

# Funktionalisierung von Aryllithium-Regioisomerengemischen durch selektive Abfangreaktionen mit Zirconocendichlorid

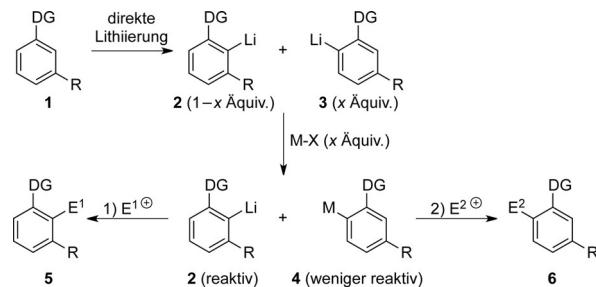
Alicia Castelló-Micó, Simon A. Herbert, Thierry León, Thomas Bein und Paul Knochel\*

**Abstract:** Die Reaktion von Aryllithium-Regioisomerengemischen, dargestellt durch direkte Lithiierung oder durch Br-Li-Austausch, mit substöchiometrischen Mengen an  $Cp_2ZrCl_2$  verläuft mit hoher Regioselektivität. Das am wenigsten gehinderte Regioisomer wird selektiv zur entsprechenden Arylzirconiumspezies transmetalliert, wobei die stärker gehinderte Aryllithiumverbindung zurückbleibt, um weitere Reaktionen mit Elektrophilen einzugehen. Mit dieser regioselektiven Transmetallierung von Li auf Zr wurden alle drei lithiierten Regioisomere von 1,3-Bis(trifluormethyl)benzol synthetisiert.

Organolithiumreagentien sind wichtige metallorganische Intermediate mit zahlreichen Anwendungen in der organischen Synthese.<sup>[1]</sup> Der einfachste Weg zu Aryllithiumreagentien führt entweder über einen Halogen-Lithium-Austausch oder die direkte Metallierung.<sup>[2]</sup> Gewöhnlich stellt das Vorhandensein einer dirigierenden Gruppe die Lithiierung in der *ortho*-Position sicher, im Fall von unsymmetrischen Substraten von Typ **1** kann allerdings ein Gemisch der regioisomeren Aryllithiumverbindungen **2** und **3** erhalten werden.<sup>[3]</sup>

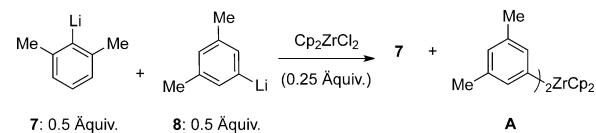
Die Bildung solcher Gemische erschwert die Anwendungen in Synthesen ungemein. Das Problem fehlender Regioselektivität könnte möglicherweise durch eine bevorzugte Transmetallierung eines der beiden Regioisomere **2** und **3** gelöst werden. Hierfür stellten wir uns vor, dass eine selektive Transmetallierung der sterisch weniger gehinderten Aryllithiumverbindung **3** mit einer entsprechenden Metallverbindung (M-X) selektiv das neue metallierte Aren **4** erzeugt, während die sterisch stärker gehinderte Aryllithiumverbindung (**2**) nicht reagiert und daher für eine Reaktion mit einem Elektrophil ( $E^{1+}$ ) zur Verfügung steht. So könnten 1,2,3-trisubstituierte Arene des Typs **5** erhalten werden. Die durch Transmetallierung hergestellte Organometallspezies (**4**) sollte ihrerseits eine deutlich weniger reaktive Kohlenstoff-Metall-Bindung enthalten als die Kohlenstoff-Lithium-Bindung von **2** und könnte somit mit einem anderen Elektrophil abgefangen werden, um das regioisomere 1,3,6-trisubstituierte Aren von Typ **6** zu erhalten (Schema 1).

Hiermit stellen wir eine erfolgreiche Methode vor, um das Regioselektivitätsproblem in solchen Arenlithiierungen zu lösen. Erste Experimente zur Identifizierung einer entsprechenden Metallverbindung (M-X) wurden mit 1:1-Gemischen



**Schema 1.** Unselektive Metallierung unsymmetrischer Arene gefolgt von selektiver Transmetallierung.

von 2,6-Dimethylphenyllithium (**7**) und 3,5-Dimethylphenyllithium (**8**) durchgeführt. Dabei führte die Zugabe verschiedener Zn-, Mg-, Cu-, Ti- oder Sn-Salze zu keiner selektiven Transmetallierung.  $Cp_2ZrCl_2$ <sup>[4]</sup> hingegen reagierte bevorzugt mit **8**, während **7** nicht reagierte und für eine selektive Reaktion mit einem Elektrophil bereitstand (Schema 2). Nur die sterisch weniger gehinderte Aryllithiumverbindung **8** reagierte mit  $Cp_2ZrCl_2$  und bildet eine weni-



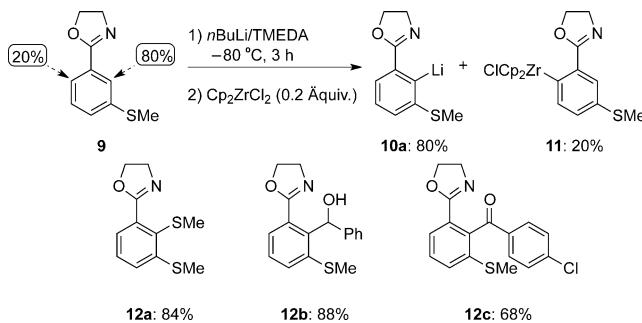
**Schema 2.** Chemoselektive Transmetallierung mit  $Cp_2ZrCl_2$ .

ger reaktive Diarylzirconiumspezies (**A**). Dieser Erfolg führte uns dazu, die Lithiierung verschiedener Substrate von Typ **1** zu untersuchen. Da Oxazoline wichtige dirigierende Gruppen für *ortho*-Lithiierungen sind, untersuchten wir zuerst die Lithiierung von 3-Thiomethylaryloxazolin (**9**).<sup>[5]</sup> Die Metallierung von **9** mit *n*BuLi-TMEDA (1.1 Äquiv.,  $-80^\circ\text{C}$ , 3 h) lieferte ein 4:1-Gemisch der regioisomeren 2- und 6-lithiierten Derivate.

Zugabe von  $Cp_2ZrCl_2$  (0.2 Äquiv.,  $-80^\circ\text{C}$ , 1 h) ergab eine vollständig selektive Transmetallierung der sterisch weniger gehinderten 6-lithiierten Verbindung von **9** und liefert die Zirconiumspezies (**11**), während das lithiierte Aren (**10a**) zurückbleibt (wie durch Abfangreaktionen gezeigt, siehe die Hintergrundinformationen). Folglich ergab die Zugabe von MeSSMe (0.8 Äquiv.,  $-80^\circ\text{C}$ , 1 h) zu einem Gemisch aus **10a** und **11** nur das trisubstituierte Aren (**12a**) in 84 % Ausbeute.<sup>[6,7]</sup> Ähnlich führte die Zugabe von PhCHO (0.8 Äquiv.,  $-80^\circ\text{C}$ , 1 h) zu dem Alkohol **12b** in 88 % Ausbeute. Eine Abfangreaktion mit 4-Chlorbenzoylchlorid lieferte das Keton

[\*] M. Sc. A. Castelló-Micó, Dr. S. A. Herbert, Dr. T. León, Prof. Dr. T. Bein, 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

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201508719> zu finden.



**Schema 3.** Regioselektive Funktionalisierung von Oxazolin (9). Reaktionsbedingungen: *n*BuLi (1.1 Äquiv.), TMEDA (1.1 Äquiv.) 2) Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (0.2 Äquiv.) 3) E<sup>1</sup> (0.8 Äquiv.) 4) H<sub>2</sub>O.

**12c** in 68 % Ausbeute (Schema 3). Daraufhin erweiterten wir unsere Studien auf die unsymmetrisch substituierte Arene **13–16** (Tabelle 1). Folglich lieferte das Methoxy-substituierte Oxazolin **13** nach Lithiierung mit *n*BuLi-TMEDA (1.1 Äquiv., -80°C, 3 h) ein 93:7-Gemisch. Isophthalsäuredinitril (**14**) ergab nach Metallierung mit TMPLi (TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl; 1.05 Äquiv., -80°C, 0.5 h) ein 85:15-Gemisch, und Benzonitril **15** lieferte nach Reaktion mit TMPLi (1.0 Äquiv., -80°C, 0.5 h) ein 60:40-Gemisch. Alkynylbenzol **16** lieferte ebenso ein 80:20-Gemisch isomerer Aryllithiumverbindungen nach Lithiierung mit TMPLi (1.0–1.1 Äquiv., -80°C, 0.5 h). Zugabe von Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> ermöglicht eine selektive Transmetallierung der sterisch weniger gehinderten Aryllithiumverbindung zu einer weniger reaktiven Arylzirconiumspezies, während das hauptsächlich gebildet Aryllithiumreagens mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen werden kann und Produkte vom Typ **17–19** mit > 97 % Regioisomerenreinheit isoliert werden (Tabelle 1). In einem typischen Experiment wurde das lithiierte Aryloxazolin von **13** mit Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (0.1 Äquiv., -80°C, 1 h) versetzt, gefolgt von der Zugabe von Chlorameisensäureethylester (0.9 Äquiv., -80°C, 1 h), und man erhielt das entsprechende Produkt **17a** in 85 % Ausbeute ohne jegliche regioisomeren Nebenprodukte. Ähnlich verlief es bei der Zugabe von BuSSBu, wenn Thioether **17b** in 83 % Ausbeute erhalten wurde. Das 85:15-Gemisch der lithiierten Verbindung **14** wurde ebenso mit Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> versetzt (0.15 Äquiv., -80°C, 0.5 h), gefolgt von der Addition verschiedener Elektrophile ((*p*-TolS)<sub>2</sub>, (BrCCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, TMSCl), und es wurden die regioisomerenreinen 1,2,3-tri-substituierte Dinitriole **18a–c** in 66–75 % Ausbeute erhalten (Nr. 3–5). Dieselbe Strategie wurde auf das Aren **15** angewendet. Nach der Zugabe von Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (0.35–0.4 Äquiv., -80°C, 0.5 h) reagierte das 6-lithiierte Isomer selektiv mit dem Metallsalz, und das sterisch stärker gehinderte 3-lithiierte Derivat war für eine Reaktion mit verschiedenen Elektrophilen verfügbar.

Folglich führte die Addition von Furfural, (ICH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> oder Cyclopropancarbonylchlorid (in Gegenwart von 10 % Sc(OTf)<sub>3</sub>)<sup>[8]</sup> zu den regioisomerenreinen Produkten (Verhältnis des Rohprodukts: 97:3) zu **19a–c** in 61–78 % Ausbeute (Nr. 6–8). Ebenso führte die unselektive Lithiierung von **16** nach der Addition von Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (0.25 Äquiv., -80°C, 0.5 h) und verschiedenen Elektrophilen (Cyclohexylisocyanat, *i*PrOBpin, 4-Chlorbenzaldehyd, Furfural, (ICH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (BrCCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, MeSSMe,

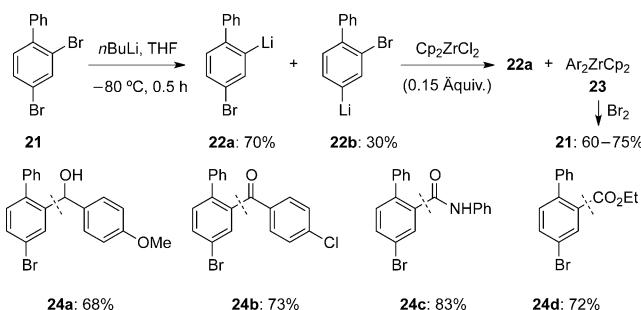
**Tabelle 1:** Regioselektive Funktionalisierung von unsymmetrischen Arenen.

Nr.	Substrat	Elektrophil	Produkt <sup>[a]</sup>
1	<b>13</b>	CICO <sub>2</sub> Et	 <b>17a:</b> E <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> Et, 85 %
2	<b>13</b>	BuSSBu	 <b>17b:</b> E <sup>1</sup> = SBu, 83 %
3	<b>14</b>	( <i>p</i> -TolS) <sub>2</sub>	 <b>18a:</b> E <sup>1</sup> = <i>p</i> -Tol, 73 %
4	<b>14</b>	(BrCCl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	 <b>18b:</b> E <sup>1</sup> = Br, 75 %
5	<b>14</b>	TMSCl	 <b>18c:</b> E <sup>1</sup> = TMS, 66 %
6	<b>15</b>	CHO	 <b>19a:</b> E <sup>1</sup> = CH(OH)2-Furyl, 75 %
7	<b>15</b>	(ICH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	 <b>19b:</b> E <sup>1</sup> = I, 78 %
8	<b>15</b>	COCl	 <b>19c:</b> E <sup>1</sup> = CO <sub>2</sub> Pr, 61 % <sup>[b]</sup>
9	<b>16</b>	cHexNCO	 <b>20a:</b> E <sup>1</sup> = CONHcHex, 85 %
10	<b>16</b>	<i>i</i> PrOBpin	 <b>20b:</b> E <sup>1</sup> = Bpin, 90 %
11	<b>16</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	 <b>20c:</b> E <sup>1</sup> = CH(OH)4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 79 %
12	<b>16</b>	CHO	 <b>20d:</b> E <sup>1</sup> = CH(OH)2-Furyl, 95 %
13	<b>16</b>	(ICH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	 <b>20e:</b> E <sup>1</sup> = I, 74 %
14	<b>16</b>	(BrCCl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	 <b>20f:</b> E <sup>1</sup> = Br, 72 %
15	<b>16</b>	MeSSMe	 <b>20g:</b> E <sup>1</sup> = SMe, 87 %
16	<b>16</b>	COCl	 <b>20h:</b> 77 %

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt (>99 %). [b] Zugabe von Sc(OTf)<sub>3</sub>.

2,4-Dichlorbenzoylchlorid) zu den isomerenreinen Produkten (**20a–h**) in 72–95 % Ausbeute (Nr. 9–16).

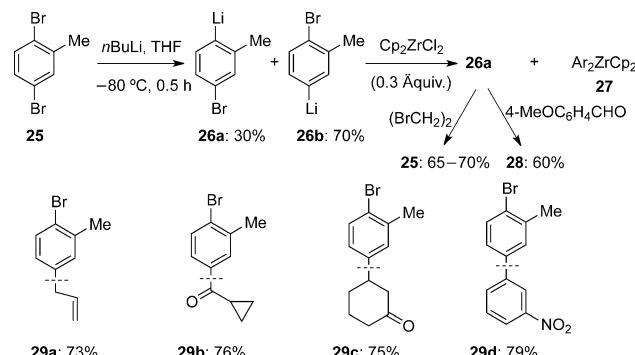
Die Methode wurde auch erfolgreich auf Regioisomeriche von Aryllithiumverbindungen, die durch Br-Li-Austausch hergestellt wurden, angewendet (Schema 4). Tatsächlich reagierte das Dibrombiphenyl **21** in einem nicht regioselektiven Br-Li-Austausch mit *n*BuLi (THF, 1.05 Äquiv., -80°C, 0.5 h) zu einem 70:30-Gemisch der Isomere **22a** und **22b**. Die Zugabe von Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (0.15 Äquiv., -80°C, 1.5–2 h) führte zu einer selektiven Transmetallierung (>97:3) des sterisch weniger gehinderten Aryllithiumreagens (**22b**) und lieferte das Bisarylzirconocen (**23**), während das Aryllithi-



**Schema 4.** Regioselektive Funktionalisierung von Dibrombiphenyl **21**. Reaktionsbedingungen: i)  $n\text{BuLi}$  (1.05 Äquiv.) ii)  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (0.15 Äquiv.) iii)  $\text{E}^1$  (0.70–0.75 Äquiv.) iv)  $\text{Br}_2$  (Überschuss). Alle Produkte wurden mit einem Regiosomerenverhältnis  $> 97:3$  erhalten.

umreagens **22a** nicht umgesetzt wurde. Funktionalisierung von **22a** mit einer Reihe an Elektrophilen (4-Methoxybenzaldehyd, 4-Chlorbenzoylchlorid, Phenylisocyanat, Ethylcyanoformiat) ergibt die entsprechenden Produkte **24a–d** in 68–83 % Ausbeute. Das zurückbleibende Diarylzirconocen **23** wurde durch Zugabe von Brom in 60–75 % Ausbeute wieder in das Dibromid **21** umgewandelt.<sup>[9]</sup>

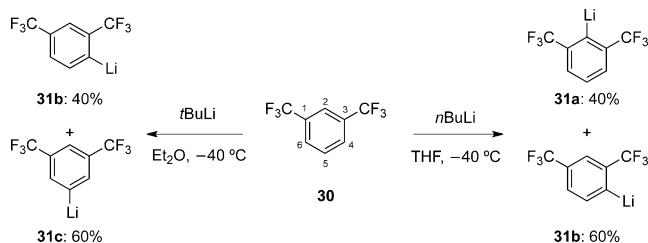
Interessanterweise reagierte das ähnliche 2,5-Dibromtoluol (**25**) ebenso unselektiv im Br-Li-Austausch mit  $n\text{BuLi}$  (THF, 1 Äquiv.,  $-80^\circ\text{C}$ , 0.5 h) und lieferte ein 30:70-Gemisch der beiden regiosomeren Lithiumspezies **26a** und **26b** (Schema 5). Das Hauptregiosomer war das sterisch weniger



**Schema 5.** Regioselektive Funktionalisierung von 2,5-Dibromtoluol (**25**). Reaktionsbedingungen: i)  $n\text{BuLi}$  (1.0 Äquiv.) ii)  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (0.3 Äquiv.) iii)  $(\text{BrCH}_2)_2$  oder  $\text{ArCHO}$  (0.40–0.45 Äquiv.) iv)  $\text{E}^2$  (0.45–0.55 Äquiv.). Alle Produkte wurden mit einem Regiosomerenverhältnis  $> 97:3$  erhalten.

gehinderte Aryllithiumreagens (**26b**). Dieses Isomer wurde durch Zugabe von  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (0.3 Äquiv.,  $-80^\circ\text{C}$ , 1.5 h) zum entsprechenden Diarylzirconocen (**27**) umgesetzt. Abfangreaktionen der Aryllithiumspezies **26a** mit  $(\text{BrCH}_2)_2$  oder 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO (0.4–0.45 Äquiv.,  $-80^\circ\text{C}$ , 0.5–1 h) erzeugten das Startmaterial (**25**) oder den entsprechenden Alkohol **28**, und die Zirconocenspezies **27** bleibt zurück. Weitere Allylierungen, Acylierungen, 1,4-Additionen und Kreuzkupplungen ermöglichen die Funktionalisierung des Zirconocens **27** und man erhält die entsprechenden Produkte **29a–d** in 73–79 % Ausbeute.

CF<sub>3</sub>-substituierte Arene sind wichtige pharmazeutische Zielstrukturen, und kürzlich wurden viele Berichte über die selektive Synthese von CF<sub>3</sub>-substituierten Molekülen veröffentlicht.<sup>[10]</sup> Die Lithiierung von 1,3-Bis(trifluormethyl)benzol (**30**) verlief ohne nennenswerte Regiokontrolle.<sup>[11]</sup> Folglich lieferte die Metallierung mit  $n\text{BuLi}$  in THF ein 40:60-Gemisch der 2- und 4-lithiierten Derivate **31a** und **31b**. Alternativ ergab die Verwendung von  $t\text{BuLi}$  in Diethylether ein 40:60-Gemisch der 4- und 5-lithiierten Spezies **31b** und **31c** (Schema 6). Die Erzeugung von Regiosomeren macht diese Lithiierungen präparativ nutzlos. Mit der Zirconium-Transmetallierung jedoch ist es möglich, die drei Positionen von **30** regioselektiv zu funktionalisieren.



**Schema 6.** Unselektive 2-, 4- oder 5-Lithiierung von 1,3-Bis(trifluormethyl)benzol (**30**).

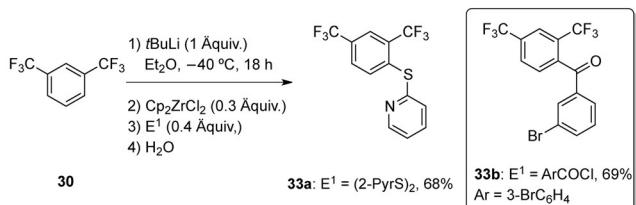
Selektive Lithiierung von **30** in Position 2 wurde mit  $n\text{BuLi}$  (THF, 1 Äquiv.,  $-40^\circ\text{C}$ , 1 h) erreicht, gefolgt von der Zugabe von  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (0.7 Äquiv.,  $-80^\circ\text{C}$ , 1.5 h), wobei **31b** in die entsprechende Zirconiumspezies umgewandelt wurde und das Lithiumreagens **31a** zurückblieb. Die Reaktion mit verschiedenen Elektrophilen (4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO und (ICH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) lieferte die entsprechenden Produkte **32a** und **32b** in 81 bzw. 50 % Ausbeute (Schema 7). Die selektive Funktionalisierung in Position 4 war möglich mit  $t\text{BuLi}$  (Et<sub>2</sub>O, 1 Äquiv.,  $-40^\circ\text{C}$ , 18 h), gefolgt von der Zugabe von  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (0.3 Äquiv.,  $-80^\circ\text{C}$ , 1–1.5 h) zum 40:60-Gemisch von **31b** und **31c**. In diesem Fall wurde **31c** zur entsprechenden Zirconiumspezies transmetalliert und die Lithiumverbindung **31b** wurde mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen: (2-PyrS)<sub>2</sub> und 3-Brombenzoylchlorid führten zu **33a** und **33b** in 68 bzw. 69 % Ausbeute. Weiterhin wurde die Lithierung mit  $t\text{BuLi}$  in Diethylether auch verwendet, um Position 5 zu funktionalisieren, jedoch wurde das Gemisch **31a** und **31b** mit  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (0.3 Äquiv.,  $-80^\circ\text{C}$ , 1.5 h) versetzt, gefolgt von der Zugabe von 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO (0.5 Äquiv.,  $-80^\circ\text{C}$ , 1 h), das ausschließlich mit der Lithiumspezies (**31b**) reagierte. Die Zirconiumspezies reagierte mit den anschließend zugegebenen Elektrophilen (4-Chlorbenzoylchlorid, 4-Iodbenzoësäurethylester), und man erhielt die Produkte **34a** und **34b** in 92 bzw. 79 % Ausbeute.

Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass die regioselektive Transmetallierung von Isomerengemischen verschiedener Aryllithiumverbindungen mit einer substöchiometrischen Menge an  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  als Transmetallierungsreagens erreicht werden kann. Die so erreichte Selektivität kann am besten durch sterische Effekte begründet werden. Die Methode ermöglicht die selektive Differenzierung von Aryllithium-Regiosomerenengemischen.

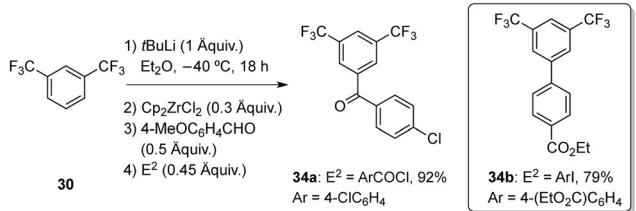
Funktionalisierung in Position 2:



Funktionalisierung in Position 4:



Funktionalisierung in Position 5:



**Schema 7.** Selektive 2-, 4- oder 5-Funktionalisierung von 1,3-Bis(trifluormethyl)benzol (30).

## Danksagung

Wir danken dem Sonderforschungsbereich (SFB 749) für finanzielle Unterstützung. Wir bedanken uns auch bei Rockwood Lithium GmbH für die großzügige Bereitstellung von Chemikalien. Die Forschung, die zu diesen Resultaten führte wurde, vom Europäischen Forschungsrat unter dem Siebten Rahmenprogramm der Europäischen Union unterstützt (FP7/2007-2013)/ERC Grant Agreement no. 321339).

**Stichwörter:** Lithium · Metallierungen · Regioselektivität · Transmetallierungen · Zirconium

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 401–404  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 409–412

[1] a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282–2316; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376–2410; b) C. Nájera, J. M. Sansano, M. Yus, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255–9303; c) M. Yus, F. Foubelo, *Handbook of Functionalized Organometallics*, Band 1 (Hrsg.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 7–44; d) G. Wu, M. Huang, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2596–2616; e) P. C. Gros, Y. Fort, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4199–4209; f) Z. Xi, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1342–1351; g) H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130–7178; h) *Lithium Compounds in Organic Synthesis—From Fundamentals to Applications* (Hrsg.: R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**; i) V. Capriati, F. M. Perna, A. Salomone, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14204–14210; j) W.-X. Zhang, Z. Xi, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1132–

1139; k) S. Zhang, W.-X. Zhang, Z. Xi, *Top. Organomet. Chem.* **2014**, *47*, 1–42.

[2] a) *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Band 23 (Hrsg.: J. Clayden), Pergamon, London, **2002**; b) R. E. Mulvey, S. D. Robertson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11470–11487; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11682–11700; c) M. A. Perry, S. D. Rychnowsky, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 517–533.

[3] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; b) A. J. Bridges, A. Lee, E. C. Maduakor, C. E. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7499–7502; c) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 380–398; d) M. Dąbrowski, J. Kubicka, S. Luliński, J. Serwatowski, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4175–4178; e) M. Schlosser, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161–1172; f) F. Chevallier, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 595–609; g) L. Gupta, A. C. Hoepker, K. J. Singh, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2231–2233; h) D. W. Slocum, S. Wang, C. B. White, P. E. Whitley, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4939–4942; i) A. C. Hoepker, L. Gupta, Y. Ma, M. F. Faggion, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7135–7151; j) M. Zenzola, L. Degennaro, P. Trinchera, L. Carroccia, A. Giovine, G. Romanazzi, P. Mastorilli, R. Rizzi, L. Pisano, R. Luisi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12190–12200.

[4] a) G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 397–412; *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 411–426; b) T. Takahashi, Z. Xi, A. Yamazaki, Y. Liu, K. Nakajima, M. Kotora, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1672–1680; c) I. Marek, N. Chinkov, A. Levin, *Synlett* **2006**, 0501–0514; d) W.-X. Zhang, S. Zhang, Z. Xi, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 541–551.

[5] a) P. Break, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34–36; b) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306–312; c) P. D. Pansegrouw, W. F. Rieker, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7178–7184; d) P. A. Evans, J. D. Nelson, A. L. Stanley, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2298–2301.

[6] Ohne Zugabe von Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> führte die Abfangreaktion des Gemisches (**10a,b**) mit MeSSMe (0.8 Äquiv.) zu einem 4:1-Gemisch der beiden Regioisomeren Bis(thioether). Die Isolierung führte zu **12a** in 68% Ausbeute und zum 6-Thiomethyl-Isomer (**12a'**) in 14% Ausbeute.

[7] Die Ausbeuten wurden basierend auf den zugegebenen Elektrophilen berechnet. Normalerweise werden 0.8–0.9 Äquiv. Elektrophil verwendet, in einigen Fällen jedoch auch 0.5–0.7 Äquiv. (siehe die Hintergrundinformationen).

[8] a) S. Kobayashi, I. Hachiya, M. Araki, H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755–3758; b) S. Duez, A. K. Steib, S. M. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7686–7690; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7828–7832.

[9] In diesem Fall wurde die Ausbeute an zurückgewonnenem Startmaterial (**21**) aus **22b** basierend auf das Verhältnis der Regioisomeren berechnet, das mittels Iodolyse eines Reaktionsaliquots bestimmt wurde.

[10] a) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432–5446; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5558–5572; b) A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950–8958; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9082–9090; c) J. Charpentier, N. Fruh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650–682.

[11] a) P. Aeberli, W. J. Houlihan, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *67*, 321–325; b) H. J. Kroth, H. Schumann, H. G. Kuivila, C. D. Schaeffer Jr., J. J. Zuckerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1754–1760; c) L. Heuer, P. G. Jones, R. Schmutzler, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *46*, 243–254.

Eingegangen am 17. September 2015

Online veröffentlicht am 20. November 2015