

## Alkylolithiumverbindungen

## Stereoselektive Synthese und Reaktionen von in Position 3 funktionalisierten sekundären Alkylolithiumverbindungen\*\*

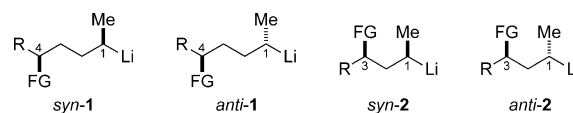
Kohei Moriya, Dorian Didier, Meike Simon, Jeffrey M. Hammann, Guillaume Berionni, Konstantin Karaghiosoff, Hendrik Zipse, Herbert Mayr und Paul Knochel\*

Professor Dieter Seebach zum 77. Geburtstag gewidmet

**Abstract:** In Position 3 mit einer OTBS-Gruppe funktionalisierte sekundäre Alkylolithiumreagentien können stereokonvergent durch einen I/Li-Austausch aus einer Diastereomerenmischung der entsprechenden sekundären Alkylidide hergestellt werden. Diese Lithiumreagentien reagieren mit einer Bandbreite an Elektrophilen, einschließlich Kohlenstoffelektrophilen, unter hoher Retention der Konfiguration und bieten Zugang zu verschiedenen 1,3-difunktionalisierten Derivaten mit guter Diastereoselektivität. Kinetische Studien zeigen, dass die 3-Siloxygruppe die Epimerisierung des Lithium-substituierten Kohlenstoffatoms stark beschleunigt. Diese Methode bietet einen neuen Weg hin zu chiralen offenkettigen Molekülen mit exzellenter Stereoselektivität.

Organolithiumreagentien nehmen eine zentrale Position in der organischen Synthese ein.<sup>[1]</sup> Die außergewöhnlich hohe Reaktivität, vereint mit der Verfügbarkeit praktischer Synthesemethoden, führte zu einer verstärkten Verwendung dieser metallorganischen Verbindungen in der organischen Synthese.<sup>[2]</sup> Allerdings war die stereoselektive Herstellung von nicht-Heteroatom-stabilisierten sekundären Alkylolithiumverbindungen entgegen einigen Berichten<sup>[3]</sup> eine schwierige Aufgabe.<sup>[4,5]</sup> Kürzlich zeigten wir, dass ein I/Li-Austausch für die stereoselektive Herstellung unterschiedlich substituierter Cyclohexyllithiumverbindungen,<sup>[6]</sup> sowie acyclischer sekundärer Alkylolithiumverbindungen mit einer funktionellen Gruppe (FG = OTBS, Ph; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl) an einer entfernt liegenden Position,<sup>[7]</sup> Anwendung finden kann. Dieser Bericht zeigte das hohe Synthesepotenzial von funktionalisierten sekundären Alkylolithiumverbindungen des Typs 1 und führte uns zur Untersuchung der stereoselektiven Synthese von in Position 3 funktionalisierten sekundären Alkylolithiumverbindungen des Typs 2 (Abbildung 1).

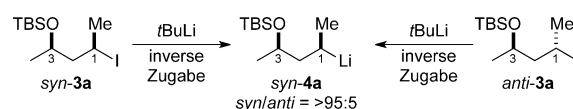
Wir nahmen an, dass die Nähe der funktionellen Gruppe (FG = OTBS, Ph) zur Kohlenstoff-Lithium-Bindung Einfluss



**Abbildung 1.** 1,4- und 1,3-funktionalisierte sekundäre Alkylolithiumverbindungen.

auf die Synthese der sekundären Lithiumreagentien haben könnte. Hier berichten wir von einer stereoselektiven Synthese verschiedener sekundärer Alkylolithiumreagentien des Typs 2. Wir demonstrieren den starken Einfluss der OTBS-Gruppe auf die Stereokonvergenz während des I/Li-Austausches und zeigen, dass diese Lithiumreagentien unter Retention der Konfiguration mit verschiedenen Elektrophilen, einschließlich Kohlenstoffelektrophilen, reagieren.

Zuerst synthetisierten wir verschiedene sekundäre Iodide mit einer geschützten Hydroxygruppe in Position 3. Nach intensiver Optimierung<sup>[8]</sup> stellte sich heraus, dass FG = OTBS die besten Resultate unter allen getesteten Schutzgruppen erzielte. Folglich führte die Zugabe (inverse Zugabe)<sup>[9]</sup> von *syn*-Alkylidid (*syn*-3a) zu *t*BuLi (2.5 Äquiv., –100°C bis –50°C, 1:3-Mischung aus Diethylether/*n*-Hexan) zur *syn*-Lithiumspezies (*syn*-4a) mit einer Diastereoselektivität von etwa 95:5, wie durch eine Abfangreaktion mit Bu<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>[8]</sup> festgestellt wurde (Schema 1). Das *anti*-Iodid (*anti*-3a) ergab mit



**Schema 1.** Diastereokonvergente Synthese des sekundären Alkylolithiumreagens *syn*-4a aus 3a. (inverse Zugabe: 3a wurde zu *t*BuLi zugegeben).

dieser Methode ebenso die *syn*-Lithiumspezies (*syn*-4a) mit gleicher Diastereoselektivität. Diese Stereokonvergenz lässt darauf schließen, dass keine Stereokontrolle der C-I-Bindung erforderlich ist. Daher verwendeten wir eine Mischung von *syn*- und *anti*-3a in allen Experimenten. Unter diesen Bedingungen führten Abfangreaktionen von *syn*-4a mit verschiedenen Elektrophilen zu einer Vielzahl an Produkten des Typs 5 (Tabelle 1). Wie bereits erwähnt, führen die Generierung von Alkylolithiumreagens *syn*-4a aus einer 1:1-*syn/anti*-Mischung von 3a und eine Abfangreaktion mit Bu<sub>2</sub>S<sub>2</sub> zum Thioether 5a in 75% Ausbeute (d.r. = 93:7; Tabelle 1, Nr. 1). Bemerkenswerterweise reagierte auch eine Reihe an Kohlenstoffelektrophilen mit dem Lithiumreagens *syn*-4a. Ab-

[\*] K. Moriya, Dr. D. Didier, M. Simon, J. M. Hammann, Dr. G. Berionni, Prof. Dr. K. Karaghiosoff, Prof. Dr. H. Zipse, Prof. Dr. H. Mayr, Prof. Dr. P. Knochel  
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)  
E-Mail: Paul.Knochel@cup.uni-muenchen.de

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 749, B2) für finanzielle Unterstützung. K.M. dankt dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für ein Stipendium. D.D. und G.B. danken der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409165> zu finden.

**Tabelle 1:** Stereokonvergenter I/Li-Austausch an 3-Silyloxy-substituierten sekundären Alkylidioden **3a** und diastereoselektive Abfangreaktion.

$\begin{array}{c} \text{TBSO} \quad \text{Me} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{I} \\ \text{3a: d.r.} = 50:50 \end{array} \xrightarrow[2) \text{ } -50^\circ\text{C, 30 min}]{1) \text{ } t\text{BuLi, } -100^\circ\text{C}} \begin{array}{c} \text{TBSO} \quad \text{Me} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{Li} \\ \text{syn-4a} \end{array} \xrightarrow[30 \text{ min}]{\text{E}^+, -50^\circ\text{C}} \begin{array}{c} \text{TBSO} \quad \text{Me} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{E} \\ \text{5} \end{array}$				
Nr.	E <sup>+</sup> (Elektrophil)	Produkt	Ausb. <sup>[a]</sup>	d.r. <sup>[b]</sup>
1	Bu <sub>2</sub> S <sub>2</sub>		75 %	93:7
2	DMF		74 %	92:8
3			67 %	96:4
4			70 % <sup>c</sup>	97:3
5	Ph-N=C=O		69 % <sup>[d]</sup>	96:4
6			55 %	99:1
7			73 %	97:3
8	EtO-CH <sub>2</sub> -Cl		60 % <sup>[c]</sup>	99:1
9			65 % <sup>[c]</sup>	99:1

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Diastereomerenverhältnis (*syn/anti*-Verhältnis) bestimmt durch GC- und NMR-Analyse. [c] Reaktion im Gramm-Maßstab. [d] Ausbeute nach Entschützung mit TBAF·3 H<sub>2</sub>O. Bpin = Pinakolyborat.

fangreaktionen von *syn-4a* mit DMF,<sup>[7]</sup> einem Säurechlorid,<sup>[10]</sup> Ethylchlorformiat oder PhNCO<sup>[7]</sup> führten zu den erwarteten Carbonylverbindungen **5b–e** in 67–74 % Ausbeute und einem *syn/anti*-Verhältnis von bis zu 97:3 (Tabelle 1, Nr. 2–5). Zudem reagierte 3-Pentanon mit *syn-4a* zum tertiären Alkohol in 55 % Ausbeute (d.r. = 99:1; Tabelle 1, Nr. 6).<sup>[11]</sup> Die Reaktion von *syn-4a* mit Methylpinakolyborat führte zum Pinakolboronsäureester **5g** in 73 % Ausbeute (d.r. = 97:3; Tabelle 1, Nr. 7).<sup>[12]</sup> Durch Alkylierung von *syn-4a* mit Chlormethylethylether erhielt man den Ether **5h** in 60 % Ausbeute (d.r. = 99:1; Tabelle 1, Nr. 8).<sup>[13]</sup> Schließlich reagierte *syn-4a* in einer Carbolithierungsreaktion mit Triphenylvinylsilan zum Silan **5i** in 65 % Ausbeute (d.r. = 99:1; Tabelle 1, Nr. 9).<sup>[14]</sup> Zudem erwies sich ein Aufskalieren unserer Methode auf den Gramm-Maßstab als unkompliziert (Tabelle 1, Nr. 4, 8, 9).

Um den Anwendungsbereich zu erweitern, synthetisierten wir verschiedene 3-Siloxy-substituierte sekundäre Alkylidiodide (Tabelle 2). Zuerst ersetzten wir den 3-Methylsubstituenten in **3a** mit einer Propyl- (**3b**) oder einer Phenethylgruppe

**Tabelle 2:** Stereokonvergenter I/Li-Austausch an 3-Silyloxy-substituierten sekundären Alkylidioden **3b–h** und diastereoselektive Abfangreaktion.

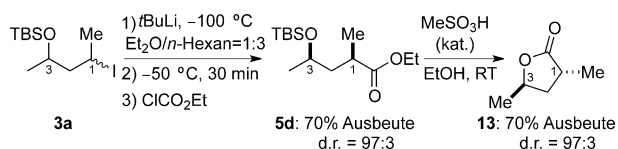
$\begin{array}{c} \text{TBSO} \quad \text{R}^2 \\   \quad   \\ \text{R}^1 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{I} \\ \text{3b–h} \end{array} \xrightarrow[2) \text{ } -50^\circ\text{C, 30 min}]{1) \text{ } t\text{BuLi, } -100^\circ\text{C}} \begin{array}{c} \text{TBSO} \quad \text{R}^2 \\   \quad   \\ \text{R}^1 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{Li} \\ \text{syn-4b–h} \end{array} \xrightarrow[30 \text{ min}]{\text{E}^+, -50^\circ\text{C}} \begin{array}{c} \text{TBSO} \quad \text{R}^2 \\   \quad   \\ \text{R}^1 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{E} \\ \text{6–12} \end{array}$				
Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. <sup>[a]</sup>	d.r. <sup>[b]</sup>
1			58 %	94:6
2	<b>3b</b> : d.r. = 66:34		61 %	91:9
3			65 %	97:3
4			62 %	93:7
5	<b>3c</b> : d.r. = 62:38		64 %	93:7
6			69 %	97:3
7			58 %	90:10
8	<b>3d</b> : d.r. = 50:50		57 %	98:2
9			67 %	95:5
10	<b>3e</b> : d.r. = 50:50		77 %	97:3
11			60 %	99:1
12			69 %	91:9
13	<b>3f</b> : d.r. = 63:37		71 %	96:4
14			65 %	86:14
15			63 %	86:14

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Diastereomerenverhältnis (*syn/anti*-Verhältnis) bestimmt durch GC- und NMR-Analyse.

(**3c**). In beiden Fällen wurde die gleiche Stereokonvergenz beobachtet.

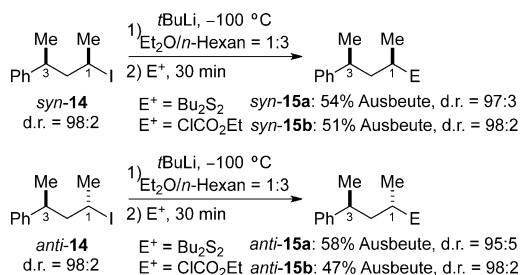
Die Reaktionen wurden mit Elektrophilen wie Bu<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, DMF, MeO-B(pin) oder ClCO<sub>2</sub>Et abgefangen, und **6a–c** und **7a–c** wurden in 58–69 % Ausbeute und d.r. ≥ 91:9 erhalten (Tabelle 2, Nr. 1–6). Die 3-Methylgruppe wurde zudem von einer Alkynyl- (**3d**) oder Alkenylgruppe (**3e**) ersetzt, um die entsprechenden *syn*-Produkte **8a,b** und **9a–c** in 57–77 % Ausbeute und mit Diastereoselektivitäten von bis zu 99:1 zu erhalten (Tabelle 2, Nr. 7–11). Zuletzt synthetisierten wir das sekundäre Alkylidiod **3f** mit zwei OTBS-Gruppen, was für die Entwicklung von Kohlenstoffketten von Naturstoffen mit 1,3-Funktionalität relevant sein könnte.<sup>[15]</sup> Das entsprechende Lithiumreagens reagierte mit Bu<sub>2</sub>S<sub>2</sub> oder ClCO<sub>2</sub>Et in 69 bzw.

71 % Ausbeute (d.r.  $\geq$  91:9; Tabelle 2, Nr. 12 und 13). Die hohen Diastereoselektivitäten aller Beispiele (Tabellen 1 und 2) demonstrieren, dass die Beschaffenheit der Substituenten das Lithiumreagens *syn*-**4** stark bevorzugt. Die letzten beiden Substrate **3g,h** zeigen, dass das Ersetzen des 1-Methylsubstituenten von **3a** durch eine Ethyl- (**3g**) oder Butylgruppe (**3h**) zu niedrigeren Diastereoselektivitäten führte (86:14, gegenüber 93:7 für **5a**). Wir wendeten diese Methode auf die stereoselektive Synthese des disubstituierten Butyrolactons **13**<sup>[16]</sup> an: Eine Reaktion von **5d** mit MeSO<sub>3</sub>H (10 Mol-%) ergab das *trans*-Lacton **13** in 70 % Ausbeute (d.r. = 97:3; Schema 2).



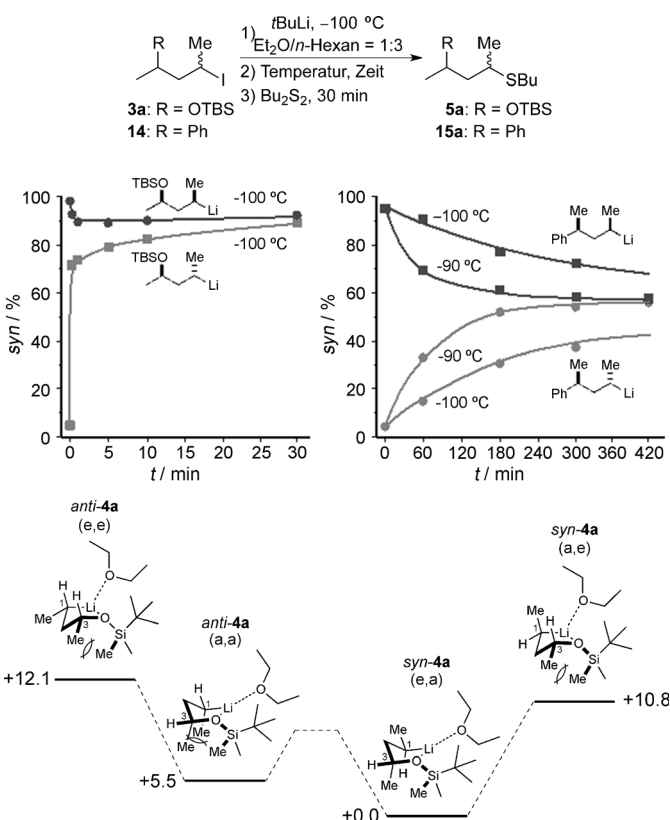
**Schema 2.** Stereoselektive Synthese von *trans*-2,4-Dimethylbutyrolacton (**13**).

Nachdem wir gefunden hatten, dass die 3-Siloxy-substituierten Alkylidide **3a–h** eine stereokonvergente Reaktion zu den entsprechenden Lithiumreagentien durchlaufen, untersuchten wir ebenso die Lithiierung des 3-Phenyl-substituierten Iodids **14**. Dafür wurden *syn*- und *anti*-**14** mit *t*BuLi bei -100 °C in einer 1:3-Diethylether/*n*-Hexan-Mischung versetzt. Bei dieser niedrigen Temperatur wurde wenig Epimerisierung der C-Li-Bindung beobachtet, und Abfangreaktionen mit Bu<sub>2</sub>S<sub>2</sub> oder ClCO<sub>2</sub>Et ergaben *syn*- und *anti*-**15a,b** in 47–58 % Ausbeute unter Retention der Konfiguration (Schema 3). Dieser Befund steht im Gegensatz zum Reaktionsverhalten von 3-Siloxy-substituierten Alkylolithiumreagentien.



**Schema 3.** Stereoselektiver Li/I-Austausch an 3-Phenyl-substituierten sekundären Alkylididen *anti*- und *syn*-**14** und stereoselektive Abfangreaktionen.

Zur Erklärung dieses unterschiedlichen Verhaltens befassten wir uns mit den Epimerisierungskinetiken der Alkylolithiumderivate von den *syn*- und *anti*-Isomeren von **3a** und **14** (Abbildung 2).<sup>[3e,17,18]</sup> Wir fanden heraus, dass die Epimerisierungsgeschwindigkeit der 3-Siloxy-substituierten Alkylolithiumreagentien größer sind als jene der 3-Phenyl-substituierten.<sup>[19]</sup> Wie im quantenchemisch berechneten<sup>[20]</sup> Gibbs-Energie-Diagramm in Abbildung 2 gezeigt, nehmen die Alkylolithiumreagentien *syn*- und *anti*-**4a** wegen der Chelatisierung zwischen Sauerstoff- und Lithiumatomen eine fünf-



**Abbildung 2.** Kinetische Studien zur Epimerisierung von aus *syn*- und *anti*-**3a** und **14** hergestellten sekundären Alkylolithiumverbindungen sowie relative Gibbs-Energien bei -100 °C [ΔG<sub>173</sub>, in kJ mol<sup>-1</sup>] für *syn*- und *anti*-**4a** (komplexiert mit einem Diethylethermolekül).

gliedrige Ringstruktur an. Die sterische Wechselwirkung zwischen der Silylgruppe und der 3-Methylgruppe wird verhindert, wenn sich letztere in einer axialen Position (*syn*-**4a** (e,a) und *anti*-**4a** (a,a)) befindet. Da *anti*-**4a** (a,a) durch die sterische Wechselwirkung der beiden axialen Methylgruppen um 5.5 kJ mol<sup>-1</sup> destabilisiert wird, ist *syn*-**4a** (e,a) die stabilste Struktur, und *anti*-**4a** epimerisiert zu *syn*-**4a**, was zur beobachteten Stereokonvergenz führt.<sup>[21]</sup> Rechnungen<sup>[8]</sup> zeigen, dass die *syn*- und *anti*-Organolithiumverbindungen, die aus den Phenyl-substituierten Derivaten *syn*- und *anti*-**14a** gewonnen wurden, energetisch ähnlich sind, zumal keine Wechselwirkung zwischen Phenylring und Lithium besteht (Abbildung 2).

Wir haben hier gezeigt, dass 3-OTBS-substituierte Alkylolithiumverbindungen stereokonvergent durch einen I/Li-Austausch hergestellt und unter Retention der Konfiguration mit Elektrophilen abgefangen werden können. Eine derartige Stereokonvergenz wurde für 3-Phenyl-substituierte Alkylolithiumverbindungen, die stereoselektiv aus diastereomeren Alkylididvorstufen hergestellt wurden, nicht beobachtet. Dies wiederum zeigt, dass die OTBS-Gruppe essenziell für die Stereokonvergenz ist. Kinetische Studien ergaben, dass die Epimerisierung für 3-OTBS-substituierte Alkylolithiumverbindungen viel schneller abläuft als im Fall der entsprechenden 3-Phenyl-substituierten Analoga (Abbildung 2). Diese Beobachtung kann durch die O-Li-Koordination begründet werden, die den ionischen Charakter der C-Li-Bin-

dung erhöht und dadurch den Austausch an Position 1 erleichtert. Zudem kann das 1,3-Substitutionsmuster zwischen der C-Li-Bindung und der Sauerstoff-Funktionalität in der stereoselektiven Synthese von Naturstoffen hilfreich sein. Diese Anwendungen werden derzeit untersucht.

Eingegangen am 16. September 2014,  
veränderte Fassung am 7. November 2014  
Online veröffentlicht am 12. Januar 2015

**Stichwörter:** Carbanionen · Diastereoselektivität · Reaktionskinetik · Lithierungen · Nucleophile Substitutionen

- [1] a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis* (Hrsg.: J. E. Baldwin, R. M. Williams), Pergamon, Oxford, **2002**; b) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; c) D. B. Collum, A. J. McNeil, A. Ramirez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3002; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3060.
- [2] a) *The Chemistry of Organolithium Compounds*. (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2004**; b) E. Negishi, D. R. Swanson, C. J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406; c) W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404; d) A. Basu, S. Thayumanavan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 716; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 740; e) F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2620.
- [3] a) *Stereochemical Aspects of Organolithium Compounds*. (Hrsg.: R. E. Gawley, J. S. Siegel), VCH, Zürich, **2010**; b) R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4842; c) R. W. Hoffmann, M. Bewersdorf, M. Krüger, W. Mikolajski, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1243; d) H. J. Reich, M. A. Medina, M. D. Bowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 11003; e) R. W. Hoffmann, K. Brumm, M. Bewersdorf, W. Mikolajski, A. Kusche, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2741; f) S. Yamato, G. Yamamura, M. Komatsu, M. Arai, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2489.
- [4]  $\alpha$ -Heteroatom-stabilisierte Alkylolithiumverbindungen: a) T. Cohen, M. T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1130; b) S. D. Rychnovsky, D. E. Mickus, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3011; c) F. Hammerschmidt, A. Hanninger, H. Völlenkle, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1728; d) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376; e) S. C. Hume, N. S. Simpkins, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 912; f) S. D. Rychnovsky, L. R. Takaoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 818; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 842; g) P. O'Brien, K. B. Wiberg, W. F. Bailey, J. P. R. Hermet, M. J. McGrath, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15480; h) R. Klein, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4126; i) G. Carbone, P. O'Brien, G. Hilmersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15445; j) V. H. Gessner, S. Dilsky, C. Strohmman, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4719; k) A. Salomone, F. M. Perna, A. Falcicchio, S. O. N. Lill, A. Moliterni, R. Michel, S. Florio, D. Stalke, V. Capriati, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 528; l) X. Li, I. Coldham, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5551.
- [5] Benzyl-stabilisierte Alkylolithiumverbindungen: a) D. Hoppe, A. Carstens, T. Krämer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422; *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1455; b) S. Klein, I. Marek, J. F. Normant, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2925; c) S. Thayumanavan, A. Basu, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8209; d) F. M. Perna, A. Salomone, M. Dammacco, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8216; e) S. Roesner, J. M. Casatejada, T. G. Elford, R. P. Sonawane, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5740; f) J. Le-franc, A. M. Fournier, G. Mingat, S. Herbert, T. Marcelli, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7286.
- [6] S. Seel, G. Dagousset, T. Thaler, A. Frischmuth, K. Karaghiosoff, H. Zipse, P. Mayer, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4614.
- [7] G. Dagousset, K. Moriya, R. Mose, G. Berionni, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1425; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1449.
- [8] Siehe Hintergrundinformationen für weitere Details.
- [9] W. F. Bailey, J. D. Brubaker, K. P. Jordan, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *681*, 210.
- [10] I. Hoppe, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, D. Hoppe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2158; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2328.
- [11] a) D. M. Hodgson, P. G. Humphreys, J. G. Ward, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1153; b) J. Huang, S. P. Moore, P. O'Brian, A. C. Whitwood, J. Gilday, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 335; c) T. Boulton, J. A. Bull, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2740.
- [12] E. Vedrenne, O. A. Wallner, M. Vitale, F. Schmidt, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 165.
- [13] N. Sheikh, D. Leonori, G. Barker, J. D. Firth, K. R. Campos, A. J. H. M. Meijer, P. O'Brien, I. Coldham, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5300.
- [14] a) L. F. Cason, H. G. Brooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4582; b) L. F. Cason, H. G. Brooks, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1278.
- [15] T. Iwai, T. Kubota, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1541.
- [16] S. Wada, A. Iida, R. Tanaka, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1657.
- [17] Liganden-assistierte dynamische thermodynamische Racematspaltung von Alkylolithiumverbindungen: a) A. Basu, D. J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5718; b) S. Nakamura, R. Nakagawa, Y. Watanabe, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11340; c) S. Nakamura, R. Nakagawa, Y. Watanabe, T. Toru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 353; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 361; d) J. A. Wilkinson, S. B. Rossington, S. Ducki, J. Leonard, N. Hussain, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1833; e) I. Coldham, S. Raimbault, D. T. E. Whittaker, P. T. Chovatia, D. Leonori, J. J. Patel, N. S. Sheikh, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4082.
- [18] Liganden-assistierte dynamische kinetische Racematspaltung von Alkylolithiumverbindungen: a) I. Coldham, J. J. Patel, G. Sanchez-Jimenez, *Chem. Commun.* **2005**, 3083; b) J. J. Gammon, V. H. Gessner, G. R. Barker, J. Granander, A. C. Whitwood, C. Strohmman, P. O'Brien, B. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13922.
- [19] Die Retention der Konfiguration während der Erzeugung von 3-Siloxy-substituierten Alkylolithiumverbindungen wurde in der Anfangsphase durch In-situ-Abfangreaktionen bestätigt. Zudem ist das thermodynamische Verhältnis von Lithiumreagentien **4a** bei  $-100^{\circ}\text{C}$  in Abbildung 2 (ca. 90:10) niedriger als die angegebenen Produktverhältnisse in Tabelle 1. Dies könnte ein Ergebnis kinetischer Racematspaltung sein. Siehe Hintergrundinformationen.
- [20] Die Gibbs-Energien bei 173 K wurden durch Kombination von MP2(FC)/6-311 + G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d)-Gasphasenenergien mit SMD/B3LYP/6-31 + G(d)-Gibbs-Solvatationsenergien für *n*-Hexan erhalten.
- [21] a) R. W. Hoffmann, R. K. Dress, T. Ruhland, A. Wenzel, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 861; b) H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5471.