

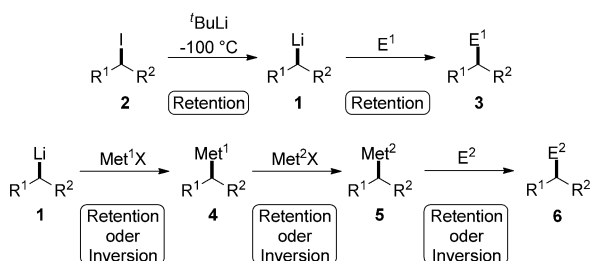
Stereoselektive, konfigurationserhaltende Domino-Transmetallierung sekundärer Alkylolithiumverbindungen zu funktionalisierten, sekundären Alkylkupferreagentien

Kohei Moriya, Meike Simon, Rasmus Mose, Konstantin Karaghiosoff und Paul Knochel*

Professor Stephen L. Buchwald zum 60. Geburtstag gewidmet

Abstract: Mithilfe zweier aufeinanderfolgender Transmetallierungen können funktionalisierte, sekundäre Alkylkupferverbindungen unter hoher Retention der Konfiguration aus funktionalisierten, sekundären Alkylolithiumverbindungen, gebildet durch einen I/Li-Austausch aus dem entsprechenden sekundären Alkylid, hergestellt werden. Diese Alkylkupferderivate reagieren mit Elektrophilen, wie Alkinyestern, Säurechloriden, Allylchloriden, Ketalen, Ethylenoxid und 3-Iodcyclopentanone unter hoher Retention der Konfiguration. Eine verwandte Transmetallierungssequenz mit MeMgI und $\text{LaCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ ermöglicht eine konfigurationserhaltende Addition von sekundären Alkylolithiumverbindungen an Aceton. Der Einfluss des Lösungsmittels auf die Konfigurationsstabilität sekundärer Alkylzinkreagentien wird beschrieben.

Organolithiumverbindungen sind Schlüsselintermediate in der organischen Synthese.^[1] Stereoselektive Transformationen, die chirale Organolithiumverbindungen, im Allgemeinen α -Heteroatom-substituierte Alkylolithiumreagentien,^[2] enthalten, wurden zur Synthese unterschiedlicher organischer Moleküle genutzt. Wie aus Schema 1 ersichtlich, haben wir kürzlich Reaktionsbedingungen entwickelt, welche die stereoselektive Herstellung von unstabilisierten, funktionalisierten, sekundären Alkylolithiumreagentien vom Typ **1** aus



Schema 1. Stereoselektive Domino-Transmetallierung von unstabilisierten, sekundären Alkylolithiumreagentien.

[*] K. Moriya, M. Simon, R. Mose, Prof. Dr. K. Karaghiosoff, Prof. Dr. P. Knochel
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: knoch@cup.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.knochel.cup.uni-muenchen.de/>

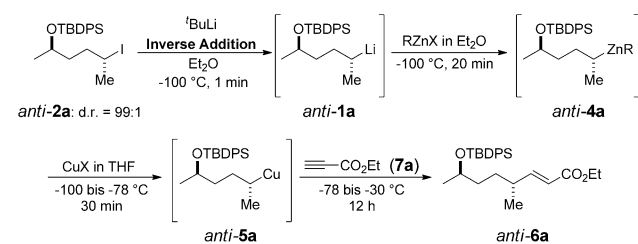
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201505740> zu finden.

den jeweiligen Alkylidiodiden vom Typ **2** unter Verwendung eines I/Li-Austausches ermöglichen. Nach Addition eines Elektrophils (E^1) konnte eine Reihe von Produkten vom Typ **3** unter allgemeiner Retention der Konfiguration erhalten werden.^[3] Allerdings konnte nur eine begrenzte Menge an Elektrophilen (E^1) zusammen mit diesen hochreaktiven Lithiumreagentien verwendet werden. Zur Erweiterung des Nutzens der Methode für die Synthese sollte der Idee einer aufeinanderfolgenden, stereoselektiven Transmetallierung^[4,5] nachgegangen werden. Diese Methode sollte ausgehend von Alkylolithiumreagentien **1** unter Verwendung von Metallsalzen ($\text{Met}^1\text{-X}$, $\text{Met}^2\text{-X}$) über Organometallverbindungen **4** und **5** als Intermediate nach Abfangen mit einer neuen Gruppe an Elektrophilen (E^2 ; Schema 1) zu Produkten vom Typ **6** führen.^[6,7]

Auch wenn die Durchführung nur einer stereoselektiven Transmetallierung wünschenswert wäre, zeigten bisherige Arbeiten in unseren Laboren sowie stereoselektive Transmetallierungen von Taylor und Papillon,^[5b] Dieter et al.^[5c] sowie Coldham und Leonori,^[5e] dass eine erste Transmetallierung von Lithium zu Zink und eine weitere von Zink zu Kupfer die besten Resultate bringen würde. Des Weiteren könnte eine stereoselektive Transmetallierung von unstabilisierten Alkylolithiumverbindungen Probleme bereiten, da, wie Hoffmann und Hölzer bereits berichteten, Transmetallierungen von Grignard-Reagentien zu Alkylkupfer- oder Alkylmanganverbindungen durch Einelektronentransferprozesse (SETs) erschwert werden, die von der Natur der metallischen Salze oder den genutzten Elektrophilen abhängen.^[8] Daher haben wir die Domino-Transmetallierung^[9] der sekundären Alkylolithiumverbindung *anti*-**1a** detailliert untersucht (Tabelle 1). Die Alkylolithiumverbindung *anti*-**1a** wurde per I/Li-Austausch aus dem entsprechenden funktionalisierten, sekundären Alkylidiod hergestellt.

Erste Experimente zeigten, dass die Carbolithierung von Ethylpropiolat (**7a**) mit *anti*-**1a** nicht das erwartete Produkt *anti*-**6a** lieferte (Tabelle 1, Nr. 1). Allerdings lieferte die Addition des Alkylidiods *anti*-**2a** (d.r. = 99:1) zu *t*BuLi (2.5 Äquiv, -100°C , 1 min; inverse Addition^[3,10]) in Et_2O , gefolgt von $\text{CuBr} \cdot 2 \text{LiCl} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2.5 Äquiv, -100 bis -78°C , 30 min) und Ethylpropiolat (**7a**, 5.0 Äquiv, -78 bis -30°C , 12 h) das Acrylat *anti*-**6a** in einer Ausbeute von 40 %, jedoch mit d.r. = 65:35 (Tabelle 1, Nr. 2). Dies zeigt, dass die direkte Transmetallierung von Lithium zu Kupfer unter diesen Bedingungen nicht stereoselektiv verläuft. Erklärt werden kann dies durch einen unselektiven Transmetallierungsschritt oder

Tabelle 1: Optimierung der Domino-Transmetallierung des sekundären Alkylolithiumreagens *anti*-1a zum Alkylkupferreagens *anti*-5a über Alkylzinkreagens *anti*-4a.



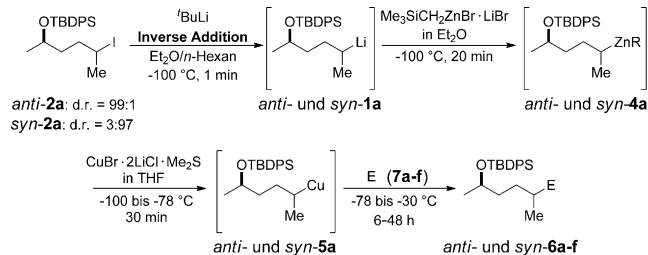
Nr.	RZnX	CuX	Ausb. ^[a]	d.r. ^[b]
1	–	–	0 %	–
2	–	CuBr·2 LiCl·Me ₂ S	(40 %)	65:35
3	Me ₃ SiCH ₂ ZnI	CuCl·2 LiCl·Me ₂ S	(40 %)	83:17
4	Me ₃ SiCH ₂ ZnI	CuBr·2 LiCl·Me ₂ S	44 %	87:13
5	Me ₃ SiCH ₂ ZnI	CuI·2 LiCl·Me ₂ S	(46 %)	73:27
6	Me ₃ SiCH ₂ ZnBr·LiBr	CuBr·2 LiCl·Me ₂ S	46 %	91:9
7	Me ₃ SiCH ₂ ZnCl·LiCl	CuBr·2 LiCl·Me ₂ S	(51 %)	87:13
8 ^[c]	Me ₃ SiCH ₂ ZnBr·LiBr	CuBr·2 LiCl·Me ₂ S	52 %	94:6

[a] Ausbeute des isolierten Diastereomers **6a**. NMR-Ausbeute in Klammern. [b] Diastereomerenverhältnis (d.r. = *anti*/*syn*) bestimmt durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie. [c] Et₂O/*n*-Hexan = 2:3 wurde als Lösungsmittelgemisch verwendet. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

eine unselektive Addition von *anti*-5a an Ethylpropiolat, die durch die Natur der Kupferspezies oder einen SET-Prozess hervorgerufen wird. Bessere Ergebnisse konnten durch die Domino-Transmetallierung erst unter Verwendung der löslichen, stabilisierten Organozinkverbindung Me₃SiCH₂ZnI^[11] (2.5 Äquiv, –100 °C, 20 min), gefolgt von CuCl·2 LiCl·Me₂S, erzielt werden. In diesem Fall verbesserte sich die Diastereoselektivität auf ein Verhältnis von 83:17 (Tabelle 1, Nr. 3). Wir fanden heraus, dass die Diastereoselektivität vom Gegenion der Kupferspezies abhängt. Die Verwendung des entsprechenden Bromids (CuBr·2 LiCl·Me₂S) führte zu einer leichten Verbesserung des d.r.-Werts auf 87:13 (Tabelle 1, Nr. 4); Kupferiodid (CuI·2 LiCl·Me₂S) hingegen lieferte nur d.r. = 73:27 (Tabelle 1, Nr. 5). Diese Befunde veranlassten uns dazu, den Einfluss des Halogens des verwendeten Organozinkreagens (Me₃SiCH₂ZnX) zu untersuchen. Wir fanden, dass Me₃SiCH₂ZnBr·LiBr^[12] einen verbesserten d.r.-Wert von 91:9 (Tabelle 1, Nr. 6) ergab. Das entsprechende Chlorid Me₃SiCH₂ZnCl·LiCl^[12] erhöhte die Diastereoselektivität nicht (Tabelle 1, Nr. 7). Der Wechsel des Lösungsmittels von reinem Et₂O zu einer Mischung aus Et₂O und *n*-Hexan (2:3) ermöglichte eine weitere Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses auf 94:6 (Tabelle 1, Nr. 8). Me₃SiCH₂ZnBr erwies sich als bessere Zinkhalogenquelle als ZnCl₂ oder verwandte Zinkhalogenide und Lithiumkomplexe.^[12]

Die Reaktionsbedingungen sind allgemeingültig anwendbar. Das sekundäre Alkyljodid *syn*-2a (d.r. = 3:97) lieferte nach der gleichen Reaktionssequenz das erwartete Acrylat *syn*-6a in einer Ausbeute von 48 % und mit d.r. = 9:91 (Tabelle 2, Nr. 1). Die Domino-Transmetallierung ermöglicht nicht nur Carbocuprierungen,^[13] sondern auch viele weitere für Organokupferderivate typische Reaktionen.^[14] Während

Tabelle 2: Abfangreaktionen von Alkylkupferreagentien (*anti*- und *syn*-5a) mit verschiedenen Elektrophilen, hergestellt aus sekundären Alkylolithiumreagentien (*anti*- und *syn*-1a) über Domino-Transmetallierungen.



Nr.	E	aus <i>anti</i> -1a ^[a,b]	aus <i>syn</i> -1a ^[a,b]
1		 52 %, d.r. = 94:6	 48 %, d.r. = 9:91
2		 62 %, d.r. = 94:6	 65 %, d.r. = 6:94
3		 63 %, d.r. = 94:6	 59 %, d.r. = 7:93
4		 37 %, d.r. = 93:7	 37 %, d.r. = 9:91
5 ^[c]		 43 %, d.r. = 91:9	 44 %, d.r. = 9:91
6		 62 %, d.r. = 85:15	 63 %, d.r. = 15:85

[a] Ausbeute des isolierten Diastereomers **6**. [b] Diastereomerenverhältnis (d.r. = *anti*/*syn*) bestimmt durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie. [c] In Gegenwart von BF₃·Et₂O.

für sekundäre Alkylreagentien die Verwendung von Weinreb-Amiden^[3b] vonnöten ist, lieferte die Acylierung mit Benzoylchlorid (**7b**) die 5-Hydroxyketonderivate *anti*- und *syn*-6b unter exzellenter Retention der Konfiguration über die Gesamtsequenz (d.r. = 94:6; Tabelle 2, Nr. 2). Eine Additions-Eliminierungs-Reaktion am Iodcyclopentanone **7c**^[15] ergab ein *anti*- und *syn*-Cyclopentenone (*anti*-6c: d.r. = 94:6 und *syn*-6c: d.r. = 7:93; Tabelle 2, Nr. 3). Die intermediären Kupferreagentien von Typ **5** öffnen des Weiteren Ethyloxid zu den entsprechenden Hydroxyethylatverbindungen.^[16] Daher wurden die Alkylolithiumreagentien *syn*- und *anti*-1a mithilfe einer Domino-Transmetallierungssequenz und Ethylenoxid (**7d**) in die selektiv geschützten 1,6-Diole *anti*-6d (d.r. = 93:7) und *syn*-6d (d.r. = 9:91) überführt. Die von Normant et al.^[17] entwickelte BF₃-vermittelte Acetalöffnung mit Organokupferreagentien, durchgeführt mit 2,2-Dimethoxypropan (**7e**), lieferte die 1,5-Diolderivate *anti*-6e (d.r. =

91:9) und *syn*-**6e** (d.r. = 9:91; Tabelle 2, Nr. 5). Das hochreaktive Allylreagens Ethyl(2-bromomethyl)acrylat (**7f**)^[18] wurde einer moderat selektiven Allylierung unterzogen, die zeigte, dass in diesem Fall ein SET-Prozess mit der nichtradikalischen Substitution konkurriert.^[19]

Dies konnte, wie in Tabelle 3 gezeigt, bestätigt werden. Wir konnten den Reaktionsumfang durch Variation des se-

Tabelle 3: Verwendung verschiedener Substrate für die Domino-Transmetallierung von sekundären Alkylolithiumreagentien.

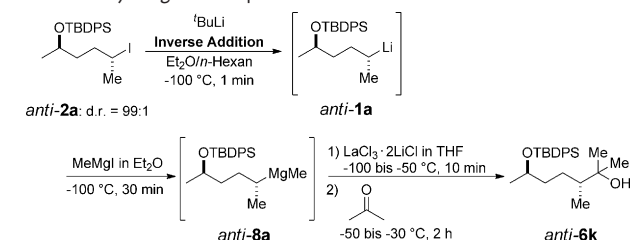
Nr.	Substrat	E	aus <i>anti</i> oder <i>trans</i> ^[a,b]		aus <i>syn</i> oder <i>cis</i> ^[a,b]	
1					84 %, d.r. = 98:2	75 %, d.r. = 7:93
2					55 %, d.r. = 92:8	60 %, d.r. = 8:92
3					37 %, d.r. = 89:11	40 %, d.r. = 11:89
4					40 %, d.r. = 94:6	35 %, d.r. = 5:95

[a] Ausbeute des isolierten Diastereomers **6**. [b] Diastereomenverhältnis (d.r. = *trans/cis* oder *anti/syn*) bestimmt durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie.

kundären Alkylidiods vom Typ **2** erweitern. Wird Allylchlorid^[20] als Elektrophil verwendet, zeigt die Allylierung eine geringere Tendenz für eine SET-Reaktion, wie von Hoffmann und Hölzer^[19] beschrieben. Ausgehend von den cyclischen, sekundären Iodiden *trans*- und *cis*-**2b** (*trans*-**2b**: d.r. = 98:2 und *cis*-**2b**: d.r. = 1:99) wie auch von den acyclischen Iodiden *anti*- und *syn*-**2c** (*anti*-**2c**: d.r. = 98:2 und *syn*-**2c**: d.r. = 1:99) konnten wir eine hohe Retention der Konfiguration der Allylierungssequenz beobachten und die allylierten Produkte (*trans*-**6g**: d.r. = 98:2 und *cis*-**6g**: d.r. = 7:93 sowie *anti*-**6h**: d.r. = 92:8 und *syn*-**6h**: d.r. = 8:92; Tabelle 3, Nr. 2 und 3) erhalten. Unfunktionalisierte, sekundäre Alkylidiodide, die einen Phenylsubstituenten in 4- oder 3-Position enthalten (*anti*-**2d**: d.r. = 93:7 und *syn*-**2d**: d.r. = 5:95 sowie *anti*-**2e**: d.r. = 98:2 und *syn*-**2e**: d.r. = 3:97), verhielten sich wie erwartet, und die diastereomenangereicherten Alkohole *anti*- und *syn*-**6i,j** wurden in Ausbeuten von 35–40% mit guten Diastereomenverhältnissen (Retention) hergestellt.

Die Domino-Transmetallierung kann auch effizient für Additionen an die Carbonylgruppe von enolisierbaren Ketonen genutzt werden. Daher haben wir die Diastereoselektivität der Umwandlung von diastereomerenreinen, sekundären Alkylidioden in das entsprechende Lanthanreagens untersucht (Tabelle 4).^[21] Die sekundäre Alkylolithiumspezies

Tabelle 4: Domino-Transmetallierung des sekundären Alkylolithiumreagens *anti*-**1a** zu einem möglicherweise gebildeten Alkylanthanreagens über die Alkylmagnesiumspezies *anti*-**8a**.

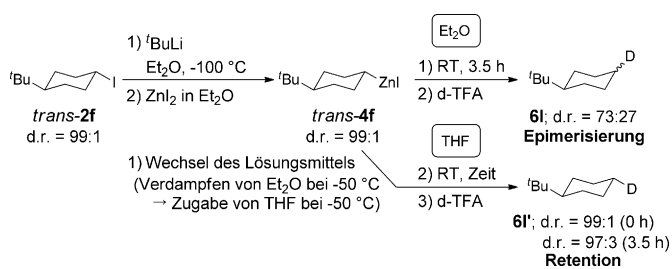


Nr.	Bedingungen	Ausb. [%] ^[a]	d.r. ^[b]
1	ohne MeMgI	54	55:45
2	ohne LaCl ₃ ·2LiCl	15	60:40
3	mit MeMgI/LaCl ₃ ·2LiCl	30	95:5

[a] Ausbeute des isolierten Diastereomers **6k**. [b] Diastereomenverhältnis (d.r. = *anti/syn*) bestimmt durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie.

anti-**1a** wurde aus dem Alkylidiod *anti*-**2a** (d.r. = 99:1) nach bekannter Methode hergestellt. Eine direkte Transmetallierung zum Alkylanthanreagens unter Verwendung von LaCl₃·2LiCl^[22] gefolgt von der Addition von Aceton, ergab den tertiären Alkohol *anti*-**6k** in einer Ausbeute von 54 %, aber mit niedrigem Diastereomenverhältnis (d.r. = 55:45; Tabelle 4, Nr. 1). Die Wiederholung der Reaktion und Transmetallierung der intermediären Alkylolithiumspezies *anti*-**1a** zum Magnesiumderivat *anti*-**8a**, gefolgt von der direkten Zugabe von Aceton, verringerte die Ausbeute bei weiterhin geringer Diastereoselektivität (d.r. = 60:40; Tabelle 4, Nr. 2). Die Transmetallierung des Alkylolithiumreagens *anti*-**1a** zum entsprechenden Alkylmagnesiumreagens *anti*-**8a** mit nachfolgender Addition von LaCl₃·2LiCl^[22] und Aceton führte jedoch zum gewünschten Produkt *anti*-**6k** mit exzellenter Diastereoselektivität (30 % Ausbeute, d.r. = 95:5; Tabelle 4, Nr. 3). Die Beispiele aus den Tabellen 2–4 zeigen, dass eine aufeinanderfolgende, mit hoher Retention der Konfiguration verlaufende Transmetallierung von sekundären Alkylolithiumreagentien unter geeigneten Bedingungen mit hoher Diastereoselektivität ausgeführt werden kann. Der Grad der Retention der Transmetallierung hängt von der Natur der eingesetzten Metallsalze ab (Tabelle 1), aber auch von der Polarität des Lösungsmittels und somit des verwendeten Lösungsmittelgemisches.^[3a,7c,23,24] Der Einfluss des gewählten Lösungsmittels auf die Epimerisierungsrate eines sekundären Alkylzinkreagens wird am Beispiel von Cyclohexylzinkiodid *trans*-**4f**, hergestellt mittels I/Li-Austausch und direkter Transmetallierung mit ZnI₂, demonstriert (Schema 2).

Unter den angegebenen Bedingungen wurde das sekundäre Alkylzinkreagens *trans*-**4f** mit guter Diastereoselektivität



Schema 2. Auswirkungen des Lösungsmittels auf die Stabilität der Konfiguration des Cyclohexylzinkreagens *trans*-4f. d-TFA = deuterierte Trifluoressigsäure.

tät (d.r. = 99:1) in Et₂O hergestellt, jedoch wurden nur eine begrenzte Konfigurationsstabilität in Et₂O bei 25 °C und ein signifikanter Epimerisierungsprozess zum Diastereomerenmisch (d.r. = 73:27) innerhalb von 3.5 h bei 25 °C beobachtet. Die Epimerisierungsrate wurde durch Deuterolyse der Reaktionsmischung mit deuterierter Trifluoressigsäure bestimmt. *trans*-4a zeigte nach Entfernen von Et₂O und erneutem Lösen in THF eine hohe Konfigurationsstabilität (d.r. = 97:3 nach 3.5 h).

Zusammenfassend haben wir eine sequenzielle, konfigurationserhaltende Domino-Transmetallierung von unstabilisierten, funktionalisierten, sekundären Alkylolithiumverbindungen entwickelt, die aus den entsprechenden sekundären Alkyljodiden über I/Li-Austausch hergestellt wurden. Wir haben Reaktionsbedingungen gefunden, die zwei aufeinanderfolgende Transmetallierungen von Li zu Zn und Zn zu Cu ermöglichen und zum sekundären Alkylkupferreagens unter hoher Retention der Konfiguration führen. Diese Domino-Transmetallierungssequenz ermöglicht uns das Abfangen mit neuen Elektrophilen, die zu verschiedenen polyfunktionalisierten Produkten mit vorhersagbarer Diastereoselektivität führen.^[25] Eine verwandte Domino-Transmetallierung mit aufeinanderfolgenden Li-, Mg- und La-Organometallintermediaten eröffnet neue Möglichkeiten, um diastereomer definierte, tertiäre Alkohole zu erhalten.

Danksagung

Wir danken dem SFB 749B2 für die finanzielle Unterstützung. Wir danken ebenfalls der BASF SE (Ludwigshafen) und der Rockwood Lithium GmbH (Höchst) für großzügige Chemikalienspenden. K.M. dankt dem DAAD für ein Stipendium. Wir danken Dr. Guillaume Dagousset und Dr. Dorian Didier für vorausgehende Experimente und Giulio Volpin für NMR-spektroskopische Messungen.

Stichwörter: Diastereoselektivität · Konfigurationsstabilität · Kupfer · Lithium · Zink

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10963–10967
Angew. Chem. **2015**, *127*, 11113–11117

[1] a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376; b) J. Clayden, *Organoli-*

thiums: Selectivity for Synthesis (Hrsg.: J. E. Baldwin, R. M. Williams), Pergamon, Oxford, **2002**; c) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; d) D. B. Collum, A. J. McNeil, A. Ramirez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3002; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3060.

- [2] Aktuelle Beispiele von α -Heteroatom-substituierten Alkylolithiumreagentien: a) S. D. Rychnovsky, L. R. Takaoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 818; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 842; b) P. O'Brien, K. B. Wiberg, W. F. Bailey, J.-P. R. Hermet, M. J. McGrath, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15480; c) F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2620; d) G. Carbone, P. O'Brien, G. Hilmersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15445; e) *Stereochemical Aspects of Organolithium Compounds* (Hrsg.: R. E. Gawley, J. S. Siegel), VCH, Zürich, **2010**; f) S. Roesner, J. M. Casatejada, T. G. Elford, R. P. Sonawane, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5740; g) D. I. Coppi, A. Salomone, F. M. Perna, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9918; h) T. K. Beng, J. S. Woo, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14764; i) A. Wiczorek, F. Hammerschmidt, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10021; j) R. Mansueto, V. Mallardo, F. M. Perna, A. Salomone, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10160; k) R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4911; l) T. Boulton, J. A. Bull, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2740; m) 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; n) X. Li, I. Coldham, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5551; o) S. G. Koller, U. Kroesen, C. Strohmann, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 641; p) D. M. Hodgson, C. L. Mortimer, J. M. McKenna, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 330.
- [3] a) S. Seel, G. Dagousset, T. Thaler, A. Frischmuth, K. Karaghiosoff, H. Zipse, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4614; b) G. Dagousset, K. Moriya, R. Mose, G. Berionni, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1425; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1449; c) K. Moriya, D. Didier, M. Simon, J. M. Hammann, G. Berionni, K. Karaghiosoff, H. Zipse, H. Mayr, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2754; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2793.
- [4] Ausgewählte Beispiele von Transmetallierungen zu Alkylkupferreagentien: a) P. Knochel, T. S. Chou, H. G. Chen, M. C. P. Yeh, M. J. Rozema, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5202; b) T. N. Majid, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4413; c) W. Dohle, D. M. Lindsay, P. Knochel, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871.
- [5] Stereoselektive Transmetallierung von Alkylolithiumreagentien: a) K. Tomooka, H. Shimizu, T. Nakai, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 364; b) J. P. N. Papillon, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 119; c) R. K. Dieter, G. Oba, K. R. Chandupatla, C. M. Topping, K. Lu, R. T. Watson, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3076; d) D. Stead, P. O'Brien, A. J. Sanderson, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4459; e) I. Coldham, D. Leonori, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4069; f) T. K. Beng, R. E. Gawley, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 394.
- [6] Beispiele für chirale Alkylmagnesiumverbindungen: a) R. W. Hoffmann, B. Hölzer, O. Knopff, K. Harms, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3072; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3206; b) J. Beckmann, D. Darkternieks, M. Dräger, A. Duthie, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6509; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6659; c) A. A. Zuzek, S. C. Reynolds, D. S. Glueck, J. A. Golen, A. L. Rheingold, *Organometallics* **2011**, *30*, 1812.
- [7] Beispiele für chirale Alkylzinkverbindungen: a) R. Duddu, M. Eckhardt, M. Furlong, H. P. Knoess, S. Berger, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 687; c) A. Gujjarro, R. D. Rieke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1475; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1535; d) A. Boudier, E. Hupe, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2294; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2396.
- [8] R. W. Hoffmann, B. Hölzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4204.

- [9] *Domino Reactions: Concept for Efficient Organic Synthesis* (Hrsg.: L. F. Tietze), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
- [10] a) E. Negishi, D. R. Swanson, C. J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406; b) W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404.
- [11] a) S. H. Bertz, M. Eriksson, G. Miao, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10906; b) S. Berger, F. Langer, C. Lutz, P. Knochel, T. A. Mobley, C. K. Reddy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1496; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1603; c) P. Jones, C. K. Reddy, P. Knochel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1471.
- [12] Detaillierte Herstellung und Optimierung siehe Hintergrundinformationen.
- [13] a) M. Gardette, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5155; b) M. Gardette, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5887.
- [14] *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [15] Im Unterschied dazu ergaben Methylvinylketon oder Ethylacrylat das gewünschte Produkt in geringer Ausbeute.
- [16] a) A. Ghribi, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3075; b) A. Alexakis, D. Jachiet, N. F. Normant, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5607.
- [17] J. F. Normant, A. Alexakis, A. Ghribi, P. Mangeney, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 507.
- [18] J. Villieras, M. Rambaud, *Synthesis* **1982**, 924.
- [19] R. W. Hoffmann, B. Hölzer, *Chem. Commun.* **2001**, 491.
- [20] Erste Experimente zeigten, dass die Verwendung von Prenylchlorid eine Mischung des S_N2/S_N2' -allylierten Produkts ergab.
- [21] A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 511.
- [22] Während Organolithiumverbindungen leicht zum entsprechenden Lanthanderivat transmetalliert werden können, ist dieser Vorgang für Organomagnesiumreagentien weniger bevorzugt. In diesem Fall könnte $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ auch nur als eine Lewis-Säure Aceton aktivieren.
- [23] Lösungsmittelleffekte auf die Konfigurationsstabilität von Organometallverbindungen wurden beschrieben von: a) H. J. Reich, M. A. Medina, M. D. Bowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 11003; b) V. Capriati, S. Florio, F. M. Perna, A. Salomone, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9778; c) F. M. Perna, A. Salomone, M. Dammacco, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8216; d) M. Gao, N. N. Patwardhan, P. R. Carlier, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14390.
- [24] Experimente zur Konfigurationsstabilität von acyclischen, sekundären Alkylzinkreagentien zeigten nicht das gleiche Verhalten; z. B. beobachteten wir eine höhere Stabilität in Et_2O als in THF.
- [25] Uns ist bewusst, dass die Gesamtausbeuten in den Tabellen 2 und 3 meist zwischen 40 und 65 % liegen, trotz kompletter Umsetzung des Iodids als Startmaterial. Allerdings resultieren diese Gesamtausbeuten aus vier Reaktionsschritten: zuerst ein I/Li-Austausch, der unter optimierten Bedingungen bei > 80 % Ausbeute liegt. Die zwei folgenden Reaktionen umfassen die Transmetallierungen von Li/Zn und Zn/Cu, und als letzter Schritt folgt eine Abfangreaktion. Somit entspricht eine Gesamtausbeute von 37 % einer jeweiligen Ausbeute von ca. 77 % pro Reaktionsschritt. Demzufolge verläuft bei einer Gesamtausbeute von 65 % jeder Schritt mit einer Ausbeute von ca. 90 %. Auch wenn Transmetallierungen normalerweise hohe Ausbeuten aufweisen, kann die Notwendigkeit, dass die Transmetallierungsreagentien ($\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{ZnBr} \cdot \text{LiBr}$, $\text{CuBr} \cdot 2\text{LiCl} \cdot \text{Me}_2\text{S}$) hergestellt werden müssen, die Effektivität dieser Transmetallierungen schmälern. Als typische Nebenreaktion der Reaktionssequenz beobachteten wir vor allem die Hydrolyse der Organometallreagentien.

Eingegangen am 22. Juni 2015

Online veröffentlicht am 14. August 2015