

ANGEWANDTE CHEMIE

98. Jahrgang 1986

Heft 11

Seite 945–1040

Selektive Synthesen mit Organokupfer-Verbindungen und verwandten Spezies in Anwesenheit von Lewis-Säuren

**Neue synthetische
Methoden (61)**

Von Yoshinori Yamamoto*

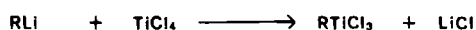
Organometall-Verbindungen mit ausgeprägter Nucleophilie, z. B. Organokupfer- und Organolithium-Verbindungen, und starke Elektrophile, z. B. BF_3 und AlCl_3 , können nach allgemeiner Ansicht nicht nebeneinander existieren, weil Transmetallierungsreaktionen auftreten. Überraschenderweise ist dies bei der Kombination von RCu mit BF_3 bei tiefen Temperaturen jedoch nicht der Fall. $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ und verwandte Reagentien gehen eine Fülle erstaunlich selektiver Reaktionen ein. Bei konjugierten Additionen findet man neben einer Aktivierung auch hohe Regio-, Stereo- und Chemo-selektivität sowie sehr hohe asymmetrische Induktion; Allyl-Derivate werden regioselektiv alkyliert, und mit Carbonylverbindungen, Schiff-Basen, Epoxiden, Aziridinen, Ethern, Acetalen, Orthoameisensäureestern und Pyridiniumsalzen beobachtet man selektive Reaktionen. Auch Reagentien aus Organolithium-Verbindungen und Lewis-Säuren ($\text{RLi} \cdot \text{BF}_3$) setzen sich bemerkenswert selektiv um. So werden die Kupfer- und Lithium-Reagentien auch bei Schlüsselschritten der Totalsynthese wichtiger Naturstoffe – Terpene, Steroide, Alkaloide etc. – mit Vorteil verwendet.

1. Einführung

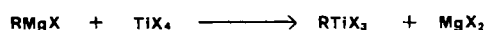
Sowohl bei Aldolreaktionen mit Silylenolethern^[1] als auch bei Allylübertragungen mit Allylsilanen^[2] werden Lewis-Säuren zugesetzt, um die Reaktivität der nur schwach nucleophilen Silylverbindungen zu erhöhen. Daß dies gelingt, wurde 1973 bzw. 1976 gefunden. Was ist nun zu erwarten, wenn sehr viel härtere Nucleophile, z. B. Alkylolithium- oder Grignard-Verbindungen, mit BF_3 oder AlCl_3 behandelt werden? Vorherzusehen ist eine schnelle Transme-

tallierung. Tatsächlich lassen sich auf diesem Weg Organolithium-Verbindungen herstellen (Schema 1), die seit 1980 in der organischen Synthese viel benutzt werden^[3].

Organokupfer-Verbindungen liegen hinsichtlich der nucleophilen Eigenschaften zwischen den weichen Silylenolethern und Allylsilanen und den harten Organolithium- und Grignard-Verbindungen. 1977 entdeckten wir, daß die Kombination von Organokupfer-Verbindungen mit Bortrifluorid-Ether ein neues Reagens, $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$, ergibt. Zu unserer Überraschung waren RCu und BF_3 bei tiefen Temperaturen nebeneinander beständig und setzten sich nicht so leicht unter Transmetallierung um wie $\text{RLi} \cdot \text{TiL}_n$ ^[4]. Seit dieser Entdeckung werden $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ und verwandte Organokupfer-Lewis-Säure-Reagentien häufig für selektive organische Synthesen eingesetzt. Später konnten auch Organolithium-Lewis-Säure-Reagentien entwickelt werden, die ebenfalls ungewöhnliche Reaktivitäten und Selektivitäten aufweisen. Im folgenden soll über die Anwendung dieser Reagentien berichtet werden.



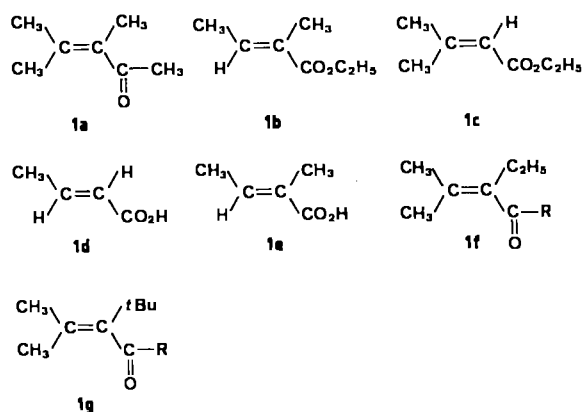
Schema 1.



[*] Prof. Dr. Y. Yamamoto
Department of Chemistry, Faculty of Science, Tohoku University
Sendai 980 (Japan)

2. Aktivierung bei der 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Obwohl Organocuprate (Gilman-Reagentien) zu den gebräuchlichsten Reagentien für 1,4-Additionen (konjugierte Additionen) zählen, gibt es doch Substrate, mit denen sie nicht wie vorgesehen reagieren. Schlechte Ergebnisse liefern sie mit β,β -disubstituierten Acrylester-Derivaten, sterisch stark gehinderten Enonen oder α,β -ungesättigten Carbonsäuren^[5]. Für diese bis dahin bei 1,4-Additionen unreaktiven Substrate erwiesen sich die Organokupfer-Lewis-Säure-Reagentien als Mittel der Wahl^[4,6]. So läßt sich z. B. $\text{BuCu} \cdot \text{BF}_3$ an **1a–1e** glatt addieren, Bu_2CuLi dagegen nicht. Für die Verbindungen **1f** und **1g** eignet sich $\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$ (Schema 2)^[7].

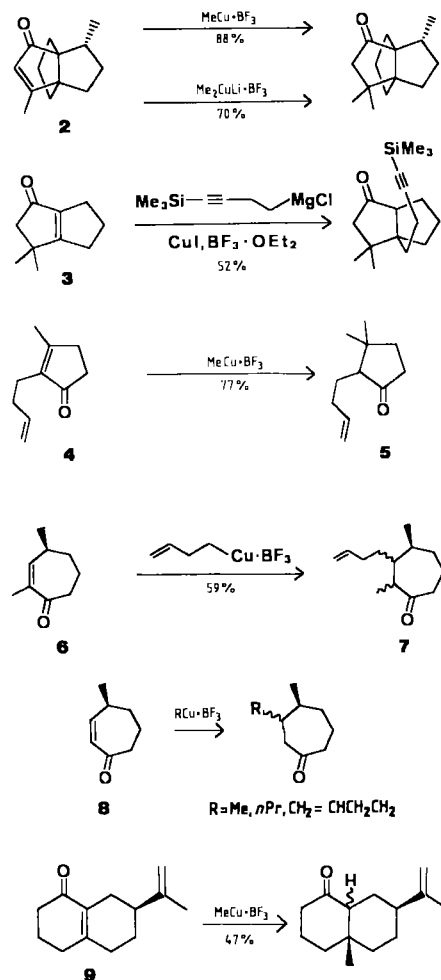


Schema 2. **1f**, $\text{R} = \text{CH}_2\text{Et}$, $t\text{Bu}$; **1g**, $\text{R} = \text{Me}$, CH_2Et , $t\text{Bu}$, CMe_2tBu , $\text{CH}(t\text{Bu})_2$.

Bei der Totalsynthese von Modhephen wurde z. B. eine 1,4-Addition an **2** entweder mit $\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$ ^[8] oder mit $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{BF}_3$ ^[9] ausgeführt; mit Me_2CuLi allein lief die Reaktion nicht ab. Ein Propargyl-Cu $\cdot \text{BF}_3$ -Reagens konnte konjugiert an **3** addiert werden^[10], und mit $\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$ gelang die Umwandlung **4** \rightarrow **5**, ein Schritt der Synthese von (\pm)-Quadron^[11]. Bei der Totalsynthese von (\pm)-Parthenin überführte das Organokupfer- BF_3 -Reagens das Enon **6** in beachtlicher Ausbeute in **7**, während das Cuprat versagte^[12]. Weiterhin reagierte $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ mit **8** diastereoselektiver als R_2CuLi ^[12], und die mit Me_2CuLi allein nicht durchführbare 1,4-Addition an **9** konnte mit $\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$ bewerkstelligt werden (Schema 3)^[13].

Während die Umwandlung von **10** in **11** mit $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ in guter Ausbeute ablief, betrug sie mit R_2CuLi nur 46% ($\text{R} = 3\text{-Pentynyl}$)^[14]. **12** lieferte mit Isopentyl-Cu $\cdot \text{BF}_3$ das 1,4-Addukt in guter Ausbeute^[15], und 2-Cyclohexenon reagierte in guter bis exzellenter Ausbeute mit dem aus **13** erhaltenen $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ -Reagens^[16]. Ebenso glatt gelang die analoge Addition an die sterisch gehinderten cyclischen Enone **14–16**. Die bei der Totalsynthese von (+)-Hirsuten erforderliche Umwandlung **17** \rightarrow **18** wurde durch Anwendung der $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{HMPA}$ -Verbindung ermöglicht^[17]; dabei fand die Addition nur von der α -Seite der Verbindung **17** statt (Schema 4).

Die 1,4-Addition von Kupfer-substituierten Schiff-Basen an α,β -ungesättigte Ketone gelang erst unter Verwen-

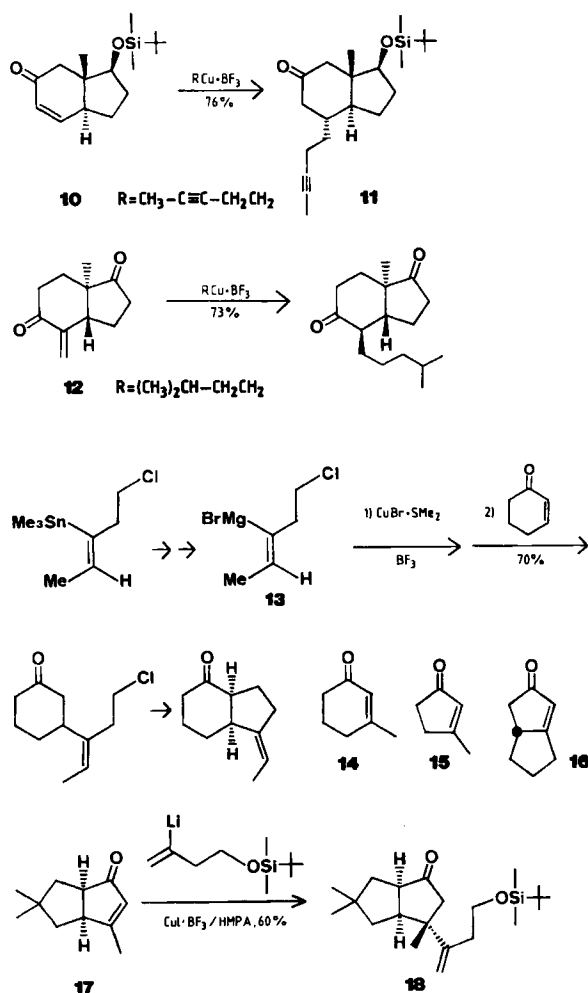


Schema 3. Molverhältnis Edukt : Reagens (von oben nach unten): 1 : 5, 1 : 1.8, 1 : 2.8, 1 : 3, 1 : 2, keine Angabe, 1 : 3.

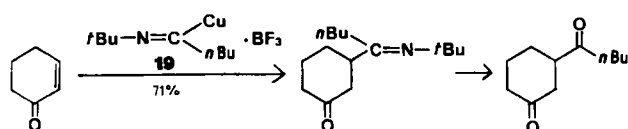
ding des entsprechenden BF_3 -Komplexes **19** (Schema 5)^[18]. Andere Lewis-Säuren wie AlCl_3 , TiCl_4 , EtAlCl_2 oder Et_2AlCl waren ungeeignet. **19** wurde aus der lithiierten Vorstufe und $\text{CuI} \cdot \text{BF}_3$ hergestellt; $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2 \cdot \text{BF}_3$ oder $\text{CuI} \cdot \text{P(OMe)}_3 \cdot \text{BF}_3$ lieferten ebenfalls gute Resultate. Bei der Reaktion nach Schema 5 aktiviert BF_3 vermutlich sowohl die Schiff-Base **19** durch Koordination an das Stickstoffatom als auch das Enon.

Auch die 1,4-Addition von Organocupraten wie $\text{R}_2\text{Cu(CN)Li}_2$ wurde durch $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ stark verbessert^[19]. So konnte die Ausbeute bei der Addition von **20** durch Zugabe von BF_3 von 5 auf 98% gesteigert werden, und mit Verbindung **21** erhielt man Ausbeuten $> 95\%$ – ohne BF_3 entstand überhaupt kein 1,4-Addukt (Schema 6). Andere Lewis-Säuren, z. B. EtAlCl_2 , Et_2AlCl , LiClO_4 , LiBr , TiCl_4 , SnCl_4 , ZnCl_2 , Ti(OR)_4 , B(OR)_3 und AlF_3 waren wirkungslos.

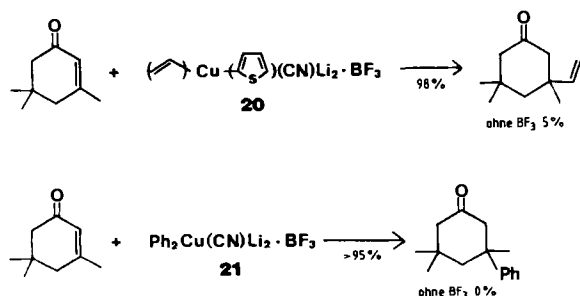
Bei der Totalsynthese von Lävuglandin E_2 (LG E_2) gelang die 1,4-Addition von $\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{MgBr}_2$ an **22** in ausgezeichneten Ausbeuten, während das Addukt **23** ohne MgBr_2 nicht entstand^[20a]. An C-8 von **23** trat Epimerisierung ein, und an C-9 wurde selektiv die (*R*)-Konfiguration erzeugt [(*R,R*)-**23**]; dies läßt darauf schließen, daß bei der 1,4-Addition sehr hohe acyclische Stereoselektion erzielbar ist. In gleicher Weise lieferte die konjugierte Addition von $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{BF}_3$ an **24** die (*S,S*)- und (*S,R*)-Addukte im Verhältnis 3.8 : 1^[20b]. Vermutlich sind **25b** und **25c** durch steri-



Schema 4. Molverhältnis Edukt:Reagens (von oben nach unten): 1:3,8, keine Angabe, 1:0,3, 1:1,4. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid.



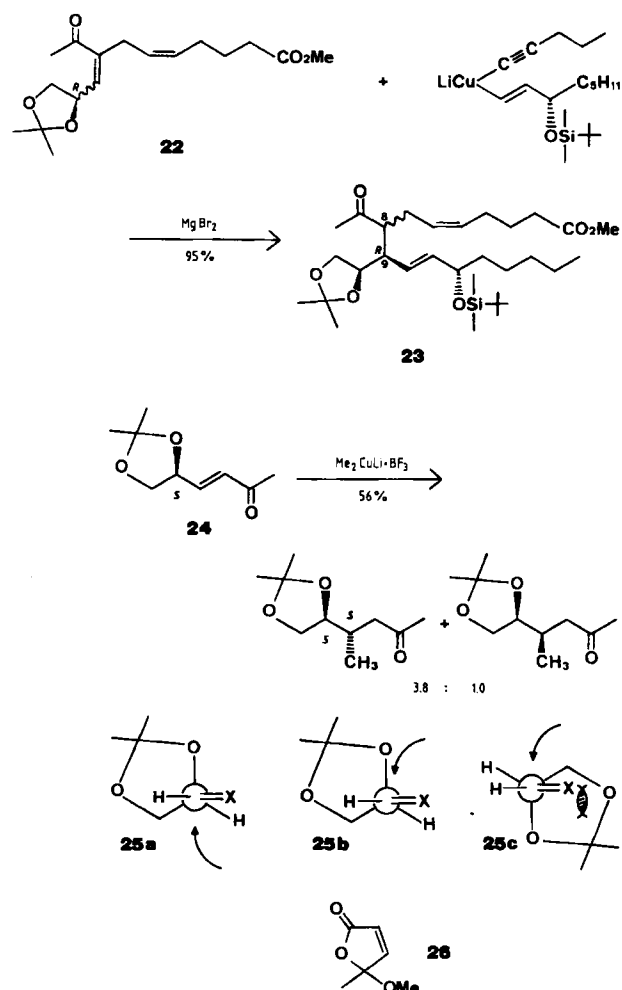
Schema 5. Molverhältnis Edukt: 19: 1:2.



Schema 6. Molverhältnis Edukt:Reagens (von oben nach unten): 1:1,4, 1:1.

sche Hinderung weniger stabil als **25a**, was zum (*S,S*)-Isoomer führt (Schema 7). Obwohl $\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{MgBr}_2$ an **22** konjugiert addiert werden konnte, reagierte es nicht mit **26**^[21].

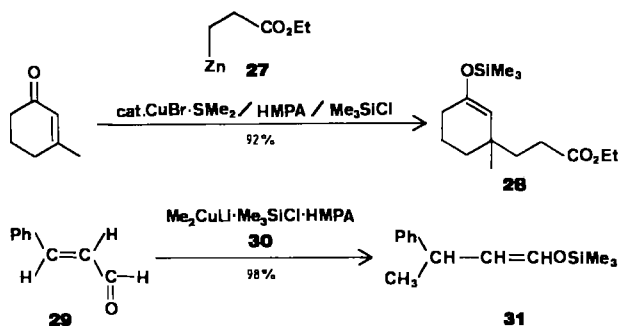
Dies ist auch mit der normalerweise größeren Reaktivität α,β -ungesättigter Ketone gegenüber α,β -ungesättigten Estern bei 1,4-Additionen in Einklang.



Schema 7.

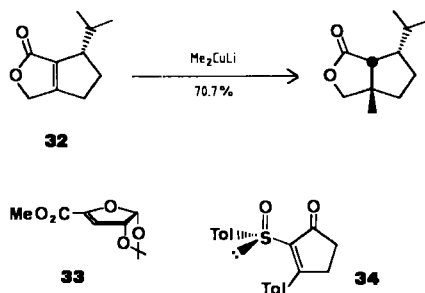
Durch Zugabe katalytischer Mengen CuBr und Me_3SiCl kann eine 1,4-Addition des Zink-substituierten Esters **27** erreicht werden^[22], die ohne Me_3SiCl nicht abläuft. Das zugesetzte HMPA spielt wahrscheinlich bei der Transmetallierung von **27** zum Kupfer-Analogon eine wichtige Rolle. Diese Reagentienkombination zeigt, daß die Organokupfer-Lewis-Säure-Methode auch katalytisch durchgeführt werden kann. Auch $\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{Me}_3\text{SiCl}$ kann für die 1,4-Addition an Enone eingesetzt werden^[23]. Lithiumdiallylcuprat gab bei der Addition an 2-Cyclohexenon z. B. ein 82:18-Gemisch an 1,4- bzw. 1,2-Addukt, während der Lithiumdiallylcuprat-Trimethylsilylchlorid-Komplex das Verhältnis auf >98: <2 verbesserte. Ein Reagens dieser Art bewährte sich auch bei α,β -ungesättigten Aldehyden. So lieferte z. B. die Umsetzung von **29** mit **30** das 1,4-Addukt **31** in 98% Ausbeute; mit Me_2CuLi allein betrug die Ausbeute nur 74% (Schema 8).

Es gibt jedoch auch Beispiele, bei denen die Organokupfer-Lewis-Säure-Reagentien versagen. Während die Addition von Me_2CuLi an Verbindung **32** glatt verlief, erhielt man mit $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{BF}_3$ und $\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$ dunkle, harzartige Materialien^[24]. Die 1,4-Addition an **33** gelang weder mit Me_2CuLi noch mit $\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$ ^[25], und während



Schema 8.

$\text{Me}_5\text{Cu}_3\text{Li}_2$ sich glatt an **34** im Sinne einer Michael-Addition anlagerte, erwiesen sich $\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$ und $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ als ineffektiv (Schema 9)^[26].



Schema 9. Molverhältnis **32** : Reagens : 1 : 5.

3. Regio-, stereo- und chemoselektive 1,4-Addition

Bei der konjugierten Addition von $\text{BuCu} \cdot \text{BF}_3$ an den $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester **35** wurde das 1,4-Addukt erhalten, mit Bu_2CuLi hingegen das 1,6-Addukt^[4,6]; Ähnliches gilt für das $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Keton **36**^[27]. Die Säure **37** gab mit $\text{BuCu} \cdot \text{BF}_3$ jedoch hauptsächlich das 1,6-Addukt^[4,6]. **38** bildete mit $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{Me}_3\text{SiCl}$ ebenfalls das 1,6-Addukt in ausgezeichneter Ausbeute^[23]; dieselbe Regioselektivität wurde mit Me_2CuLi gefunden (Tabelle 1).

Wie *Ibuka* nachwies, ermöglicht $\text{RCu} \cdot \text{AlCl}_3$ die regio- und stereoselektive 1,4-Addition an β' -Cyclopropyl- α,β -enone wie **39** und **41**^[28,29]. So ergab $\text{MeCu} \cdot \text{AlCl}_3$ selektiv die beiden 1,4-Addukte **40a** und **42a**, während mit Me_2CuLi die 1,6-Addukte **40b** und **42b** als Hauptprodukte

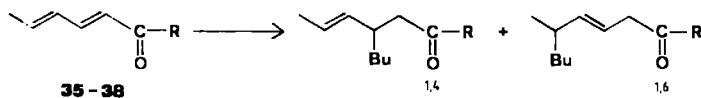
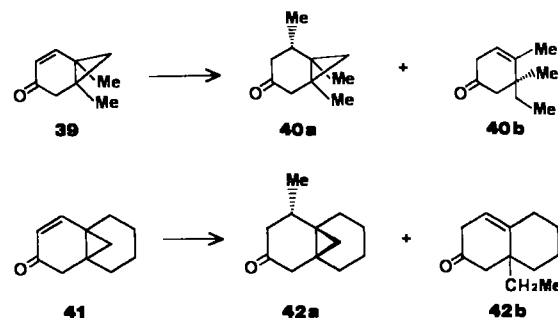


Tabelle 1. Regioselektivität bei der Umsetzung der Dien-Derivate **35–38**.

Edukt	R	Reagens	Molverh. Edukt : Reagens	Ausb. [%] 1,4 + 1,6	Ausb. [%] 1,4 : 1,6
35	OMe	$\text{BuCu} \cdot \text{BF}_3$	1 : 2	44	93 : 7
35	OMe	Bu_2CuLi	1 : 1	82	— 100
36	Me	$\text{BuCu} \cdot \text{BF}_3$	—	40	60 : 40
36	Me	Bu_2CuLi	—	60	— 100
37	OH	$\text{BuCu} \cdot \text{BF}_3$	1 : 3	—	14 : 86
38	Ph	$\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{Me}_3\text{SiCl}$	—	—	98[a]
38	Ph	Me_2CuLi	—	—	46[b]

[a] Me statt Bu. [b] Me statt Bu. Außerdem entsteht ein polares Nebenprodukt, vermutlich durch 1,2-Addition an das Dienol-Derivat von **38** [27].

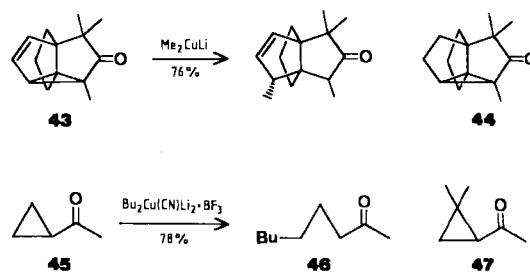
erhalten wurden. Mit $\text{RCu} \cdot \text{AlCl}_3$ findet somit keine Ringöffnung statt; dies beweist, daß bei konjugierten Additionen mit RCu -Lewis-Säure-Reagentien kein Elektronenübertragungsschritt beteiligt ist (Schema 10).



	Ausb.	40a	40b
Me_2CuLi [30]		48	52
$\text{MeCu} \cdot \text{AlCl}_3$	72%	100	—
	Ausb.	42a	42b
Me_2CuLi [31]	90%	40	55
$\text{MeCu} \cdot \text{AlCl}_3$	75%	100	—

Schema 10. Molverhältnis Edukt : Reagens (von oben nach unten): 1 : 1, 1 : 5, keine Angabe, 1 : 5.

Cyclopropylketone, bei denen der Cyclopropanring durch die Carbonylgruppe monoaktiviert ist, liefern mit Cupraten keine 1,5-Addition, während diaktivierte Cyclopropylketone in dieser Weise reagieren. So fand z. B. weder mit Me_2CuLi noch mit $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{BF}_3$ eine 1,5-Addition an **44** statt, aber die durch eine Vinyl- und eine Carbonylgruppe doppelt aktivierte Verbindung **43** reagierte^[32]. Die 1,5-Addition an monoaktivierte Cyclopropane gelang jedoch mit $\text{Bu}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2 \cdot \text{BF}_3$ ^[33]. Das 1,5-Addukt **46** wurde aus **45** in guten Ausbeuten dargestellt; mit $\text{BuCu} \cdot \text{BF}_3$ erhielt man als Hauptprodukt aber das 1,2-Addukt. Sterisch anspruchsvolle Gruppen wie *sec*- oder *tert*-Butyl lassen sich in ähnlicher Weise einführen. Bei Verbindung **47** wurde die Butylgruppe regioselektiv auf das weniger substituierte Kohlenstoffatom übertragen. Dies weist auf eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion hin (Schema 11).

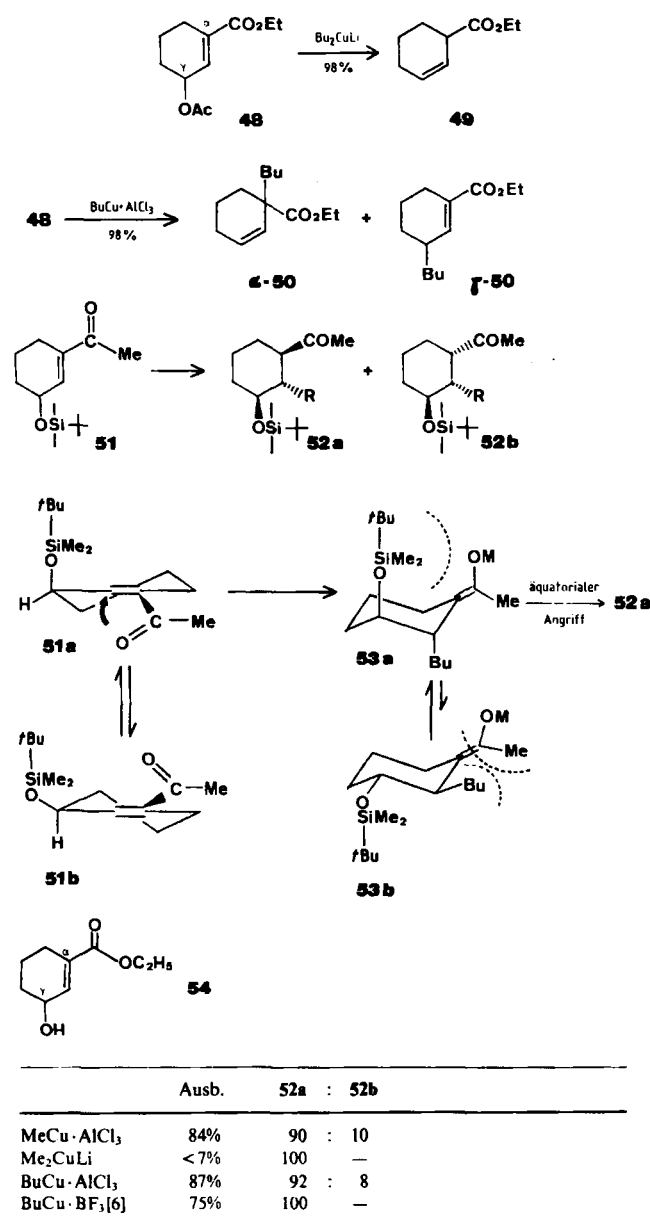


Schema 11. Molverhältnis Edukt : Reagens (von oben nach unten): 1 : 5, 1 : 3.

Sowohl der γ -Acetoxy-substituierte α,β -ungesättigte Ester **48** als auch das verwandte Keton **51** können prinzipiell entweder unter 1,4-Addition oder unter Substitution am Allylsystem reagieren. Genau wie beim α,β -ungesättigten Keton **22**, das sich unter 1,4-Addition umsetzt, und

beim α,β -ungesättigten (cyclischen) Ester **26**, dem das nicht möglich ist, erhielt man mit **51** 1,4-Addition, mit **48** dagegen Substitution am Allylsystem. Während **48** mit Bu_2CuLi zu **49** reduziert wurde, ergab es mit $\text{BuCu}\cdot\text{AlCl}_3$ ein 17:83-Verhältnis an α -**50** und γ -**50**^[34], das sich durch Verwendung von $\text{BuCu}\cdot 5\text{AlCl}_3$ auf 3:97 steigern ließ. Ohne AlCl_3 wurde das Startmaterial vollständig zurückerhalten. Bei **51** fand jedoch die konjugierte Addition statt^[35,37a]. Obwohl mit R_2CuLi auch hier eine reduzierte Verbindung analog zu **49** als Hauptprodukt erhalten wurde, reagierte das Enon **51** mit $\text{RCu}\cdot\text{AlCl}_3$ oder $\text{RCu}\cdot\text{BF}_3$ unter 1,4-Addition zu **52a** und **52b**^[6].

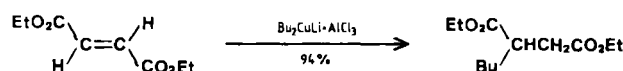
Die bevorzugte Bildung von **52a** läßt sich wie folgt erklären: Durch die sterische Hinderung der pseudoaxialen Siloxygruppe greift die Butylgruppe von $\text{BuCu}\cdot\text{AlCl}_3$ oder $\text{BuCu}\cdot\text{BF}_3$ das planare Enonsystem **51a** von unten an, was zu **53a** führt. Ein analoger Angriff wird bei **51b** durch die große Siloxygruppe erschwert. Obwohl **53b** zwei äquatoriale Substituenten enthält, führt die sterische Abstoßung



Schema 12. Molverhältnis **48** : $\text{BuCu}\cdot\text{AlCl}_3$ = 1 : 5; **51** : $\text{BuCu}\cdot\text{BF}_3$ = 1 : 2, sonstige Umsetzungen von **51** 1 : 1.

zwischen der Butylgruppe und der auf annähernd der gleichen Ebene liegenden Methylgruppe an der Doppelbindung des Enolates zu einer Bevorzugung von **53a**. Äquatoriale Protonierung führt dann zu **52a** – eine Reaktion, die bei der Totalsynthese von Perhydrohistrionicotoxin eingesetzt wurde^[36]. Wie in Abschnitt 5 gezeigt wird, reagiert $\text{BuCu}\cdot\text{BF}_3$ mit Allylalkoholen bevorzugt zum γ -Substitutionsprodukt^[38]. Umsetzung von **54** mit $\text{BuCu}\cdot\text{BF}_3$ im Molverhältnis 1 : 4 lieferte 20% α -**50** und 55% γ -**50**^[6]. Demnach führt die Konkurrenz zwischen konjugierter Addition und Substitution im gleichen Molekül bei α,β -ungesättigten Ketonen zur 1,4-Addition, bei α,β -ungesättigten Estern dagegen zur Substitution (Schema 12).

Die Umsetzung von elektronenarmen Olefinen, die zwei Carbonylgruppen enthalten, mit R_2CuLi führt statt zum 1,4-Addukt zur reduzierten Verbindung. Die 1,4-Addition an solche Olefine gelingt jedoch mit Cuprat-Lewis-Säure-Reagentien^[37b]. Während Fumarsäurediethylester mit $\text{Bu}_2\text{CuLi}\cdot\text{AlCl}_3$ das 1,4-Addukt lieferte (Schema 13), erhielt man ausgehend vom Maleinsäurediethylester hauptsächlich das Reduktionsprodukt. Aus Triethylethylen-tricarboxylat entstand mit $\text{Me}_2\text{CuLi}\cdot\text{AlCl}_3$ (oder $\text{Me}_2\text{CuLi}\cdot\text{BF}_3$) das Produkt der konjugierten Addition in 97% Ausbeute. Wie mit **39**–**42** reagieren die Lewis-Säure-Komplexe der Organokupfer-Verbindungen mit α,β -ungesättigten Ketonen und ähnlichen Verbindungen nicht unter Elektronentransfer. Dies ist ein Vorteil, da der Elektronentransfer oft als Neben- oder Hauptreaktion zur Reduktion des Edukts führt.

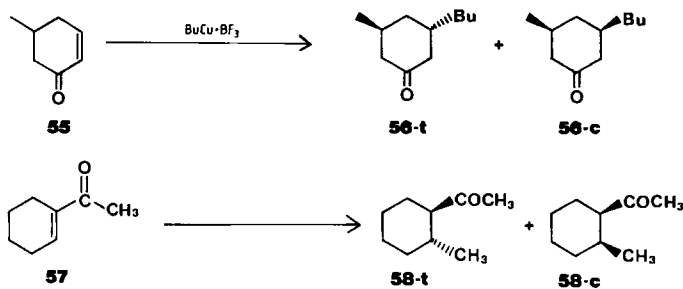


Schema 13.

Die Stereochemie der 1,4-Addition mit RCu -Lewis-Säure-Reagentien wurde an den Verbindungen **8**–**10**, **17**, **22**, **24**, **32**, **39**, **41** und **51** sowie an einfacheren Systemen^[6] untersucht. Behandlung von **55** mit $\text{BuCu}\cdot\text{BF}_3$ ergab eine Mischung von **56-t** und **56-c** im Verhältnis 90 : 10. Mit Bu_2CuLi wurde beinahe das gleiche Verhältnis erzielt. Die bevorzugte Bildung von **56-t** kann wie bei **51a** mit einem antiparallelen Angriff erklärt werden. Bei der konjugierten Addition an **57** entstand das *cis*-Isomer **58-c** als Hauptprodukt. Die beste Stereoselektivität wurde mit $\text{MeCu}\cdot\text{BF}_3$ erreicht. Auch $\text{MeCu}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{PBu}_3$, eine farblose, etherlösliche, bei 0°C stabile Verbindung^[6], ermöglichte Reaktionen mit hoher asymmetrischer Induktion (siehe Abschnitt 4)^[39] (Schema 14).

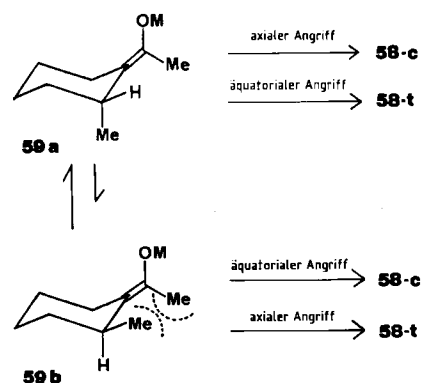
Die *cis*-Präferenz von **57** erklärt sich wie folgt: Während bei **59b** ein äquatorialer Angriff vorteilhafter ist, wird bei **59a** wegen des sterischen Anspruchs der Methylgruppe der axiale Angriff bevorzugt. **59b** ist vermutlich aus den gleichen Gründen gegenüber **59a** destabilisiert, die schon bei **53b** (Schema 12) erläutert wurden. Daß **57** *cis*-Präferenz und **51** *trans*-Präferenz aufweisen, könnte durch den sehr großen Silylrest erklärt werden, der die axiale Protonierung von **53a** verhindert (Schema 15).

Auch bei makrocyclischen Enonen zeigt sich die hohe Stereoselektivität der Organokupfer-Lewis-Säure-Reagentien^[40]. So ergab die konjugierte Addition von $\text{MeCu}\cdot\text{BF}_3$



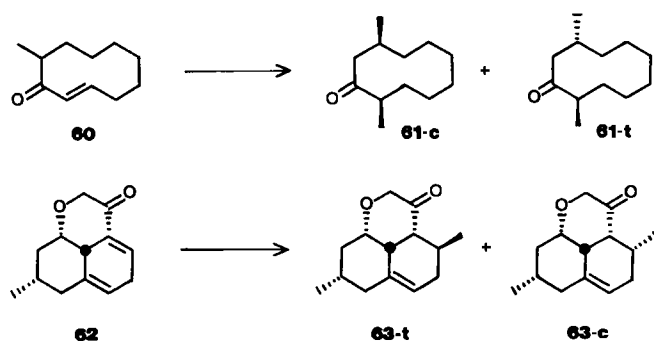
	Ausb.	58-t	:	58-c
$\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$	63%	14	:	86
Me_2CuLi	93%	31	:	69
$\text{MeCu} \cdot \text{PBu}_3$	55%	36	:	64
$\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{PBu}_3$	39%	18	:	82

Schema 14. Molverhältnis 57 : Reagens in allen vier Beispielen 1:1.



Schema 15.

an 60 die Verbindung 61-c mit einer Stereoselektivität von >99%. Me_2CuLi war nicht ganz so effektiv. Auch 8^[12] reagiert mit $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ stärker diastereoselektiv (5:1) als mit R_2CuLi (4:1). Bei der Totalsynthese von Mevinolin war die Umsetzung von 62 zu 63-t erforderlich. Von mehreren geprüften Reagentien zeigte $\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$ die beste Stereoselektivität (Schema 16)^[41].

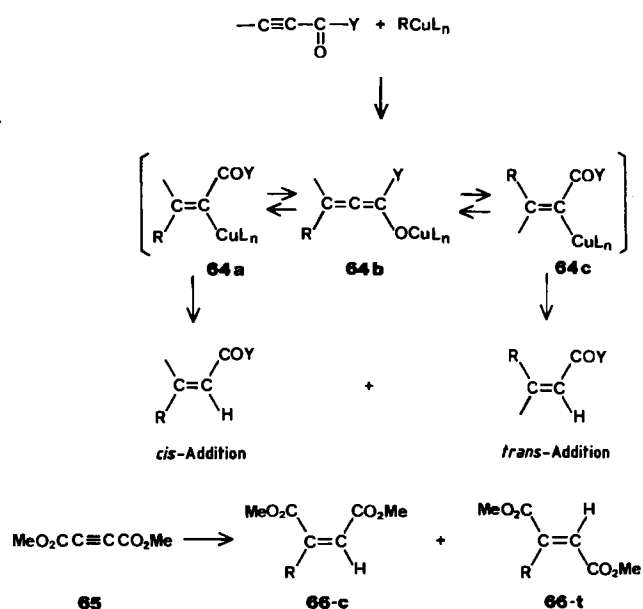


	Ausb.	61-c	:	61-t
Me_2CuLi	82%	94	:	6
$\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$	98%	> 99	:	< 1

	Ausb.	63-t	:	63-c
Me_2CuLi	77%	86	:	16
$\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$	78%	80	:	20
$\text{MeCu}(\text{CN})\text{Li}$	61%	67	:	33
$\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$	79%	> 98	:	< 2

Schema 16. Molverhältnis Edukt : Reagens (von oben nach unten): 1:8, 1:5, dreimal keine Angabe, 1:3.

Da die konjugierte Addition an α,β -Alkinone über das Kupfer-substituierte Enolat 64 abläuft, hängt die Geometrie des Produktes stark von Reaktionstemperatur und -dauer ab. Hoch stereoselektive *cis*-Additionen werden mit Reagentien vom Typ $\text{RCu} \cdot \text{BR}_3$ erzielt^[42]. Von den geprüften Reagentien für die Umsetzung von 65 zu 66-c zeigte $\text{BuCu} \cdot \text{BEt}_3$ die höchste Stereoselektivität. Vermutlich wird in diesem Fall die über die Organokupfer-Verbindung erhaltene Zwischenstufe 64a stabilisiert (Schema 17).



	Ausb.	66-c	:	66-t
$\text{BuCu} \cdot \text{BEt}_3$	93%	> 99	:	< 1
Bu_2CuLi	98%	60	:	40
$\text{BuCu} \cdot \text{B}(\text{OMe})_3$	92%	91	:	9
$\text{BuCu} \cdot \text{BF}_3$	85%	87	:	13

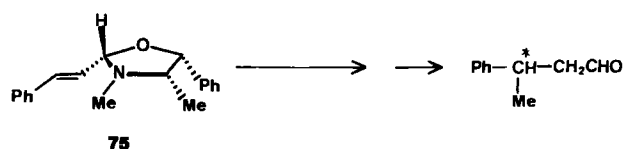
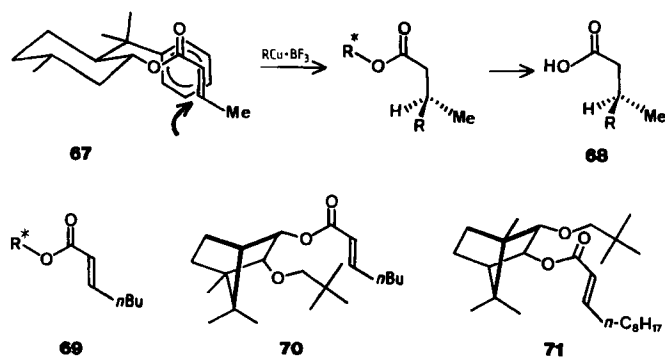
Schema 17.

4. Asymmetrische Induktion bei der 1,4-Addition

Durch Verwendung von $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ werden bei der Michael-Addition an α,β -ungesättigte Ester sehr hohe asymmetrische Induktionen erzielt^[43]. So reagierte 67 mit $\text{BuCu} \cdot \text{BF}_3$ mit 99.5% ee zu 68. Vermutlich wird die Konformation des Enolates durch die Lewis-Säure wie in 67 gezeigt fixiert, so daß der Rest R nur in Richtung des Pfeils angreifen kann. Bei der Reaktion von 74 mit $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{PBu}_3$ ^[44] wurde ebenfalls eine hohe asymmetrische Induktion beobachtet. Tabelle 2 zeigt weitere Beispiele.

Durch Addition von $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{BF}_3$ an das chirale Oxazolidin 75 in Ether erhielt man eine beachtliche chirale Induktion^[46], die sich durch Verwendung von Me_2CuLi in Hexan noch steigern ließ. $\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$ in Ether war ineffektiv (Schema 18).

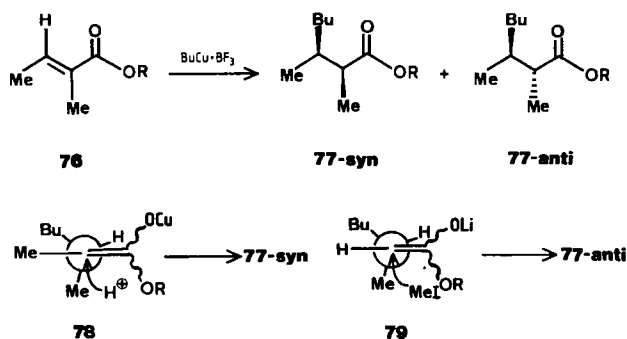
Die Stereoselektivität für die konjugierte Addition an α,β -ungesättigte Ketone und Ester mit Chiralitätszentren in γ - oder δ -Position wurde am Beispiel von 8-10, 17, 22, 24, 51, 55 und 60 untersucht, außerdem die Stereochemie der Protonierung von Enolaten wie 53 und 59, die durch konjugierte Addition erhalten wurden. Weiterhin wurde



	Ausb.	ee
Me ₂ CuLi/THF	76%	10%
Me ₂ CuLi·BF ₃ /Ether	88%	51%
Me ₂ CuLi/Hexan	80%	80%
MeCu·BF ₃ /Ether	76%	9%

Schema 18. THF = Tetrahydrofuran.

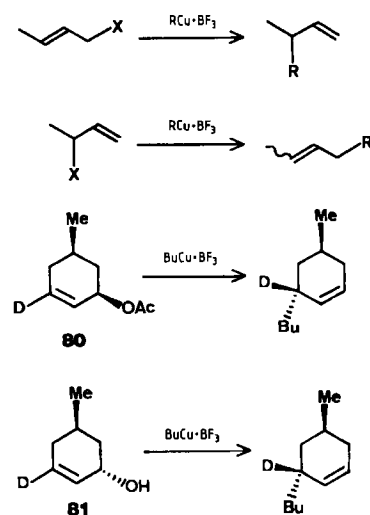
zogen werden; die Methylierung findet von der weniger gehinderten Seite statt, und es entsteht **77-syn/anti** im Verhältnis 3 : 7 (Schema 19).



Schema 19.

5. Regioselektive Alkylierung von Allylverbindungen

Die γ -Alkylierung von Allylhalogeniden und -alkoholen sowie deren Derivaten mit $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ ist ein hoch regioselektiver Prozeß^[4, 48]. Die Substitution von **80** mit $\text{BuCu} \cdot \text{BF}_3$ verläuft erwartungsgemäß nach einem *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Mechanismus, während **81** nach einem *syn*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Mechanismus reagiert. Der überraschende *syn*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Mechanismus bei der Umsetzung von **81** ist wohl die Folge der Koordination von $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ an die OH-Gruppe. Andere Organokupfer-Verbindungen reagieren nicht mit Allylalkoholen (Schema 20).



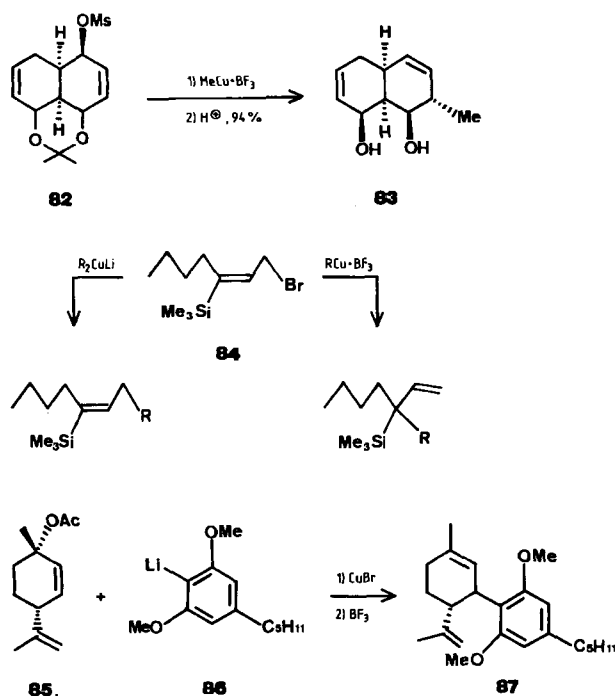
Schema 20. X = Halogenid, OH, OAc, etc.

Tabelle 2. Asymmetrische Induktion bei der Umsetzung der Edukte **67** und **69–73**. R*OH = 8-Phenylmenthol; ®OH = Sulfonamid-geschützter Terpenalkohol.

Edukt	Reagens	Molverh. Edukt : Reagens	Ausb. [%]	ee [%] oder Diastereomerenverh.	Lit.
67	PhCu·BF ₃	1 : 2	76	99.3	
67	BuCu·BF ₃	1 : 2	76	99.5	
69	MeCu·BF ₃			78	
69	MeCu·BF ₃ ·PBu ₃			87	[39]
70	Me ₂ CuLi		—	94	
70	MeCu·BF ₃ ·PBu ₃			98	
71	MeCu·BF ₃ ·PBu ₃			98	
72	EtCu·BF ₃	1 : 5	90	> 99 : < 1	[45]
72	iPrCu·BF ₃	1 : 5	90	> 99 : < 1	[45]
72	CH ₂ =CHCu·BF ₃	1 : 5	94	> 99 : < 1	[45]
72	PhCu·BF ₃	1 : 5	97	> 99 : < 1	[45]
73	EtCu·BF ₃	1 : 5	84	> 99 : < 1	
73	iPrCu·BF ₃	1 : 5	97	98 : 2	
73	CH ₂ =CHCu·BF ₃	1 : 5	81	> 99 : < 1	
73	PhCu·BF ₃	1 : 5	94	> 99 : < 1	

die Stereochemie der 1,4-Addition von $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ an das acyclische Enoat **76** geprüft^[47]; man erhielt **77** in guten Ausbeuten, während die Reaktion mit Bu_2CuLi schlechte Ergebnisse lieferte. Das *syn/anti*-Verhältnis von **77** betrug unabhängig von R ca. 7 : 3. Die Stereochemie kann mit dem Modell **78** erklärt werden: Das Kupferenolat wird von der weniger gehinderten Seite protoniert, was hauptsächlich zu **77-syn** führt. Ein ähnliches ekliptisches Modell kann für die Methylierung des Lithiumenolats **79** herange-

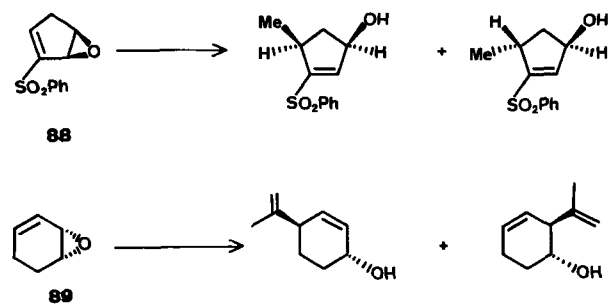
Während die Umsetzung von **82** mit Me_2CuLi das $\text{S}_{\text{N}}2$ -Produkt ergab, fand mit $\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$ eine *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion zu **83** statt^[49]. In ähnlicher Weise reagierte **84** mit $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ über einen $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Mechanismus, mit R_2CuLi jedoch über einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus^[50]. In diesem Fall wurde das γ -Substitutionsprodukt aber auch mit RCu erhalten. Das aus **86** abgeleitete Cuprat Aryl_2CuLi reagierte nicht mit **85**, wohl aber der Komplex $\text{Aryl}_2\text{CuLi} \cdot \text{BF}_3$, der das *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Produkt **87** in 78% Ausbeute lieferte. **87** wurde weiter zu Tetrahydrocannabinol umgesetzt (Schema 21)^[51].



Wahlweise konnte aus dem Allyl-epoxid **88** das *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Produkt (mit $\text{MeCu} \cdot \text{AlMe}_3$) oder das *syn*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Produkt (mit $\text{MeLi} \cdot \text{LiClO}_4$) erhalten werden^[52]. Dabei lagert sich MeLi vermutlich am Epoxid-Sauerstoff an, was zum *syn*-Angriff führt; dagegen wird im Falle von $\text{MeCu} \cdot \text{AlMe}_3$ und **80**, **82** oder **85** keine solche Koordination beobachtet. Die Umsetzung von **89** mit $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ ergab wiederum das *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Produkt im Überschuß neben etwas *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2$ -Isomer; mit $\text{RCu}(\text{CN})\text{Li}$ erzielte man bessere Regioselektivitäten als mit $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ (Schema 22)^[53].

Obwohl RCu -Lewis-Säure-Reagentien mit Allyl-Derivaten meist γ -selektiv reagieren, findet man auch α -Substitution, z. B. beim γ -Acetoxy- α,β -enoat **48**^[34,35]. In dieser Hinsicht ist auch die α -Selektivität des γ -Hydroxy- α,β -enoats **54** interessant. Weiterhin wurde kürzlich über die α -Substitution des Enamin-alkohols **90** mit $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ berichtet^[54]; es entstand in guten Ausbeuten das α -alkylierte Keton (Schema 23).

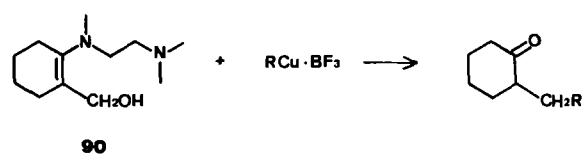
Der Austausch von Halogen an der β -Position α,β -ungesättigter γ -Lactone wie **91** lief mit $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{BF}_3$ glatt ab^[55]. Mit Me_2CuLi konnte **92** dagegen nur in geringer Ausbeute (<30%) und mit Me_3CuLi_2 oder $\text{MeLi} \cdot \text{BF}_3$ überhaupt nicht erhalten werden. Die Umsetzung von **93** mit Me_2CuLi lieferte **94** (16%) und **95** (61%); der Anteil an **94** ließ sich auch durch Verwendung von $\text{MeCu} \cdot \text{BF}_3$ nicht



Edukt 88	Ausb.			
$\text{MeCu} \cdot \text{AlMe}_3$	80%	< 2	:	> 98
$\text{MeLi} \cdot \text{LiClO}_4$	81%	95	:	5

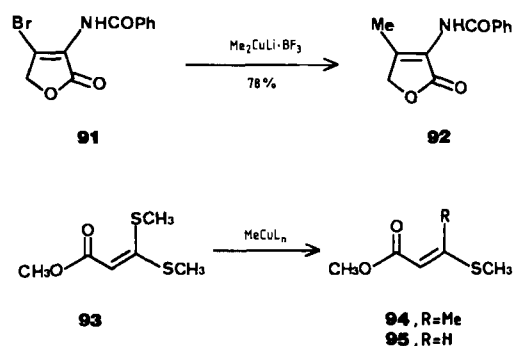
Edukt 89	Ausb.			
$\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$	26%	62	:	38
$\text{RCu} \cdot \text{P}(\text{Bu})_3$	23%	29	:	71
$\text{RCu}(\text{CN})\text{Li}$	75%	75	:	25

Schema 22. R = Isopropenyl.



Schema 23. R = *n*Bu, 76% Ausbeute; R = *i*Bu, 54% Ausbeute.

erhöhen^[56]. Möglicherweise könnte $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{BF}_3$ die Ausbeute steigern (Schema 24).



Schema 24.

6. Selektive Reaktionen mit Carbonylverbindungen, Schiff-Basen, Epoxiden, Aziridinen, Ethern, Acetalen, Orthoformaten und Pyridiniumsalzen

Sehr hohe Chemoselektivität gegenüber Carbonylgruppen kann durch Verwendung von $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ erzielt werden (Tabelle 3)^[6]. So wird in einer Propanal/Cyclohexanon-Mischung fast ausschließlich das Propanal butyliert.

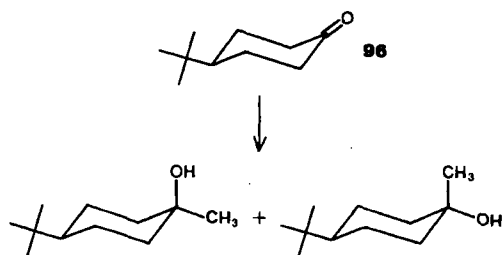
Die Stereoselektivität der 1,2-Addition wurde am cyclischen System **96** untersucht, war aber im Vergleich zur Reaktion mit MeLi oder $\text{MeLi} \cdot \text{AlEt}_3$ gering (Schema 25).

Im allgemeinen lassen sich Schiff-Basen mit gewöhnlichen Organometall-Verbindungen schlecht alkylieren; oft ist die Reaktion von α -Deprotonierung begleitet. **97** konnte jedoch mit $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ sauber und in hohen Ausbeu-



Tabelle 3. Chemospezifität mehrerer Reagentien gegenüber Carbonylgruppen: Umsetzung einer Mischung Propanal: Cyclohexanon 1:1.

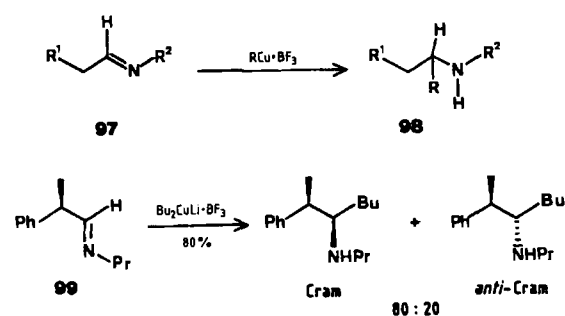
Reagens	Molverh. Edukt: Reagens	Ausb. [%]	Propanal- Derivat	Cyclohexanon- Derivat
BuCu·BF ₃	2:1	95	95 : 5	
BuCu·BF ₃	1:1	70	99 : 1	
Bu ₂ CuLi	1:1	92	76 : 24	
BuMgBr	1:1	91	88 : 12	
BuLi	1:1	88	46 : 54	



MeCu·BF ₃	68	:	32
MeLi	84	:	16
MeLi·AlEt ₃	87	:	13

Schema 25. Molverhältnis 96: Reagens (von oben nach unten): 3:1, 1:1, 1:1.

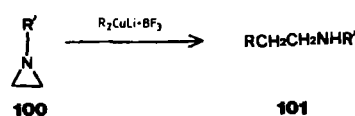
ten in 98 überführt werden^[57]; dies gelang weder mit RMgBr oder RCu noch mit R₂CuLi. Mit R₂CuLi·BF₃ konnten auch sterisch anspruchsvolle Schiff-Basen alkyliert werden, die mit RCu·BF₃ nicht reagieren. Die Diastereoseitendifferenzierung der chiralen Schiff-Base 99 wurde durch Reaktion mit Bu₂CuLi·BF₃ untersucht; das Verhältnis von Cram- zu anti-Cram-Verbindung (4:1)^[58] stimmte beinahe mit dem Ergebnis bei der Butylierung des entsprechenden Aldehyds überein (Schema 26).



Schema 26.

Eine Alkylierung gewöhnlicher Aziridine unter Ringöffnung gelingt weder mit MeLi noch mit RMgX, jedoch konnte ein gespanntes tricyclisches N-Acylaziridin mit R₂CuLi in 15% Ausbeute alkyliert werden. Mit R₂CuLi·BF₃ ließ sich 100 glatt in guten bis sehr guten Ausbeuten zu 101 alkylieren (Schema 27)^[59].

Die stereoselektive Alkylierung von Epoxiden unter Ringöffnung mit R₂CuLi·BF₃ ist selbst bei -78°C ein



Schema 27. R = Me, Bu, Ph; R' = Me, Bu; Ausbeute 56-97%.

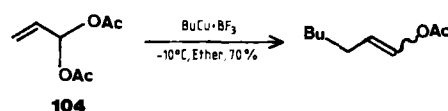
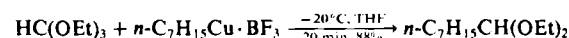
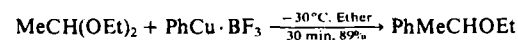
schneller Prozeß^[60]. Zum Beispiel erhielt man aus 102 mit R₂CuLi·BF₃ (R = Pentyl) bei -78°C die Verbindung 103, während die gleiche Reaktion mit R₂CuLi oder R₂Cu(CN)Li₂ höhere Temperaturen und längere Zeit erforderte (Schema 28). R₂Cu(CN)Li₂·BF₃ eignete sich auch zur ringöffnenden stereoselektiven Alkylierung von Epoxiden^[19]. 102 ließ sich jedoch mit Me₃Si(PhS)CHCu·BF₃ nicht in dieser Weise umsetzen^[63].



			Ausb.
R ₂ CuLi·BF ₃	-78°C, Ether	10 min	92%
R ₂ CuLi	0°C	2 h	97%
R ₂ Cu(CN)Li ₂	20°C	2 h	95%

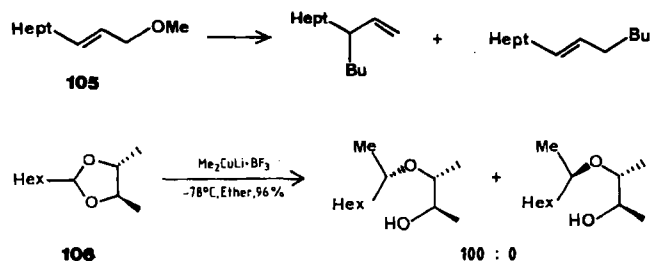
Schema 28. R = n-Pentyl. Molverhältnis 102: Reagens (von oben nach unten): 1:1, 1:5, keine Angabe.

Während RCu und R₂CuLi Acetale nicht angreifen, erhielt man schon bei tiefen Temperaturen mit RCu·BF₃ oder R₂CuLi·BF₃ das Monoalkylierungsprodukt^[60]. Ebenso lieferten Orthoester bei tiefen Temperaturen Monoalkylierungsprodukte. Das Allylacetat 104 ließ sich mit RCu·BF₃ selektiv zum S_N2'-Produkt umsetzen (Schema 29)^[61]; zum Vergleich: Mit R₂CuLi entstand eine Mischung von S_N2- und S_N2'-Produkt.



Schema 29.

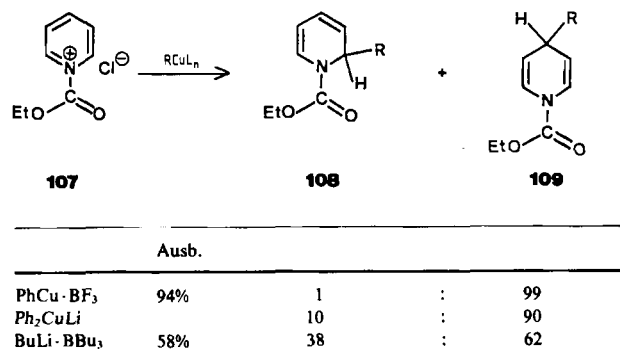
Die Reaktion des Allylethers 105 mit RCu·BF₃ verlief überwiegend nach einem S_N2'-Mechanismus, während man mit R₂CuLi·BF₃ das S_N2-Produkt erhielt^[61]. Im allgemeinen entsteht aus gewöhnlichen Allylacetaten mit RCu·BF₃ bevorzugt das S_N2'- und mit R₂CuLi·BF₃ hauptsächlich das S_N2-Produkt^[61]. Das chirale Acetal 106 reagierte völlig diastereoselektiv mit R₂CuLi·BF₃ (Schema 30)^[62].



Edukt 105	Ausb.		
BuCu·BF ₃	82%	87	: 13
Bu ₂ CuLi·BF ₃	35%	2	: 98

Schema 30. Molverhältnis 105: Reagens (von oben nach unten): 1:2, 1:1.

Organometall-Verbindungen wie RLi , RMgX und RCdX addieren sich hauptsächlich an die 2-Position von Pyridin-Derivaten. Mit Organocupraten erhält man dagegen größtenteils 4-substituierte Pyridine. Am regioselektivsten reagierte **107** mit $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ ^[64]. Mit BuLi fand man weder **108** noch **109**, und mit $\text{BuLi} \cdot \text{BBu}_3$ erhielt man eine Mischung von **108** und **109** in akzeptabler Ausbeute (Schema 31).



Schema 31.

7. Organokupfer-Lewis-Säure-Reagentien: Gegenwart und Vergangenheit

Nur zwei Typen von Organokupfer-Lewis-Säure-Reagentien, $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ und $\text{RCu} \cdot \text{BR}'_3$, tauchten 1980 in *Posners Buch* auf^[5]. Seitdem hat sich die Zahl der neuen Komplex-typen stark vermehrt (Tabelle 4). Für hochselektive Transformationen werden sie und ihre Analoga zunehmende Bedeutung erlangen. So wurden vor kurzem $\text{RLi} \cdot \text{BF}_3$ - und Lithiumenolat- BF_3 -Reagentien entwickelt, die sich in der Praxis als sehr wertvoll erwiesen haben.

Tabelle 4. Typen von Organokupfer-Lewis-Säure-Reagentien.

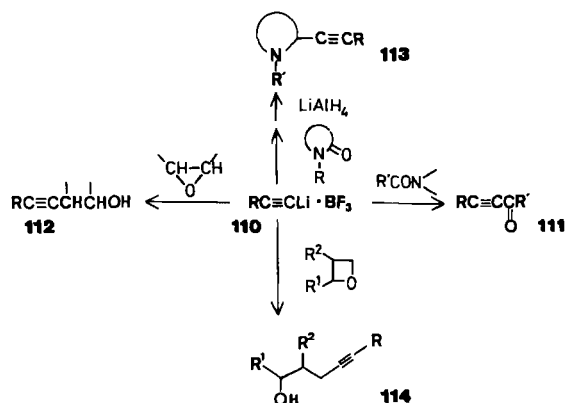
$\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$, $\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{BF}_3$, $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2 \cdot \text{BF}_3$
$\text{RCu} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{PBU}_3$, $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{HMPA}$
$\text{RCu} \cdot \text{BR}'_3$
$\text{RCu} \cdot \text{AlCl}_3$, $\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{AlCl}_3$, $\text{RCu} \cdot \text{AlR}'_3$
$\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{MgX}_2$
$\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{TiCl}_4$
$\text{RCu} \cdot \text{Me}_3\text{SiCl}[\text{a}]$, $\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{Me}_3\text{SiCl}(\text{HMPA}) [\text{a}]$

[a] Als Katalysatoren verwendet.

8. Organolithium- BF_3 -Reagentien und verwandte Spezies

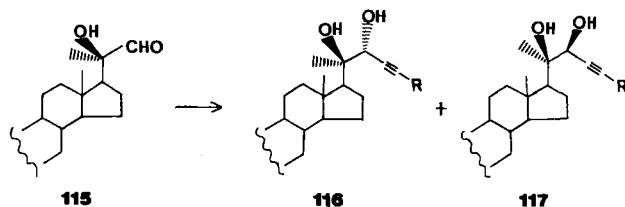
Die Komplexreagentien **110**, welche bei -78°C in situ aus Lithiumacetyleniden und BF_3 in THF hergestellt werden, reagieren bei dieser Temperatur mit tertiären Amiden in guten Ausbeuten zu den Alkynylketonen **111**^[65]. Tertiäre Alkohole aus einer zweiten Addition des Acetylenids an die Ketone konnten nicht entdeckt werden. Oxirane ergaben bei milden Bedingungen mit hohen Ausbeuten unter ring-öffnender Alkynylierung die Alkohole **112**^[66]. Mit anderen Metallacetyleniden braucht man für diese Reaktion längere Zeiten und/oder höhere Temperaturen und erhält schlechtere Ausbeuten. Durch 1,2-Addition von **110** an Lactame, gefolgt von einer LiAlH_4 -Reduktion, konnten die Alkynylazacycloalkane **113** in guten Ausbeuten dargestellt wer-

den^[67], was mit gewöhnlichen Lithium- oder Magnesium-acetyleniden nicht möglich ist. Oxetane reagieren mit **110** in hohen Ausbeuten zu **114**^[68], während man mit Magnesiumacetyleniden noch eine beträchtliche Menge an Halogenhydrinen als Nebenprodukt erhält und mit Lithiumacetyleniden gar keine Reaktion stattfindet (Schema 32).



Schema 32.

In Gegenwart katalytischer Mengen Trimethylgallium (Molverhältnis 1 : 0.08) reagieren Lithiumacetylide in guten bis sehr guten Ausbeuten mit Epoxiden zu **112**^[69]. Die Addition von Lithiumacetylid an (20R)-20-Hydroxypregnan-20-carbaldehyd **115** lieferte in Anwesenheit von BF_3 die Verbindung **117**, ohne BF_3 jedoch das Diastereomer **116**^[70]. In einer Partialsynthese gelang es so, nach Wahl entweder die Ecdyson- oder die 22-Epiecdyson-Seitenkette aufzubauen (Schema 33). Die Bildung von **116** kann mit einem nucleophilen Angriff auf das chelatisierte Substrat von der weniger gehinderten Seite her (*Cram's* cyclisches Modell) erklärt werden. Mit BF_3 wird die Hydroxygruppe vermutlich vor dem Angriff des Nucleophils in einen at-Komplex überführt. Infolgedessen ist das cyclische Modell nicht auf die Reaktion von **110** mit **115** anwendbar; eine nicht-cyclische Zwischenstufe (*Felkins* Mechanismus oder *Cram's* dipolares Modell) könnte im Spiel sein.



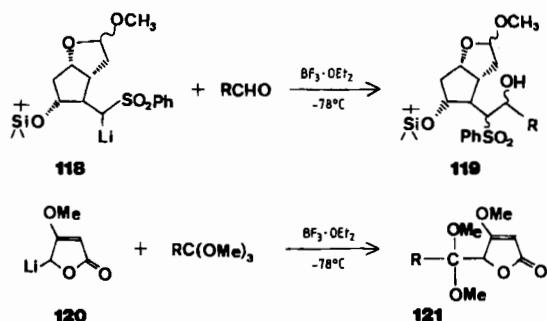
Ausb.			
$\text{RC} \equiv \text{CLi}$	91%	2.3	: 1
$\text{RC} \equiv \text{CMgBr}$	87%	6.9	: 1
110	40%	—	100

R = Tetrahydropyranyl-O-CMe₂

Schema 33.

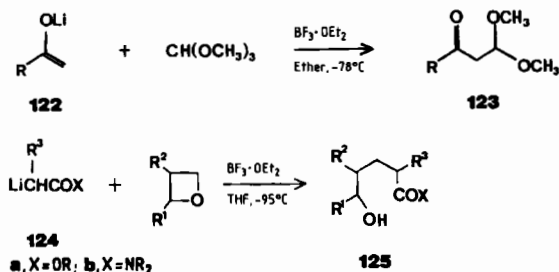
Aus dem lithiierten Sulfon **118** und Aldehyden entstanden bestenfalls Spuren des gewünschten Produkts **119**. Durch Addition von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zu **118** im Molverhältnis 1 : 1 vor der Zugabe der Aldehyde erhielt man jedoch **119** in über 90% Ausbeute^[71]. Genauso entstand aus **120** und Trimethylorthoestern in Anwesenheit von BF_3 in hohen

Ausbeuten die Verbindung **121**, nicht aber ohne BF_3 (Schema 34)^[72].



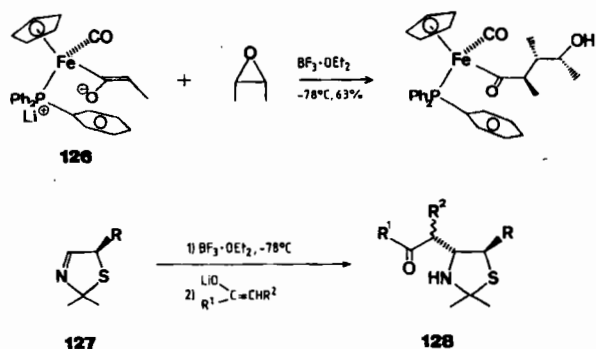
Schema 34.

Die Reaktion des Lithiumenolats **122** mit Trimethylorthoformiat ergab unter Zusatz von BF_3 das entsprechende α -Dimethoxymethylketon **123**^[73]. Die Ausbeute hängt dabei stark von der Reihenfolge der Zugabe und der Art des Mischens der Komponenten ab. BF_3 sollte in einer Portion zur Lösung von **122** und Orthoformiat in Ether gegeben werden. Wenn **122** und BF_3 vorher gemischt werden, sinkt die Ausbeute drastisch. Oxetane wurden mit den aus Estern oder Amiden hergestellten Verbindungen **124a** bzw. **124b** umgesetzt; in Gegenwart von BF_3 entstanden in hohen Ausbeuten δ -Hydroxyester **125a** bzw. -amide **125b** (Schema 35)^[74].



Schema 35.

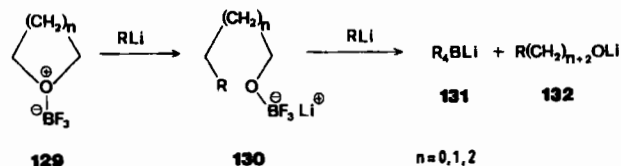
(*Z*)- und (*E*)-2-Butenoxid reagieren in Anwesenheit von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mit dem aus $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\text{CO})(\text{PPh}_3)\text{COC}_2\text{H}_5]$ gewonnenen Lithiumenolat **126** unter $\text{S}_{\text{N}}2$ -Ringöffnung^[75]. Mit Dihydrothiazolen **127** bilden Lithiumenolate in guten Ausbeuten die 1,2-Addukte **128**, wenn $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zugegen ist (Schema 36)^[76].



Schema 36.

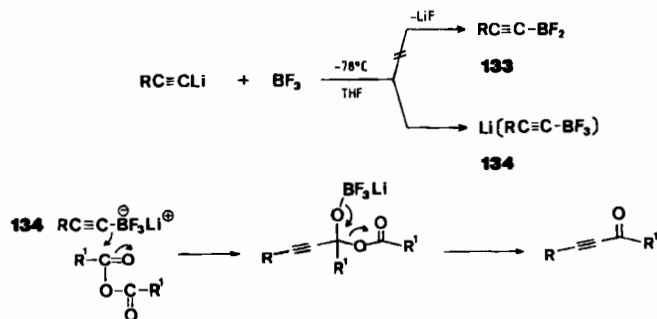
9. Mechanismus der BF_3 -katalysierten Reaktionen von Organometall-Verbindungen

Wir haben gesehen, daß die Kombination von BF_3 mit mäßig basischen Hauptgruppen-Nucleophilen, z. B. Organokupfer- und Alkynyllithium-Verbindungen, Lithiumenolaten sowie stabilisierten Lithium-Derivaten, zu neuen Reagentien führt, deren Reaktivität und Selektivität für die Synthese vorteilhaft sind. Die Mechanismen, nach denen sich diese neuen Komplexe umsetzen, bleiben jedoch noch unklar. Durch ^{11}B -NMR-Spektroskopie bewiesen Ganem et al. kürzlich, daß RLi und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ bei tiefen Temperaturen nebeneinander ziemlich stabil sind und unabhängig voneinander als gutes Nucleophil bzw. starke Lewis-Säure reagieren^[77]. Bei der Umsetzung von $\text{RLi} \cdot \text{BF}_3$ mit Epoxiden und verwandten Elektrophilen findet zuerst eine Koordination der Lewis-Säure zu **129** und dann erst die nucleophile Addition von RLi zum Alkyltrifluorborat **130** statt. Der Komplex **130** wird von weiterem RLi sehr viel leichter angegriffen als $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; es resultieren Lithiumtetraalkylborat **131** und Lithiumalkoxid **132**. Die Zwischenprodukte **129** und **130** wurden ^{11}B -NMR-spektroskopisch nachgewiesen (Schema 37). Substituierte Fluorborane wie RBF_2 oder R_2BF erscheinen zwar als Zwischenprodukte plausibel, doch wandelt keine dieser Spezies Epoxide in Alkohole um, selbst dann nicht, wenn LiF oder $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zugesetzt werden.



Schema 37.

Ebenso konnten Brown et al. durch ^{11}B -NMR-Spektroskopie zeigen, daß als Zwischenprodukt der Reaktion von Lithiumacetylid mit Carbonsäureanhydriden in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ nicht das Alkynyltrifluorboran **133**, sondern der at -Komplex **134** auftritt^[78]. Das Lithiumalkynyltrifluorborat **134** reagiert dann mit Carbonsäureanhydriden in hohen Ausbeuten zu Alkynylketonen (Schema 38).



Schema 38.

10. Zusammenfassung

Aus den ^{11}B -NMR-Untersuchungen geht hervor, daß RLi und BF_3 bei tiefen Temperaturen nebeneinander existieren können und daß die Koordination von BF_3 an He-

teratoome (O, N, etc.) die Reaktivität der Nucleophile steigert (einfacher Aktivierungsmechanismus). Alternativ kann ein at-Komplex wie **134** bei den durch BF_3 bewirkten Reaktionen eine Rolle spielen (at-Komplex-Mechanismus).

Corey et al. konstatieren dagegen vom $\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{Me}_3\text{SiCl}$ -Komplex, daß der Effekt der Trimethylsilylgruppe nicht mit der vorausgehenden Komplexierung von Me_3SiCl an den Carbonylsauerstoff des Eduktes erklärt werden kann^[23]. Vielmehr sei die $\text{Cu}^{\text{III}}-\text{Si}$ -Bindung, die bei einer Kupplungsreaktion entsteht, viel schwächer als die $\text{Si}-\text{Cl}$ -Bindung, so daß Chlor relativ langsam durch Kupfer ersetzt wird. Somit können R_2CuLi und Me_3SiCl vermutlich in Lösung koexistieren; man kann jedoch keine Aktivierung des Elektrophils wie bei der durch BF_3 hervorgerufenen Reaktion erwarten, da Me_3SiCl nur sehr schwach koordiniert wird. Infolgedessen sollte als dritte Möglichkeit der synergistische Effekt des Substrat-Lewis-Säure-Organometall-Komplexes in Betracht gezogen werden (synergistischer Mechanismus oder Ternärkomplex-Mechanismus)^[79].

In der organischen Synthese gewinnen die Organometall-Lewis-Säure-Reagentien zunehmend an Bedeutung; andere Komplex-Reagentien als die Organokupfer-Lewis-Säure-Verbindungen sollten ebenfalls untersucht werden^[80]. Die bisher bekannten Typen dieser Komplexe sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5. Typen von Komplex-Reagentien, die durch Kombination von Nucleophilen und Lewis-Säuren entstehen.

Nucleophil	Lewis-Säure	Komplex-Reagens
weich		
$-\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{Si}$		
$-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{Si}$		
RCu	BF_3 , AlCl_3 (fest)	$\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$, $\text{RCu} \cdot \text{AlCl}_3$
R_2CuLi		$\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{BF}_3$, $\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{Me}_3\text{SiCl}$
	BR_3 , AlR_3	$\text{RCu} \cdot \text{BR}_3$, $\text{RCu} \cdot \text{AlR}_3$
$-\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{Li}$	Me_3SiCl	$-\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{Li} \cdot \text{BF}_3$, $-\text{C}=\text{C}-\text{Li} \cdot \text{BF}_3$
$-\text{C}=\text{C}-\text{Li}$		$\text{RLi} \cdot \text{BF}_3$
hart		
RLi		
	weich	

Bei der Entwicklung neuer Komplex-Reagentien kann man sich von folgenden Überlegungen leiten lassen: Kombinationen von weichen Nucleophilen und harten Lewis-Säuren oder von harten Nucleophilen und weichen Lewis-Säuren scheinen bei tiefen Temperaturen kompatibel zu sein und als neue Komplex-Reagentien fungieren zu können. Harte Nucleophile und harte Lewis-Säuren reagieren schon bei tiefen Temperaturen unter Transmetallierung – auch dies ist ein Anhaltspunkt für weitere Untersuchungen. Darüber hinaus könnten Systeme aus Organometall-Verbindungen und mehrzähligen Lewis-Säuren interessante Eigenschaften haben, da solche Lewis-Säuren gleichzeitig mit Nucleophilen und mit Elektrophilen wechselwirken könnten.

Unsere Arbeiten wurden vor allem vom Ministry of Education (Japan) unterstützt. Ich danke meinen Studenten, besonders H. Yatagai, S. Yamamoto und Y. Ishihara. Mein

Dank gilt außerdem Prof. T. Ibuka und Prof. R. W. Hoffmann für hilfreiche Diskussionen sowie Frau T. Furuta und H. Azami für Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts.

Eingegangen am 15. April 1986 [A 597]
Übersetzt von Stefan Dresely, Marburg

- [1] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* 1973, 1011; T. Mukaiyama, *Org. React.* 28 (1982) 203.
- [2] A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1295; H. Sakurai, *Pure Appl. Chem.* 54 (1982) 1.
- [3] a) M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* 106 (1982) 1; M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, *Angew. Chem.* 92 (1980) 931; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 900; b) D. Seebach, *Modern Synth. Methods* 3 (1983) 216; B. Weidmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2451.
- [4] Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3240; 99 (1977) 8068.
- [5] G. H. Posner: *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, New York 1980; *Org. React.* 19 (1972) 1; 22 (1975) 253.
- [6] Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 119.
- [7] C. Lion, J. Dubois, I. Saumtally, *C. R. Acad. Sci. Ser.* 2 298 (1984) 783.
- [8] M. Karpf, A. S. Dreiding, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4569; *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1123.
- [9] A. B. Smith, III, P. J. Jerris, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 194; *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1845.
- [10] H. Schostarez, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 722; *Tetrahedron* 37 (1981) 4431.
- [11] A. S. Kende, B. Roth, P. J. Sanfilippo, T. J. Blacklock, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5808.
- [12] C. H. Heathcock, C. M. Tice, T. C. Germroth, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6081.
- [13] T. Cohen, M. Bhupathy, J. R. Matz, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 520. Als Nebenprodukt entstand in 33% Ausbeute durch 1,2-Addition/Dehydratation das Dien; mit Me_2CuLi war es das Hauptprodukt.
- [14] B. B. Snider, T. C. Kirk, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2364.
- [15] H. Nemoto, H. Kurobe, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4669.
- [16] E. Piers, A. V. Gavai, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 313; E. Piers, B. W. A. Yeung, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 4567.
- [17] P. Magnus, D. Quagliato, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 1621.
- [18] Y. Ito, H. Imai, T. Matuura, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3091.
- [19] B. H. Lipshutz, D. A. Parker, J. A. Kozlowski, S. L. Nguyen, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5959.
- [20] a) R. G. Salomon, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 294; R. G. Salomon, D. B. Miller, S. R. Raychaudhuri, K. Avasthi, K. Lal, B. S. Levison, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 8296; b) J. K. Cha, S. C. Lewis, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5263.
- [21] B. S. Levison, D. B. Miller, R. G. Salomon, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4633.
- [22] E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3368.
- [23] E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 6019.
- [24] R. A. Roberts, V. Schüll, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2076.
- [25] R. Bonjouklian, B. Ganem, *Carbohydr. Res.* 76 (1979) 245.
- [26] G. H. Posner, T. P. Kogan, M. Hulce, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 383.
- [27] F. Barbot, A. K. Elban, P. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* 255 (1983) 1.
- [28] T. Ibuka, E. Tabushi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 703.
- [29] T. Ibuka, E. Tabushi, M. Yasuda, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 128.
- [30] C. P. Casey, M. C. Cesa, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4236.
- [31] J. A. Marshall, R. A. Ruden, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 659.
- [32] P. A. Wender, G. B. Dreyer, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5805. Diese Reaktionen wurden im Hinblick auf eine Modhephen-Synthese durchgeführt.
- [33] C. Mioskowski, S. Manna, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5521.
- [34] T. Ibuka, H. Minakata, *Synth. Commun.* 10 (1980) 119.
- [35] T. Ibuka, H. Minakata, Y. Mitsui, K. Kinoshita, Y. Kawai, N. Kimura, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4073.
- [36] T. Ibuka, H. Minakata, Y. Mitsui, E. Tabushi, T. Taga, Y. Inubushi, *Chem. Lett.* 1981, 1409.

- [37] a) T. Ibuka, H. Minakata, Y. Mitsui, K. Kinoshita, Y. Kawai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1193; b) T. Ibuka, T. Aoyagi, K. Kitada, F. Yoneda, Y. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* 287 (1985) C18; T. Ibuka, T. Aoyagi, Y. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* 34(1986) 2417.
- [38] Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Organomet. Chem.* 156 (1978) C9.
- [39] W. Oppolzer, R. Moretti, T. Godel, A. Meunier, H. Löher, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4971.
- [40] W. C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron* 37 (1981) 3981. Makrocyclische α,β -ungesättigte Ester: W. C. Still, I. Galynker, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1774.
- [41] Y. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 1744.
- [42] S. J. Hecker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 5159.
- [43] W. Oppolzer, H. J. Löher, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2808.
- [44] W. Oppolzer, P. Dudfield, T. Stevenson, T. Godel, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 212.
- [45] G. Helmchen, G. Wegner, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 6047.
- [46] J. Berlan, Y. Besace, D. Prat, G. Pourcelot, *J. Organomet. Chem.* 264 (1984) 399.
- [47] Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 904.
- [48] Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2318.
- [49] J. Kallmerten, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2843.
- [50] J. Kang, W. Cho, W. K. Lee, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1838.
- [51] R. W. Rickards, H. Rönneberg, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 572.
- [52] J. C. Saddler, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2112.
- [53] T. Sato, Y. Gotoh, M. Watanabe, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* 1983, 1533.
- [54] G. Stork, C. S. Shiner, C.-W. Cheng, R. L. Polt, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 304.
- [55] R. K. Olsen, W. J. Hennen, R. B. Wardle, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 4605.
- [56] R. K. Dieter, L. A. Silks, III, J. R. Fishpaugh, M. E. Kastner, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4679.
- [57] M. Wada, Y. Sakurai, K. Akiba, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1079.
- [58] Y. Yamamoto, T. Komatsu, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5031.
- [59] M. J. Eis, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1153.
- [60] A. Ghribi, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3075.
- [61] A. Ghribi, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3079.
- [62] A. Ghribi, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3083. Zu $R_2CuLi \cdot TiCl_4$ siehe S. D. Lindell, J. D. Elliott, W. S. Johnson, *ibid.* 25 (1984) 3947.
- [63] T. Cohen, J. P. Sherbine, S. A. Mendelson, M. Myers, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2965.
- [64] K. Akiba, Y. Iseki, M. Wada, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 429.
- [65] M. Yamaguchi, T. Waseda, I. Hirao, *Chem. Lett.* 1983, 35.
- [66] M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 391.
- [67] M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1719.
- [68] M. Yamaguchi, Y. Nobayashi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5121.
- [69] K. Utimoto, C. Lambert, Y. Fukuda, H. Shiragami, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5423.
- [70] E. K. Dolence, M. Adamczyk, D. S. Watt, G. B. Russell, D. H. S. Horn, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1189.
- [71] B. Achmatowicz, E. Baranowska, A. R. Daniewski, J. Pankowski, J. Wicha, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5597.
- [72] A. Pelter, R. Al-Bayati, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5229.
- [73] M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3595.
- [74] M. Yamaguchi, K. Shibato, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1159.
- [75] S. G. Davies, P. Warner, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4815.
- [76] R. A. Volkmann, J. T. Davis, C. N. Meltz, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5946; C. N. Meltz, R. A. Volkmann, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4503, 4507.
- [77] M. J. Eis, J. E. Wrobel, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3693.
- [78] H. C. Brown, U. R. Racherla, S. M. Singh, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2411.
- [79] Ein ähnliches Konzept wurde für Organoaluminium-Verbindungen vorgeschlagen: K. Maruoka, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* 97 (1985) 670; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 668.
- [80] Daß die Kombination einer Organometall-Verbindung mit einer Lewis-Säure nützlich für die Synthese ist, hat bereits Georg Wittig erkannt. Wittigs Arbeiten über das System $RLi \cdot Triphenylboran$ sind in folgender Zusammenfassung zitiert: W. Tochtermann, *Angew. Chem.* 78 (1966) 355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5 (1966) 351.