55] H. Gilman, W. Langham, A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 106–109.
- [56] G. Wittig, G. Fuhrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, 73, 1197–1218.
- [57] T. K. Macklin, J. Panteleev, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2127–2131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2097–2101.
- [58] M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5558–5572; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5432–5446.
- [59] M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975–3984.
- [60] C. Heiss, F. Leroux, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5242–5247.
- [61] M. Schlosser, F. Cottet, C. Heiss, O. Lefebvre, M. Marull, E. Masson, R. Scopelliti, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 729–734.
- [62] a) J. Gorecka, C. Heiss, R. Scopelliti, M. Schlosser, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4591–4593; b) F. Mongin, E. Marzi, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2771–2177.
- [63] F. Faigl, E. Marzi, M. Schlosser, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 771–777.
- [64] K. Menzel, E. L. Fisher, L. DiMichele, D. E. Frantz, T. D. Nelson, M. H. Kress, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2188–2191.
- [65] F. Buron, N. Plé, A. Turck, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2616–2621.
- [66] A. J. Clarke, S. McNamara, O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 2373–2376.
- [67] C. J. Upton, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1094–1098.
- [68] T. D. Krizan, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6155–6158.
- [69] S. Caron, J. M. Hawkins, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2054–2055.
- [70] a) C. R. Hauser, H. G. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 295–297; b) L. Meunier, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. **1903**, 136, 758–759; c) P. García-Álvarez, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, S. Weatherstone, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8199–8201; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8079–8081.
- [71] K. W. Henderson, W. J. Kerr, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3430–3437.
- [72] a) P. E. Eaton, C.-H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8016–8018; b) P. E. Eaton, Y. Xiong, R. Gilardi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10195–10202.
- [73] a) P. E. Eaton, K. A. Lukin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11370–11375; b) M.-X. Zhang, P. E. Eaton, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2273–2275; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2169–2171; c) P. E. Eaton, M.-X. Zhang, N. Komiya, C.-G. Yang, I. Steele, R. Gilardi, *Synlett* **2003**, 1275–1278.
- [74] a) W. Schlecker, A. Huth, E. Ottow, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8414–8416; b) W. Schlecker, A. Huth, E. Ottow, J. Mulzer, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1441–1446.
- [75] W. Schlecker, A. Huth, E. Ottow, J. Mulzer, *Synthesis* **1995**, 1225–1227.
- [76] Y. Kondo, A. Yoshida, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 2331–2332.
- [77] M. Shilai, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 442–444.
- [78] T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4576–4578.
- [79] R. Sanchez, G. Vest, W. Scott, P. S. Engel, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4026–4027.
- [80] Übersichtsartikel: a) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* **1979**, 26, 1; b) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2256–2276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2206–2225; c) M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975–3984; d) M. Schlosser, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1161–1172; e) M. Veith, S. Wiczorek, K. Fries, V. Huch, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2000**, 626, 1237–1245; f) J. Clayden, *Organolithium: Selectivity for Syntheses* (Hrsg.: J. E. Baldwin, R. M. Williams), Elsevier, Amsterdam, **2002**; g) F. Leroux, M. Schlosser, E. Zohar, I. Marek in *Chemistry of Organolithium Compounds* (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, New York, **2004**, Kap. 1, S. 435; h) R. E. Mulvey, *Organometallics* **2006**, 25, 1060–1075; i) M. Westerhausen, *Dalton Trans.* **2006**, 4755–4768.
- [81] a) M. Schlosser, J. H. Choi, S. Takagishi, *Tetrahedron* **1990**, 46, 5633–5648; b) L. Lochmann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115–1126.
- [82] P. Caubère, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2317–2334.
- [83] P. C. Gros, Y. Fort, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375–3383.
- [84] A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3024–3027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2958–2961.
- [85] W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5673–5676.
- [86] G. C. Clososki, C. J. Rohbogner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7825–7828; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7681–7684.
- [87] C. J. Rohbogner, S. H. Wunderlich, G. C. Clososki, P. Knochel, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1781–1795.
- [88] 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.
- [89] Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3539–3540.

- [90] 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.
- [91] B. Conway, J. García-Álvarez, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, S. D. Robertson, *Organometallics* **2009**, *28*, 6462–6468.
- [92] M. Uchiyama, H. Naka, Y. Matsumoto, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10526–10527.
- [93] K. Snégaroff, J.-M. L'Helgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, T. T. Nguyen, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10280–10290.
- [94] P. Alborés, L. M. Carella, W. Clegg, P. García-Álvarez, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, E. Rentschler, L. Russo, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3367–3371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3317–3321.
- [95] a) J. García-Álvarez, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1123–1126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1105–1108; b) L. M. Carrella, W. Clegg, D. V. Graham, L. M. Hogg, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, E. Rentschler, L. Russo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4746–4750; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4662–4666; c) V. L. Blair, W. Clegg, B. Conway, E. Hevia, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, L. Russo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 65–72.
- [96] a) M. Uchiyama, T. Miyoshi, Y. Kajihara, T. Sakamoto, Y. Otani, T. Ohwada, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8514–8515; b) 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; c) M. Uchiyama, Y. Kobayashi, T. Furuyama, S. Nakamura, Y. Kajihara, T. Miyoshi, T. Sakamoto, Y. Kondo, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 472–480; d) W. Clegg, B. Conway, E. Hevia, M. D. McCall, L. Russo, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2375–2384.
- [97] a) J. García-Álvarez, D. V. Graham, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, S. Weatherstone, *Chem. Commun.* **2006**, 3208–3210; b) J. García-Álvarez, E. Hevia, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2007**, 2402–2404; c) B. Conway, E. Hevia, J. García-Álvarez, D. V. Graham, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2007**, 5241–5243.
- [98] 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.
- [99] D. R. Armstrong, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, S. D. Robertson, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8820–8831.
- [100] E. Hevia, D. J. Gallagher, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, C. Talmard, *Chem. Commun.* **2004**, 2422–2433.
- [101] 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.
- [102] G. Castaldi, G. Borsotti, Eur. Patent, 491326*2, **1992**; [*Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 150667].
- [103] a) H. Awad, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6697–6701; b) H. Awad, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7873–7877.
- [104] 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.
- [105] D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, C. Talmard, *Chem. Commun.* **2006**, 417–419.
- [106] a) 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; b) P. C. Andrikopoulos, D. R. Armstrong, W. Clegg, Gillfillian, 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.
- [107] a) E. Hevia, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, D. C. Sherrington, C. Talmard, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 70–74; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 68–72; b) P. C. Andrikopoulos, D. R. Armstrong, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *Organometallics* **2006**, *25*, 2415–2418.
- [108] T. Imahori, M. Uchiyama, T. Sakamoto, Y. Kondo, *Chem. Commun.* **2001**, 2450–2451.
- [109] P. C. Andrikopoulos, D. R. Armstrong, H. R. L. Barley, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6184–6185.
- [110] W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6698–6700; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6548–6550.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] W. G. Clegg, S. H. Dale, A. M. Drummond, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7434–7435.
- [114] 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.
- [115] D. R. Armstrong, J. García-Álvarez, D. V. Graham, G. W. Honeyman, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3800–3807.
- [116] W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, L. Russo, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 743–746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 731–734.
- [117] a) B. Conway, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2008**, 2638–2640; b) W. Clegg, B. Conway, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, L. Russo, D. S. Wright, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7074–7082.
- [118] a) M. Uchiyama, Y. Matsumoto, D. Nobuto, T. Furuyama, K. Yamaguchi, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8748–8750; b) Y. Kondo, J. V. Morey, J. C. Morgan, H. Naka, D. Nobuto, P. R. Raithby, M. Uchiyama, A. E. H. Wheatley, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12734–12738; c) M. Uchiyama, Y. Matsumoto, S. Usui, Y. Hashimoto, K. Morokuma, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 944–947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 926–929.
- [119] T. Mole, E. A. Jeffery in *Organoaluminium Compounds*, Elsevier, Amsterdam, **1972**.
- [120] a) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570–579; b) *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Band 1,2 (Hrsg.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; c) X. Zhou, X. Liu, X. Yang, D. Shang, J. Xin, X. Feng, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 398–400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 392–394.
- [121] a) E. Y.-C. Chen, M. J. Cooney, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7150–7151; b) W. Nagata, M. Yoshioka, S. Hirai, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4635–4643; c) B. Liang, T. Novak, Z. Tan, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2770–2775; d) T. Novak, Z. Tan, B. Liang, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2838–2839; e) T. Ooi, K. Ohmatsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2410–2411; f) K. Ohmatsu, T. Tanaka, T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5281–5284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5203–5206; g) J. P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521–10523.
- [122] A. Yasuda, S. Tanaka, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6513–6514.
- [123] K. Maruoka, M. Oshi, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7638–7639.

- [124] H. Naka, M. Uchiyama, Y. Matsumoto, A. E. H. Wheatley, M. McPartin, J. V. Morey, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1921–1930.
- [125] H. Naka, J. V. Morey, J. Haywood, D. J. Eisler, M. McPartin, F. Garcia, H. Kudo, Y. Kondo, M. Uchiyama, A. E. H. Wheatley, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16193–16200.
- [126] S. Usui, Y. Hashimoto, J. V. Morey, A. E. H. Wheatley, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15102–15103.
- [127] T. T. Nguyen, F. Chevallier, V. Jouikov, F. Mongin, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6787–6790.
- [128] J.-M. L'Helgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour, F. Mongin, *Chem. Commun.* **2008**, 5375–5377.
- [129] G. Bentabed-Ababsa, F. Blanco, A. Derdour, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, R. Ballesteros, B. Abarca, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 163–169.
- [130] G. Bentabed-Ababsa, S. Cheikh Sid Ely, S. Hesse, E. Nassar, F. Chevallier, T. T. Nguyen, A. Derdour, F. Mongin, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 839–847.
- [131] K. Snegaroff, S. Komagawa, M. Yonehara, F. Chevallier, P. C. Gros, M. Uchiyama, F. Mongin, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3117–3120.
- [132] G. Dayaker, A. Sreeshailam, F. Chevallier, T. Roisnel, P. Radha Krishna, F. Mongin, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2862–2864.
- [133] a) M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303–305; b) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487–1489; c) T. Stemmler, J. E. Penner-Hahn, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 348–350; d) J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11025–11026; e) M. Köck, H. Kessler, D. Seebach, A. Thaler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2676–2686.
- [134] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438–4456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320.
- [135] M. C. P. Yeh, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2395–2396.
- [136] J. Clayden, C. C. Stimson, M. Keenan, *Chem. Commun.* **2006**, 1393–1394.
- [137] a) J. Högermeier, H.-U. Reissig, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2747–2763; b) M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 203–208.
- [138] G. Monzon, P. Knochel, *Synlett* **2010**, 304–308.
- [139] E.-i. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F.-T. Luo, J. A. Miller, A. T. Stoll, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181–5184.
- [140] A. H. Stoll, P. Mayer, P. Knochel, *Organometallics* **2007**, *26*, 6694–6697.
- [141] A. H. Stoll, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 113–116.
- [142] a) C. Koradin, W. Dohle, A. L. Rodriguez, B. Schmid, P. Knochel, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1571–1587; b) A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, L. M. Parisi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6213–6217; c) C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2651–2654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2535–2538.
- [143] C. B. Rauhut, L. Melzig, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3891–3894.
- [144] C. B. Rauhut, L. Melzig, P. Knochel, *Synthesis* **2009**, 1041–1048.
- [145] F. M. Piller, T. Bresser, M. K. R. Fischer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4365–4375.
- [146] T. Bresser, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1954–1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1914–1917.
- [147] F. M. Piller, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 445–448.
- [148] F. Piller, P. Knochel, *Synthesis* **2011**, 1751–1758.
- [149] L. Melzig, C. B. Rauhut, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2009**, 3536–3538.
- [150] a) R. W. Hoffmann, B. Hölzer, O. Knopff, K. Harms, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3206–3207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3072–3074; b) T. Satoh, K. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 181–186; c) S. Sugiyama, H. Shimizu, T. Satoh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8771–8175; d) B. Ferber, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 493–507; e) F. Brebion, J.-P. Godhard, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1917–1920.
- [151] I. Osaka, R. D. McCullough, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1202–1214.
- [152] D. S. Johnson, J. J. Li in *The Art of Drug Synthesis*, Wiley, Hoboken, **2007**.
- [153] E. Marzi, C. Bobbio, F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2116–2123.
- [154] C. Bobbio, T. Rausis, M. Schlosser, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1903–1910.
- [155] C. Despotopoulou, L. Klier, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3326–3329.
- [156] T. Kunz, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 866–872.
- [157] P. Li, B. Ahrens, N. Feeder, P. R. Raithby, S. J. Teat, M. S. Kahn, *Dalton Trans.* **2005**, 874–883.
- [158] M. Mallet, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3035–3042.
- [159] S. H. Wunderlich, C. J. Rohbogner, A. Unsinn, P. Knochel, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 339–345.
- [160] N. Boudet, J. R. Lachs, P. Knochel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5525–5528.
- [161] O. Baron, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3193–3195; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133–3135.
- [162] a) C. A. Hunter, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5424–5439; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5310–5324; b) M. Watanabe, M. Date, K. Kawanishi, T. Hori, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *37*, 2637–2643.
- [163] a) J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028–13032; b) N. Zheng, K. W. Andersen, X. Huang, H. N. Nguyen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7653–7656; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7509–7512.
- [164] C. J. Rohbogner, S. Wirth, P. Knochel, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1984–1987.
- [165] H.-G. Chao, B. Leiting, P. D. Reiss, A. L. Burkhardt, C. E. Klimas, J. B. Bolen, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7710–7711.
- [166] a) N. Plé, A. Turck, K. Couture, G. Quéguiner, *Synthesis* **1996**, 838–842; b) N. Plé, A. Turck, A. Heynderickx, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9701–9710; c) N. Plé, A. Turck, A. Heynderickx, G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 551–556; d) A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489–4505; e) M. Schlosser, O. Lefebvre, L. Ondi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1593–1598.
- [167] a) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2497–2500; b) M. Mosrin, M. Petrera, P. Knochel, *Synthesis* **2008**, 3697–3702.
- [168] V. del Amo, S. R. Dubbaka, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8002–8006; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7838–7842.
- [169] M. Mosrin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1468–1477.
- [170] J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818.
- [171] J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1417–1423.
- [172] J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852–860.
- [173] E. Garnier, J. Audoux, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, B. Lebre, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809–7815.
- [174] T. Nagata, K. Masuda, S. Maeno, I. Miura, *Pest Manage. Sci.* **2004**, *60*, 399–407.
- [175] M. Nakamura, Y. Kono, A. Takatsuki, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 139–150.
- [176] A. Wada, J. Yamamoto, S. Kanatomo, *Heterocycles* **1987**, *26*, 585–589.
- [177] A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, *Heterocycles* **1994**, *37*, 2149–2172.
- [178] M. Mosrin, N. Boudet, P. Knochel, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3237–3239.

- [179] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570–2573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413–2416.
- [180] A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131–209.
- [181] J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046–2067.
- [182] a) M. Iwao, J. N. Reed, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5531–5533; b) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742–2753; c) D. S. Surry, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 218–225.
- [183] M. Kienle, S. R. Dubbaka, K. Brade, P. Knochel, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4166–4176.
- [184] H. Yamamoto, K. Maruoka, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2739–2740.
- [185] A. Casarini, P. Dembech, D. Lazzari, E. Marini, G. Reginato, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5620–5623.
- [186] P. Bernardi, P. Dembech, G. Fabbri, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 641–643.
- [187] M. Kienle, S. R. Dubbaka, V. del Amo, P. Knochel, *Synthesis* **2007**, 1272–1278.
- [188] N. Boudet, S. R. Dubbaka, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1715–1718.
- [189] M. T. Crimmins, D. K. Jung, J. L. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3146–3155.
- [190] S. R. Dubbaka, M. Kienle, H. Mayr, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9251–9255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9093–9096.
- [191] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4670.
- [192] M. Campbell, V. Snieckus in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Band 5 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**.
- [193] I. E. Kopka, Z. A. Fataftah, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 448–450.
- [194] Siehe auch: S. H. Wunderlich, T. Bresser, C. Dunst, G. Monzon, P. Knochel, *Synthesis* **2010**, 2670–2678.
- [195] C. J. Rohbogner, G. C. Clososki, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1526–1530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1503–1507.
- [196] C. Despotopoulou, C. Gignoux, D. McConnell, P. Knochel, *Synthesis* **2009**, 3661–3671.
- [197] Eine Ausbeute von 70 % wird bei Verwendung von $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**) erhalten.
- [198] P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Org. React.* **2001**, *58*, 417–731.
- [199] M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837–1840.
- [200] T. Bresser, M. Mosrin, G. Monzon, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4686–4695.
- [201] M. Mosrin, G. Monzon, T. Bresser, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2009**, 5615–5617.
- [202] V. Farina, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553–1582.
- [203] T. Bresser, G. Monzon, M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1299–1303.
- [204] S. Wunderlich, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2008**, 6387–6389.
- [205] A. Turck, N. Plé, L. Mojovic, G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1377–1381.
- [206] L. Mojovic, A. Turck, N. Plé, M. Dorsy, B. Ndzi, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10417–10426.
- [207] I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1680–1681; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610–1611.
- [208] F. Crestey, P. Knochel, *Synthesis* **2010**, 1097–1106.
- [209] M. Mosrin, T. Bresser, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3406–3409.
- [210] a) M. Keenan, K. Jones, F. Hibbert, *Chem. Commun.* **1997**, 323–324; b) R. Weissleder, M. J. Pittet, *Nature* **2008**, *452*, 580–589; c) J. F. Head, S. Inouye, K. Teranishi, O. Shimomura, *Nature* **2000**, *405*, 372–376.
- [211] D. Trauner in *Science of Synthesis*, Band 32, Georg Thieme, Stuttgart, **2008**, S. 533–545.
- [212] S. Duez, S. Bernhardt, J. Heppekaussen, F. Fleming, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1690–1693.
- [213] a) A. G. M. Barrett, G. G. Graboski, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751–762; b) D. Seebach, G. Calderari, P. Knochel, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4861–4872; c) O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877–1894.
- [214] P. Knochel, D. Seebach, *Synthesis* **1982**, 1017–1018.
- [215] S. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7829–7832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685–7688.
- [216] Die beiden Äquivalente MgCl_2 wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.
- [217] P. F. H. Schwab, F. Fleischer, J. Michl, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 443–449.
- [218] D. K. Anderson, J. A. Sikorski, D. B. Reitz, L. T. Pilla, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1257–1262.
- [219] M. I. Grimmett, B. Iddon, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1525–1574.
- [220] Z. Dong, G. C. Clososki, S. Wunderlich, A. Unsinn, J. Li, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 457–468.
- [221] M. Kienle, C. Dunst, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5158–5161.
- [222] C. Dunst, M. Kienle, P. Knochel, *Synthesis* **2010**, 2313–2318.
- [223] S. Wunderlich, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4705–4707.
- [224] S. Fustero, R. Román, J. F. Sanz-Cervera, A. Simón-Fuentes, A. C. Cuñat, S. Villanova, M. Murguía, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3523–3529.
- [225] S. Fustero, R. Román, J. F. Sanz-Cervera, A. Simón-Fuentes, J. Bueno, S. Villanova, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8545–8552.
- [226] M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2005**, 485–492.
- [227] I. Pérez, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155–4160.
- [228] D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 50–81; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 46–76.
- [229] A. Metzger, S. Bernhardt, G. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4769–4773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4665–4668.
- [230] M. Jaric, B. A. Haag, A. Unsinn, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5582–5586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5451–5455.
- [231] M. Jeganmohan, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8699–8703; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8520–8524.
- [232] S. V. Kessar, P. Singh, R. Vohra, N. P. Kaur, K. N. Singh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 568–570.
- [233] S. V. Kessar, P. Singh, K. N. Singh, M. Dutt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 570–571.
- [234] S. V. Kessar, P. Singh, K. N. Singh, P. Venugopalan, A. Kaur, P. V. Bharatam, A. K. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4506–4507.
- [235] S. V. Kessar, P. Singh, K. N. Singh, P. V. Bharatam, A. K. Sharma, S. Lata, A. Kaur, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4781–4784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4703–4706.
- [236] Zur Synthese und Reaktivität von Kalium- α -Pyridyltrifluoroboraten: a) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302–4314; b) K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4773–4776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4695–4698; c) G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9404–9425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240–9261.
- [237] K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169–196.
- [238] M. Jaric, B. Haag, S. Manolikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2306–2309.
- [239] F. C. Févriér, E. D. Smith, D. L. Comins, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5457–5460.
- [240] P. C. Gros, A. Doudouh, C. Woltermann, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4331–4335.

- [241] I. B. Seiple, S. Su, R. A. Rodriguez, R. Gianatassio, Y. Fujiwara, A. L. Sobel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13194–13196.
- [242] S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1530–1533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1501–1504.
- [243] M. Kienle, A. Unsinn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4860–4864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4751–4754.
- [244] S. H. Wunderlich, M. Kienle, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7392–7396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7256–7260. Berichtigung: S. H. Wunderlich, M. Kienle, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4252; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4157.
- [245] S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9897–9900; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9717–9720.
- [246] S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3304–3307.

Neugierig?

Sachbücher von  WILEY-VCH

GERHARD GOTTSCHALK

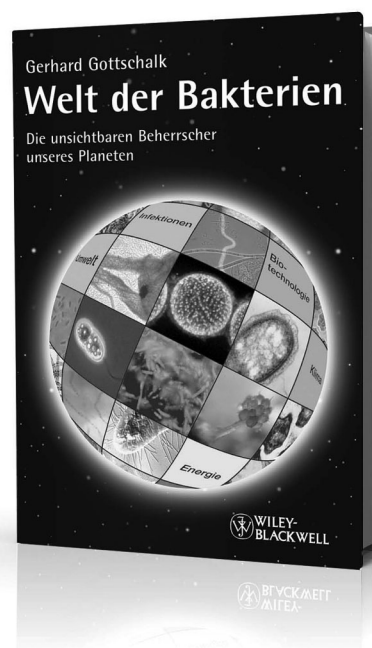
Welt der Bakterien**Die unsichtbaren Beherrscher
unseres Planeten**

ISBN: 978-3527-32520-7

April 2009 274 S. mit 75 Abb., davon
49 in Farbe Broschur € 24,90

Gerhard Gottschalks Buch gibt überraschende Einblicke in die erstaunliche Welt der Bakterien. Diese Mikroorganismen haben unsere Erde in einem Ausmaß verändert, wie keine andere Lebensform und sie zu dem Planeten gemacht, auf dem wir leben können. Jedoch haben Bakterien auch ihre „schlechten“ Seiten: Sie verursachen Krankheiten und produzieren die stärksten Gifte, die es überhaupt gibt.

Was Sie schon immer über Bakterien wissen wollten und nie zu fragen wagten; was es an faszinierenden Leistungen dieser Kleinstlebewesen zu bestaunen gibt, das beschreibt einer der bekanntesten Mikrobiologen unserer Zeit.



532550908_bu

 WILEY-VCH

Wiley-VCH • Tel. +49 (0) 62 01-606-400 • Fax +49 (0) 62 01-606-184 • E-Mail: service@wiley-vch.de

www.wiley-vch.de/sachbuch