



# 1-Alkenyllithium-Reagentien mit einem Heteroatomsubstituenten in der $\alpha$ -Position: Carbanionen und Carbenoide zur C-C-Verknüpfung

Manfred Braun\*

Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

Erst die Tieftemperatur-Arbeitstechnik ermöglicht es, in chemischen Laboratorien thermolabile Verbindungen, die am selben Kohlenstoffatom eine Abgangsgruppe und ein Lithiumatom als Substituenten tragen, in Lösung zu erzeugen und ihr Synthesepotential zu nutzen. 1-Alkenyllithium-Verbindungen mit einem Heteroatomsubstituenten in  $\alpha$ -Position ( $\alpha$ -heterosubstituierte 1-Alkenyllithium-Verbindungen), deren Strukturmerkmal ein elektronegativeres Element und ein Lithiumatom als geminale Substituenten am Vinylkohlenstoffatom ist, zeigen – abhängig von der Art des Hete-

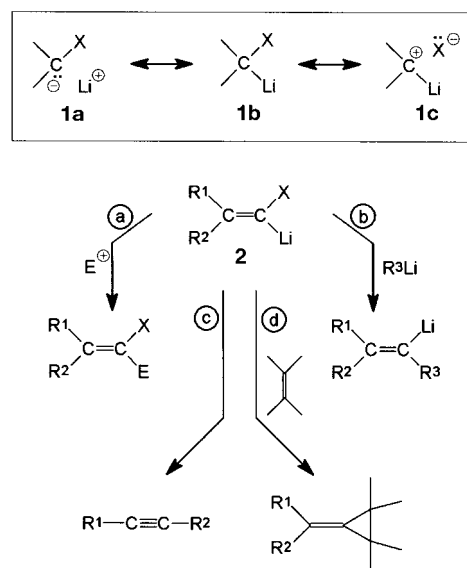
roatoms und der Temperatur – entweder elektrophile, carbenoide oder nucleophile, carbanionoide Reaktivität. Zum Verständnis dieser Ambiphilie haben neuere spektroskopische Untersuchungen und Kristallstrukturanalysen, die hier zusammengefaßt werden, entscheidend beigetragen. Nach einem Überblick über die wichtigsten Methoden zur Erzeugung  $\alpha$ -heterosubstituierter 1-Alkenyllithium-Verbindungen wird die carbenoide Reaktivität  $\alpha$ -lithierter Vinylhalogenide und Vinylether behandelt. Die vielfältigen Möglichkeiten zur C-C-Verknüpfung beruhen dagegen auf

dem Carbanioncharakter der  $\alpha$ -heterosubstituierten 1-Lithioalkene, die sich insbesondere zur Carbonylumpolung eignen. Chirale Verbindungen erweitern das Synthesepotential dieser Reagentien deutlich: So finden lithiierte Vinylbromide Anwendung in asymmetrischen Synthesen von  $\alpha$ -Hydroxy- und  $\alpha$ -Aminocarbonylverbindungen.

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen • Lithium • Nucleophile Additionen • Synthesemethoden • Umpolung

## 1. Einleitung

Verbindungen, die am selben Kohlenstoffatom ein Lithiumatom und ein elektronegatives Element als Abgangsgruppe tragen, zeichnen sich durch Thermolabilität und ambiphiles Verhalten aus. Köbrich, dem grundlegende Untersuchungen auf diesem Gebiet zu verdanken sind, verwendete für die meist hochreaktiven Spezies **1** den Begriff „Carbenoid“.<sup>[1]</sup> Während die Grenzformel **1a** den Carbanioncharakter berücksichtigt, ist die mesomere Struktur **1c** Ausdruck der elektrophilen Reaktivität.<sup>[2]</sup> Auch bei den Alkenderivaten **2** ist die Ambiphilie noch zu erkennen. Da jedoch die Stabilisierung des Kohlenstoffanions mit steigendem s-Anteil des jeweiligen Hybridorbitals zunimmt,<sup>[3]</sup> ist die Carbanionreaktivität beim  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoffatom stärker aus-



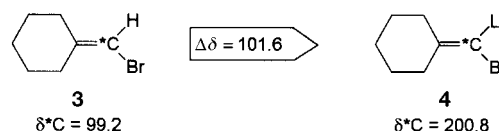
Schema 1. Reaktivitäten von Vinylidencarbenoiden **2** als Carbanionen (a), als Elektrophile (b), unter Umlagerung (c) und in Cycloadditionen (d).

[\*] Prof. Dr. M. Braun  
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität  
Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf  
Telefax: Int. + 211/81-13085  
e-mail: braunm@uni-duesseldorf.de

geprägt und dominiert völlig, wenn als Heteroelemente X Schwefel, die höheren Chalkogene, Stickstoff oder Phosphor eingesetzt werden. Zahlreiche Umsetzungen mit Elektrophilen belegen die Carbanionreaktivität (Schema 1, Reaktion a)). Da jede einen elektronegativeren Substituenten tragende C-C-Doppelbindung prinzipiell durch Hydrolyse oder Ozonolyse in eine Carbonylgruppe überführt werden kann, eignen sich Alkenyllithium-Verbindungen **2** als Acylanionen-Äquivalente und können als Reagentien zur Umpolung der Carbonylreaktivität<sup>[4]</sup> dienen. Ausgeprägte Amphiphilie findet man bei lithiierten Vinylhalogeniden und Vinylthern **2** (X = F, Cl, Br; OR). Die überraschende Reaktion von metallierten Vinylbromiden mit Alkylolithiumverbindungen verdeutlicht den elektrophilen Charakter dieser Carbenoide: Durch nucleophile, vermutlich metallunterstützte Substitution wird das Halogenid unter Inversion gegen die Alkylgruppe ausgetauscht (Schema 1, Reaktion b)).<sup>[5, 6]</sup> Als weiteres Merkmal carbenartiger Reaktivität tritt in den thermolabilen  $\alpha$ -lithiierten Vinylhalogeniden **2** (X = Br, Cl) die als Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung bekannte intramolekulare Wanderung eines  $\beta$ -ständigen Aryl-, Cyclopropyl- oder Wasserstoffsubstituenten auf (Schema 1, Reaktion c)). Bei  $\beta$ -alkylsubstituierten Derivaten von **2** (X = Br, Cl) findet man auch die für Carbenoide typische Cyclopropanierung (Reaktion d)).<sup>[7]</sup>

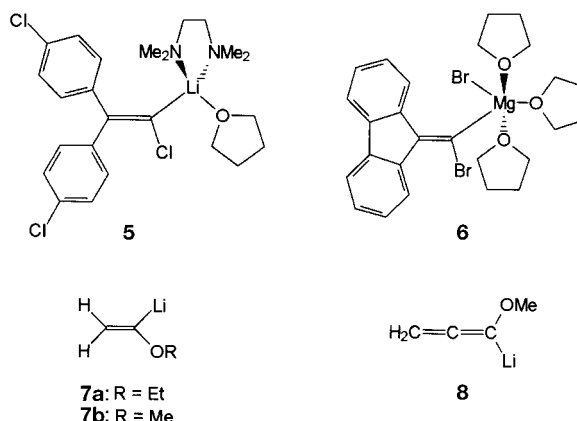
Dieses chamäleonartige chemische Verhalten der Carbenoide **2** war der Anlaß für Strukturuntersuchungen, die zu einem Verständnis der unterschiedlichen Reaktivität führen sollten. Derartigen Studien stand jedoch lange Zeit die Thermolabilität insbesondere der  $\alpha$ -halogensubstituierten Alkenyllithium-Verbindungen entgegen. Erst in den letzten Jahren, in denen das Interesse an Carbenen und Carbenoiden wieder zunahm,<sup>[8]</sup> lieferten verbesserte Rechnungen, NMR-spektroskopische Untersuchungen und schließlich Kristallstrukturanalysen neue Erkenntnisse über Vinylidencarbenoide **2**. Bereits Köbrich hatte für chlor- und bromsubstituierte Lithioalkene **2** einen erhöhten s-Anteil bei der C-Li-Bindung und einen entsprechend stärkeren p-Anteil bei der C-X-Bindung vorhergesagt.<sup>[1]</sup> Ab-initio-Rechnungen zeigen, daß Carbenoide **1** und **2** eine relativ hohe positive Ladung am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom aufweisen und über ein energetisch niedrigliegendes LUMO verfügen.<sup>[9]</sup> Diese Vorstellungen wurden

durch systematische NMR-spektroskopische Untersuchungen an  $^6\text{Li}$ ,  $^{13}\text{C}$ -markierten Vinylidencarbenoiden **2** bestätigt:<sup>[10]</sup> Eine Polarisierung der Kohlenstoff-Halogen-Bindung sollte sich in einer signifikanten Entschirmung des  $\alpha$ -C-Atoms niederschlagen, und in der Tat verschiebt sich das Signal des Vinylkohlenstoffatoms  $^*\text{C}$  im Cyclohexylidenderivat **3** beim Übergang zur Alkenyllithium-Verbindung **4** um  $\Delta\delta = 101.6$  zu tieferem Feld. Auch die Tieffeldverschiebungen anderer



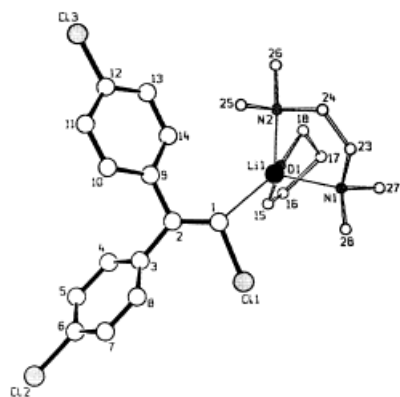
Lithiumcarbenoide von  $\Delta\delta = 40$ –280 dokumentieren, daß die Carbokationengrenzstruktur **1c** berücksichtigt werden muß. Ersetzt man nämlich in Alkanen einen Wasserstoffsubstituenten durch Lithium, so treten geringe Hochfeldverschiebungen bis  $\Delta\delta = 15$  auf. Tieffeldverschiebungen werden auch bei Alkenyllithium-Verbindungen mit  $\alpha$ -Wasserstoff- oder  $\alpha$ -Alkylsubstituenten beobachtet; sie sind aber nicht so ausgeprägt wie bei den Lithiumcarbenoiden **2**.<sup>[11]</sup>

Die aufsehenerregende<sup>[2]</sup> Röntgenstrukturanalyse von 1-Chlor-2,2-bis(4-chlorphenyl)-1-lithioethen · tmeda · 2 thf **5** –



Manfred Braun wurde 1948 in Schwalbach bei Saarlouis geboren. Er studierte von 1966 bis 1971 an der Universität (Technischen Hochschule) Karlsruhe Chemie und promovierte 1975 bei D. Seebach in Gießen. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei G. Büchi am Massachusetts Institute of Technology in den Jahren 1975 und 1976 schloß er sich dem Arbeitskreis von H. Musso an der Universität Karlsruhe an und habilitierte sich dort 1981. Seit 1985 ist er Professor für Organische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Er erhielt das Liebig-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie, das Habilitanden- und das Heisenberg-Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie das Karl-Winnacker-Stipendium. Gastprofessuren führten ihn 1991 an die Université de Rennes in Frankreich und an die University of Wisconsin in Madison, USA. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklung neuer Synthesemethoden, insbesondere für asymmetrische Synthesen, die metallorganische Chemie und Naturstoffsynthesen.

die erste eines Lithiumcarbenoids überhaupt – bestätigte die Vorhersagen bezüglich der Umhybridisierung am Carbenoid-Kohlenstoffatom in vollem Umfang<sup>[12]</sup> (Abb. 1; das zweite thf-



gen bei Umsetzungen mit Elektrophilen in Tetrahydrofuran bis  $-20^{\circ}\text{C}$  konfigurationsstabil.<sup>[21]</sup> Lösungen von 1-Ethoxy-1-lithioethen **7a**·tmeda zeigen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bis zur eintretenden Zersetzung keine Koaleszenz der Vinylprotonensignale, wie sie bei einer Inversion zu erwarten wäre.<sup>[22]</sup> Auch bei den entsprechenden Thioderivaten findet in Tetrahydrofuran bis  $0^{\circ}\text{C}$  keine *E/Z*-Isomerisierung statt; deprotonierte Vinylsulfoxide und Vinylsulfone sind hingegen labiler.<sup>[23]</sup>

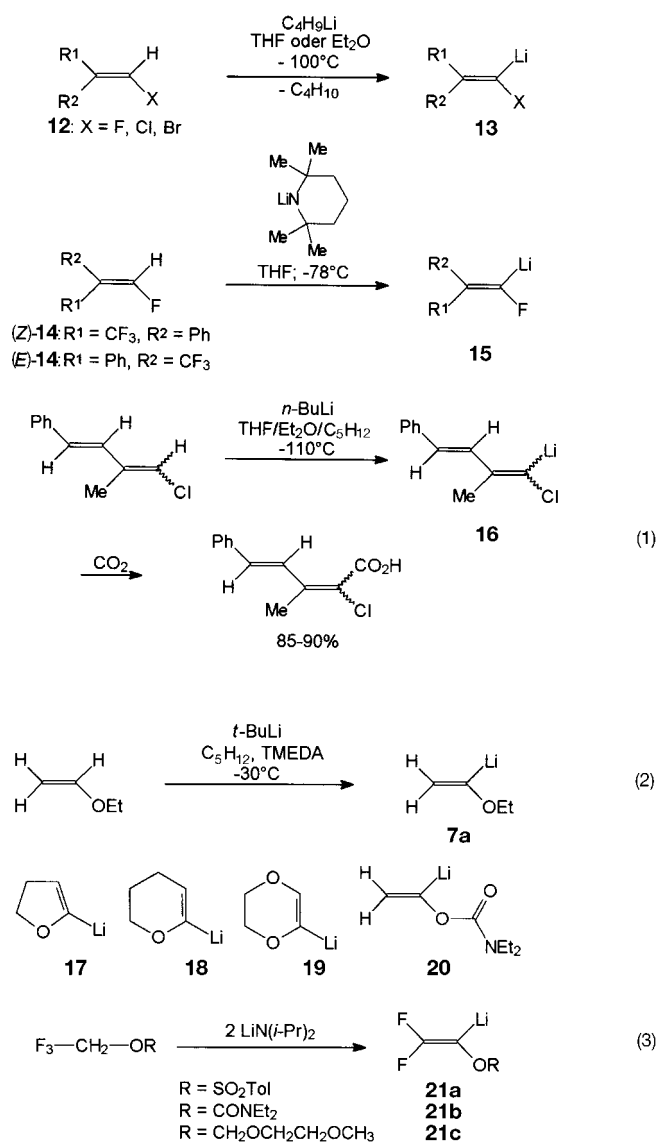
Für die Anwendung  $\alpha$ -heterosubstituierter 1-Alkenyllithium-Verbindungen in Synthesen gewinnt die gezielte Erzeugung von *E*- und *Z*-konfigurierten Vinylidencarbenoiden zunehmend an Bedeutung. Dies gilt besonders dann, wenn aus diesen Alkenyllithium-Verbindungen mit Hilfe stereoselektiver Umwandlungen enantiomerenreine Produkte hergestellt werden sollen. Dieser bisher weniger beachtete Aspekt der Chemie von Lithiumcarbenoiden<sup>[1, 2, 20, 24]</sup> soll hier besonders berücksichtigt werden.

## 2. Erzeugung von $\alpha$ -substituierten 1-Alkenyllithium-Verbindungen

### 2.1. Wasserstoff/Lithium-Austausch

$\alpha$ -Heterosubstituierte 1-Alkenyllithium-Verbindungen werden im allgemeinen in Lösung unter inerten Bedingungen bei tiefen Temperaturen quantitativ erzeugt und anschließend ohne Isolierung umgesetzt.<sup>[25]</sup> Vinyl-H-Atome sind wegen des im Vergleich zu Alkanen höheren s-Anteils der C-H-Bindung ausreichend acid,<sup>[3]</sup> so daß die Deprotonierung mit Alkylolithium-Reagentien wie *n*-, *sec*- oder *tert*-Butyllithium möglich ist. Trägt das zu metallierende System in der Allylposition ein oder mehrere Protonen, so kann die Bildung des Allyl-anstelle des Vinylanions zur dominierenden Konkurrenzreaktion werden.<sup>[26]</sup> Bei Alkenen mit Heterosubstituenten der Gruppen 15, 16 und 17 ist die Acidität des  $\alpha$ -Wasserstoffatoms allerdings erhöht. So lassen sich aus 1-Halogen-1-alkenen **12** mit *n*- oder *tert*-Butyllithium in Tetrahydrofuran oder Diethylether bei  $-100^{\circ}\text{C}$  fluor-, chlor- und bromsubstituierte 1-Lithioalkene **13** erzeugen, deren Existenz in den meisten Fällen durch Umsetzung mit Elektrophilen nachgewiesen wurde.<sup>[24, 27]</sup> Bei Vinylfluoriden und Vinylchloriden verläuft die Deprotonierung sehr viel schneller als der Halogen/Lithium-Austausch, während er bei Vinylbromiden eintreten kann. Vinylfluorid **14** können auch mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid zu den Lithioalkenen **15** metalliert werden, die bis  $-78^{\circ}\text{C}$  stabil sind und auch ihre Konfiguration beibehalten.<sup>[28, 29]</sup> Besonders labile Carbenoide wie das Butadienderivat **16** werden vorteilhaft in der „Trapp-Mischung“,<sup>[1]</sup> einem erst bei tiefen Temperaturen erstarrenden Lösungsmittelgemisch aus Tetrahydrofuran, Diethylether und Pentan, erzeugt und weiter umgesetzt [Gl. (1)].<sup>[30]</sup>

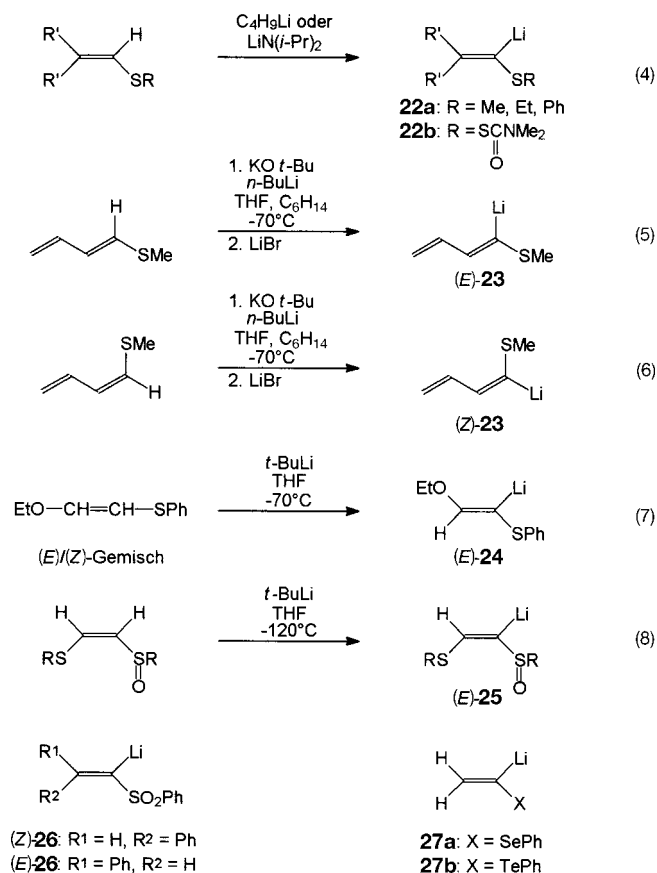
Die Metallierung eines Alkylvinylethers gelang erstmals durch Umsetzung des Ethylvinylethers mit *tert*-Butyllithium in Pentan mit dem Cosolvens TMEDA [Gl. (2)].<sup>[31]</sup> Das so erzeugte 1-Ethoxy-1-lithioethen **7a** läßt sich NMR-spektroskopisch charakterisieren, wobei auch hier die typische Tief-



feldverschiebung des Carbenoid-Kohlenstoffatoms ( $\delta = 212$ ) zu beobachten ist.<sup>[32]</sup> Ferner eignen sich *tert*-Butyllithium in Tetrahydrofuran<sup>[33]</sup> oder Tetrahydropyran<sup>[34]</sup> sowie das Gemisch aus Kalium-*tert*-butoxid und Butyllithium<sup>[35]</sup> zur Deprotonierung von Alkenylalkylethern. Nach diesen oder ähnlichen Verfahren können eine Reihe  $\alpha$ -lithierter Vinylether, beispielsweise 2-Lithio-4,5-dihydrofuran **17**,<sup>[32, 36, 37]</sup> 2-Lithio-5,6-dihydrofuran **18**,<sup>[32, 38]</sup> und 2-Lithio-5,6-dihydro-1,4-dioxin **19**,<sup>[39, 40]</sup> sowie das metallierte Carbamid **20**<sup>[41]</sup> erhalten werden. Diese metallierten Vinylether sind wesentlich stabiler als die analogen metallierten Vinylhalogenide; das lithiierte Dioxin **19** soll bei  $20^{\circ}\text{C}$  in Lösung tagelang haltbar sein.<sup>[39]</sup>

Lithiierte Enolester **21a**<sup>[42]</sup> und **21b**,<sup>[43]</sup> die in  $\beta$ -Stellung difluorsubstituiert sind, lassen sich direkt aus den entsprechenden Estern von 2,2,2-Trifluorethanol gewinnen [Gl. (3)]: Bei der Umsetzung mit zwei Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid erfolgt vermutlich zuerst die Eliminierung zum Enolester, der danach in situ metalliert wird. Analog ist auch der lithiierte Enolether **21c** zugänglich.<sup>[44]</sup>

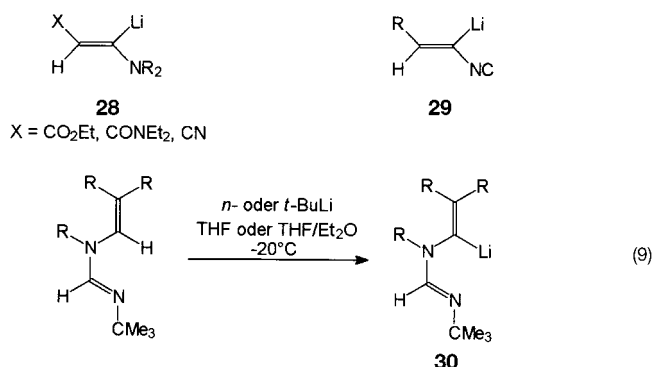
In Anbetracht des carbanionenstabilisierenden Effekts von Thiosubstituenten überrascht es nicht, daß Alkyl- und Arylvinylsulfide<sup>[45–47]</sup> sowie Thioester<sup>[48]</sup> durch Metallierung leicht in die Alkenyllithium-Reagentien **22a** bzw. **22b** überführt werden können [Gl. (4)]; analog lassen sich alkylthiosubstituierte Acrylsäurederivate,<sup>[49]</sup> 1,2-Bis(alkylthio)alkene,<sup>[35a, 50]</sup> 1,4-Dithiine<sup>[51]</sup> und Tetrathiafulvalen<sup>[52]</sup> deprotonieren. Die



Lithiierung von 1-Methylthio-1,3-butadien gelingt allerdings nicht direkt mit Butyllithium, sondern über die Kaliumverbindung durch Transmetallierung mit Lithiumbromid [Gl. (5), (6)].<sup>[53, 54]</sup> Die so zugänglichen Diastereomere (*E*)- und (*Z*)-**23** sind unterhalb von  $-20^{\circ}\text{C}$  konfigurationsstabil.<sup>[54]</sup> Die Acidität des  $\alpha$ -ständigen Vinylwasserstoffatoms ist in Alkylsulfenylalkenen<sup>[55, 56]</sup> höher als in den entsprechenden Thioethern und bei diesen wiederum größer als bei Vinyl-ethern. Dies zeigt sich deutlich bei den regioselektiven Metallierungen unter Bildung der heterosubstituierten Lithioalkene **24**<sup>[57]</sup> und **25** [Gl. (7) bzw. (8)].<sup>[23]</sup> Erwartungsgemäß lassen sich Vinylsulfone<sup>[58]</sup> und Vinylsulfoximine<sup>[59]</sup> noch leichter metallieren, z. B. durch Methylolithium. Die so zugänglichen 1-Arylsulfonyl-1-lithioalkene weisen nur geringe Konfigurationsstabilität auf, sofern sie nicht bereits in Form des thermodynamisch begünstigten Isomers vorliegen. So wandelt sich (*Z*)-**26** in Tetrahydrofuran schon bei  $-60^{\circ}\text{C}$  fast vollständig in das (*E*)-Isomer um.<sup>[60]</sup> Die Metallierung von Vinylseleniden und Vinyltelluriden zu **27** gelingt auch mit vergleichsweise schwachen Basen wie Lithiumdiisopropylamid und Lithiumhexamethylpiperidid<sup>[61]</sup> oder mit einem

Gemisch aus Kaliumdiisopropylamid und Lithium-*tert*-butoxid;<sup>[62]</sup> neben der Bildung des  $\alpha$ -selenosubstituierten 1-Lithioalkens **27a**<sup>[63]</sup> tritt – abhängig von den Reaktionsbedingungen – auch eine Eliminierung zum Alkin auf.<sup>[61]</sup>

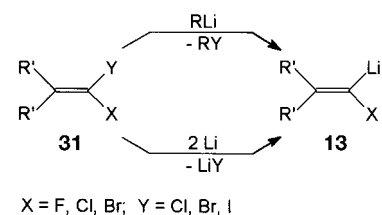
Enamine lassen sich nur dann deprotonieren, wenn im Alkengerüst oder am Stickstoff zusätzliche, das Carbanion stabilisierende Substituenten vorhanden sind, wobei in allen Fällen *n*- oder *tert*-Butyllithium erforderlich ist. Beispiele für solche deprotonierbaren Enamine sind Derivate von  $\beta$ -Aminoacrylsäuren (Amid, Ester und Nitril), deren Lithiumderivate **28**, R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, allerdings außerordentlich labil sind und bei  $-120^{\circ}\text{C}$  erzeugt und umgesetzt werden



müssen.<sup>[64]</sup> Ähnlich instabil sind lithiierte Isocyanide **29**,<sup>[65]</sup> während metallierte Amidine **30** [Gl. (9)] bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , einige sogar bei  $-20^{\circ}\text{C}$  in Lösung haltbar sind.<sup>[66]</sup> Vinylphosphonate können dagegen schon mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert werden.<sup>[67]</sup>

## 2.2. Halogen/Lithium-Austausch

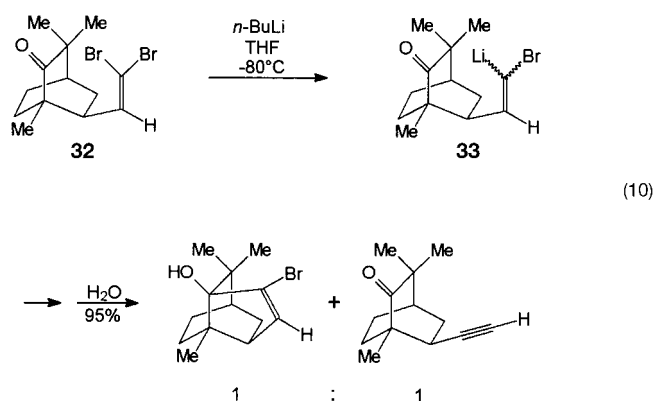
Alkylidencarbenoide **13** werden am häufigsten aus den entsprechenden Dihalogenalkenen **31** durch Halogen/Lithium-Austausch erzeugt. Als Reagentien eignen sich vor allem



*n*- und *tert*-Butyllithium, gelegentlich wird auch Lithiummetall eingesetzt. Die Effizienz der Methode ist an zahlreichen Beispielen dokumentiert.<sup>[24, 27]</sup>

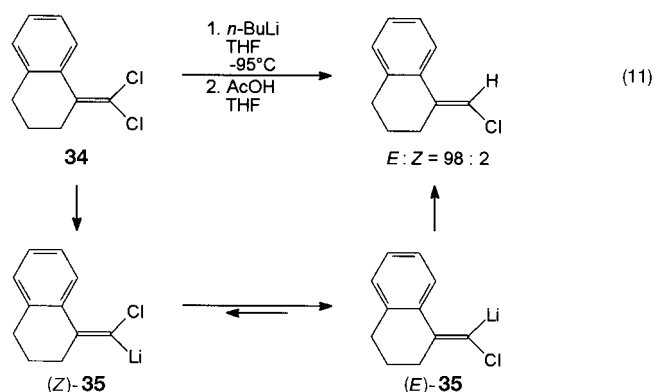
Die Geschwindigkeit des Halogen/Lithium-Austauschs steigt von Chlor zu Iod an. So wird in 1-Brom-1-chlor- und 1-Brom-1-fluor-1-alkenen bei der Umsetzung mit Butyllithium ausschließlich das Bromatom durch das Metall ersetzt.<sup>[6, 68]</sup> Die Austauschreaktion verläuft mit *n*- oder *tert*-Butyllithium insbesondere bei den höheren Halogenen so schnell, daß sie mit der Addition der Butyllithium-Verbindung konkurrieren

kann: Bei der Umsetzung des Dibromalkens **32** mit *n*-Butyllithium findet offensichtlich zunächst ein Brom/Lithium-Austausch statt, an den sich die intramolekulare nucleophile Addition an die Ketogruppe im Lithioalken **33** oder die Eliminierung zum Alkin anschließt [Gl. (10)].<sup>[69]</sup> Der Halo-



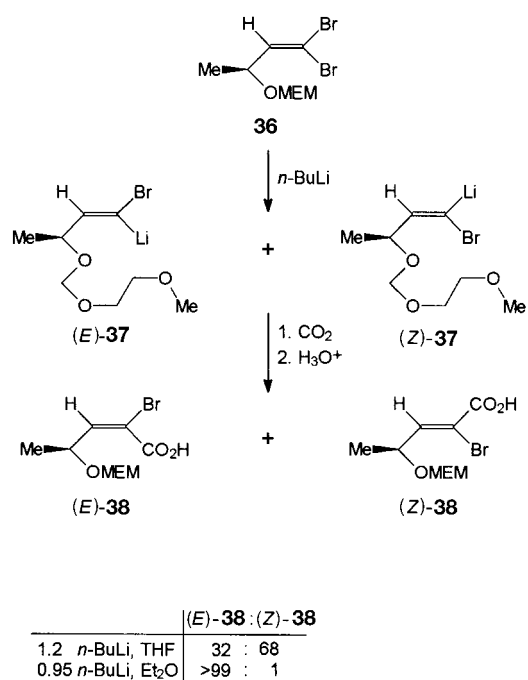
gen/Lithium-Austausch eignet sich besonders gut zur Erzeugung der labilen Halogencarbenoide **13**, da die Umsetzung wegen der hohen Reaktionsgeschwindigkeit bereits unterhalb  $-100^{\circ}\text{C}$  rasch und meist quantitativ abläuft.

Die Umsetzung von Butyllithium mit 1,1-Dibrom- und 1,1-Dichloralkenen, bei denen prinzipiell ein zu den Substituenten in  $\beta$ -Position *Z*- oder *E*-ständiges Halogenatom ausgetauscht werden kann, verläuft stereochemisch uneinheitlich. Wie das Beispiel des Tetralinderivats **34** zeigt, scheinen voluminöse Reste eine Lithiierung in *Z*-Stellung zu begünstigen, da das nach Protonierung erhaltene Alkenylchlorid im Verhältnis *E*:*Z* = 98:2 entsteht [Gl. (11)].<sup>[70]</sup> Die Bildung des



Diastereomers (*E*)-**35** durch kinetisch kontrollierten Angriff auf das sterisch stärker gehinderte Chloratom des Alkens **34** ist jedoch unwahrscheinlich, und daher wird angenommen, daß sich zwischen (*Z*)-**35** und (*E*)-**35** ein Gleichgewicht einstellt, in dem das (*E*)-Diastereomer stark begünstigt ist. Offenbar ist der Platzbedarf des Lithiumatoms trotz der Solvatisierung durch das Lösungsmittel geringer als der des Chloratoms.<sup>[71]</sup>

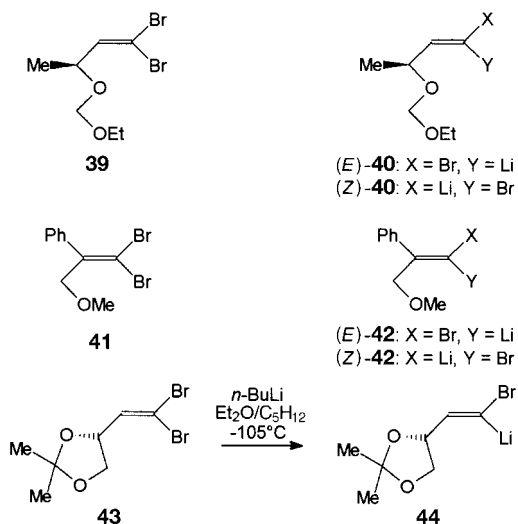
Den Einfluß einer möglichen Chelatisierung auf den stereochemischen Verlauf des Brom/Lithium-Austauschs untersuchten wir an dem Dibromalken **36**. Von den diastereo-



meren Lithiierungsprodukten **37** ist zweifellos das (*E*)-Diastereomer thermodynamisch stabiler – nicht nur wegen des geringeren Platzbedarfs des Lithiumatoms, sondern insbesondere wegen der Möglichkeit zu intramolekularer Komplexierung durch die Methoxyethoxymethyl(MEM)-Etherschutzgruppe. Überraschend liefert die Umsetzung des Dibromalkens **36** mit 1.2 Äquiv. *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran nach Carboxylierung jedoch die Säuren (*E*)- und (*Z*)-**38** im Verhältnis 32:68 – offenbar als Resultat der kinetisch bevorzugten Substitution des leichter zugänglichen *trans*-Bromatoms durch Lithium. Im Gegensatz dazu wird ausschließlich die *E*-konfigurierte Alkenyllithium-Verbindung **37** gebildet, wenn Butyllithium in geringem Unterschub (0.95–0.98 Äquiv.) langsam bei  $-105^{\circ}\text{C}$  zu einer Lösung von **36** in Diethylether getropft wird. Die nach der Umsetzung mit Trockeneis isolierten diastereomeren Carbonsäuren entstehen im Verhältnis >99:1.<sup>[72, 73]</sup>

Dieser hochstereoselektive Brom/Lithium-Austausch in **36** läßt sich mit einer Gleichgewichtsreaktion erklären, an der neben den isomeren Carbenoiden (*E*)- und (*Z*)-**37** auch das Dibromalken **36** beteiligt ist. Da dieses in geringem Überschub vorliegt, kann (*Z*)-**37** mit dem Partner **36** erneut einen Brom/Lithium-Austausch eingehen, so daß schließlich das thermodynamisch favorisierte Isomer (*E*)-**37** de facto als einziges Lithioalken entsteht ((*Z*)-**37** + **36**  $\rightleftharpoons$  (*E*)-**37** + **36**).<sup>[73]</sup> Auf analoge Weise war bereits der selektive Austausch des *endo*-Bromatoms in 7,7-Dibromnorcaran gelungen.<sup>[74]</sup>

Bei der Chelatisierung des Lithiumatoms im stabileren Isomer (*E*)-**37** spielt das äußere Sauerstoffatom des MEM-Ethers offenbar eine wichtige Rolle: Ersetzt man die MEM-Einheit durch einen Ethoxymethoxy-Rest (**39**), so entstehen durch Brom/Lithium-Austausch unter den für **36** beschriebenen selektiven Bedingungen die Produkte (*E*)-**40** und (*Z*)-**40** nur noch im Verhältnis 87:13.<sup>[73]</sup> Dieses Ergebnis ist in Einklang mit dem der Lithiierung des Methylethers **41**, der bei ähnlicher thermodynamisch gesteuerter Reaktionsfüh-



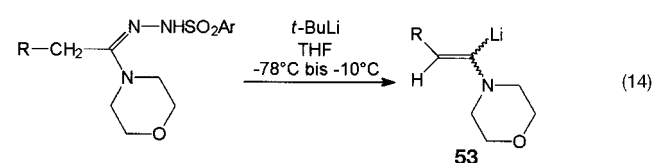
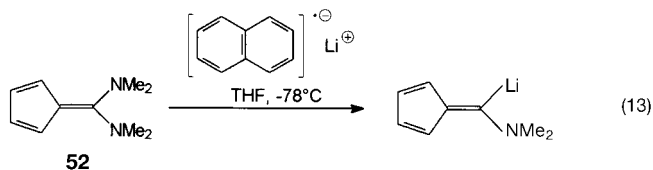
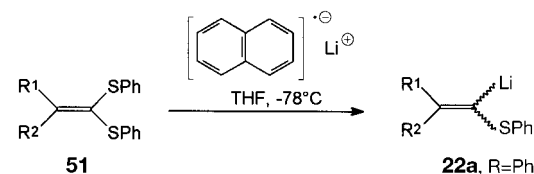
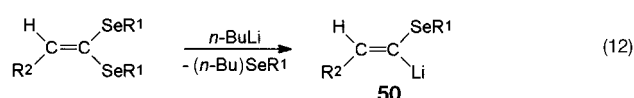
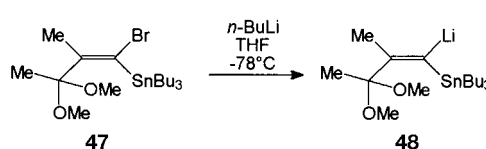
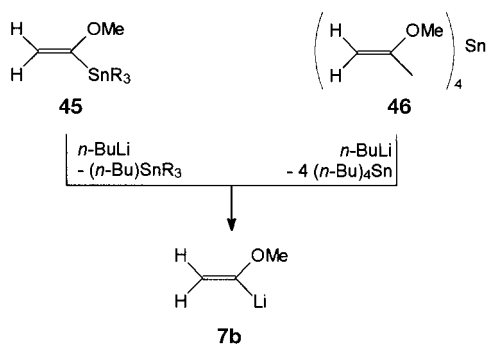
rung die diastereomeren Carbenoide (*E*)-42 und (*Z*)-42 im Verhältnis 90:10 ergibt.<sup>[71a]</sup> Dagegen entsteht bemerkenswerterweise beim Brom/Lithium-Austausch in dem von Isopropylidenglyceraldehyd abgeleiteten Dibromalken **43** überwiegend (95:5) das *E*-konfigurierte Carbenoid **44**, wie durch Protonierung und Carboxylierung gezeigt wurde.<sup>[75]</sup>

Auch 1-Lithioalkene mit Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff<sup>[57, 76]</sup> als  $\alpha$ -Heteroelement können durch Halogen/Lithium-Austausch erzeugt werden; das Verfahren hat allerdings nur in speziellen Fällen, z. B. bei 1,2-Dimethoxy-1-lithioethen, präparative Bedeutung.<sup>[77]</sup>

### 2.3. Metall/Lithium-Austausch und spezielle Methoden

Während der Ersatz von Quecksilber, Zinn oder Tellur durch Lithium für die Synthese äußerst labiler di- und polyolithierter Alkene eine wichtige Rolle spielt,<sup>[78]</sup> beschränkt sich der zu Vinylidencarbenoiden führende Metall/Lithium-Austausch im wesentlichen auf Vinylstannane und Vinylselenide. Eine selten angewendete Alternative zur Metallierung repräsentiert die Umsetzung der Vinylstannane **45** und **46** mit *n*-Butyllithium zu 1-Lithio-1-methoxyethen **7b** und dem entsprechenden Tetraalkylstannan.<sup>[79]</sup> Auch die  $\alpha$ -lithiierten Vinylsulfide **22a** sind mit dieser Methode zugänglich.<sup>[80]</sup> Sie eignet sich dagegen nicht zur Gewinnung der 1-Brom-1-lithioalkene **13** (X = Br), da Alkene wie **47** mit Butyllithium unter Brom/Lithium-Austausch zu metallierten Vinylstannanen, z. B. **48**, reagieren.<sup>[81]</sup> Offensichtlich kann der relativ langsame und im Prinzip auch reversible Zinn/Lithium-Austausch nicht mit dem Halogen/Lithium-Austausch konkurrieren. Der Ersatz von Selen durch Lithium wird lediglich zur Gewinnung lithiierten Vinylselenide **50** angewendet [Gl. (12)].<sup>[80, 82]</sup>

Einen effizienten Zugang zu lithiierten Phenylvinylsulfiden **22a**, R = Ph, eröffnet auch die reduktive Metallierung von 1,1-Bis(phenylthio)ethenen **51** mit Naphthalinlithium.<sup>[83, 84]</sup> Mit diesem Reagens kann auch Bis(dimethylamino)fulven **52** metalliert werden [Gl. (13)].<sup>[85]</sup> Die Shapiro-Reaktion, die zur Erzeugung von Vinylanionen mit Wasser-



stoff oder Alkylresten als  $\alpha$ -Substituenten vielfach genutzt wurde,<sup>[86]</sup> scheint bisher die brauchbarste Methode zu sein, nach der  $\alpha$ -lithiierte Enamine **53** (ohne anionenstabilisierende Substituenten) zugänglich sind [Gl. (14)].<sup>[87]</sup>

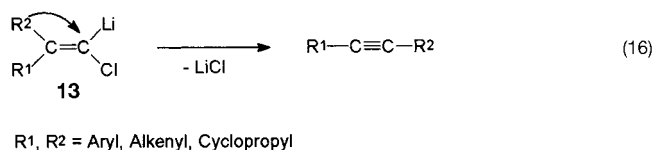
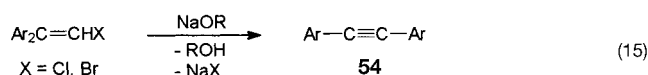
## 3. Umsetzungen von 1-Alkenyllithium-Reagentien

### 3.1. Carbenoid-typische Reaktionen

Bei den Alkenyllithium-Verbindungen mit  $\alpha$ -Schwefel- oder -Stickstoffsubstituenten tritt ausschließlich die carbanionische Reaktivität auf; nur die  $\alpha$ -Halogen- und – weniger ausgeprägt – die  $\alpha$ -Sauerstoff-substituierten Reagentien ge-



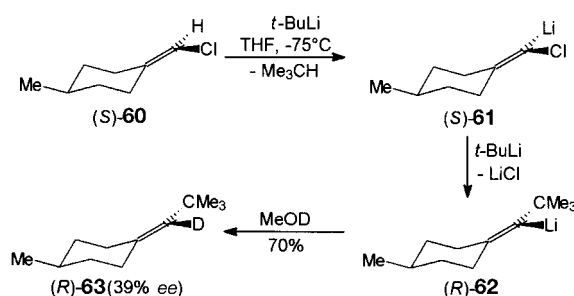
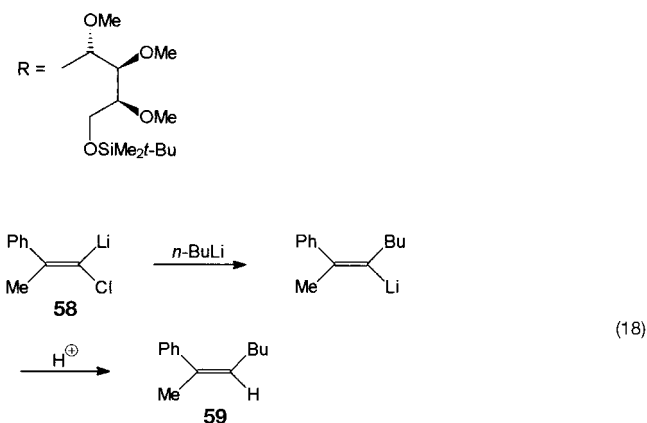
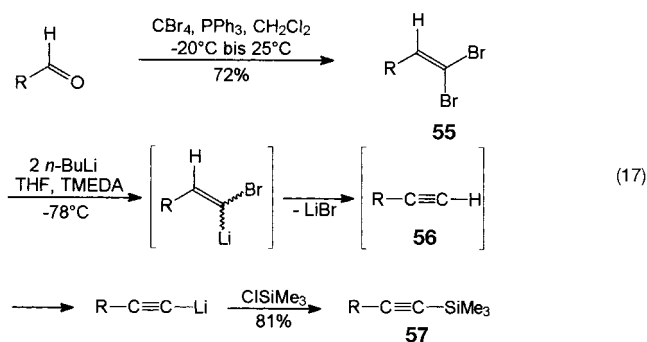
hen zusätzlich die für Carbenoide typischen Umsetzungen ein. Ob 1-Halogen-1-lithioalkene wie Carbenoide oder wie Carbanionen reagieren, hängt vom jeweiligen Reaktionspartner, vor allem aber von der Temperatur ab. Für Carbenoide typische Reaktionsprodukte waren schon erhalten und charakterisiert worden, lange bevor  $\alpha$ -Halogenvinylanionen als Intermediate nachgewiesen wurden: So beobachteten Fritsch, Buttenberg und Wiechell bereits Ende des letzten Jahrhunderts unabhängig voneinander die Bildung der Toluene **54** bei der Umsetzung von 2,2-Diaryl-1-halogenethenen mit Natriumalkoxid [Gl. (15)].<sup>[88]</sup> Diese intramolekulare Um-



lagerung tritt auch bei 1-Halogen-1-lithioalkenen **13** auf, wenn mindestens einer der beiden  $\beta$ -Substituenten ein Aryl-, Alkenyl- oder Cyclopropylrest ist [Gl. (16)].<sup>[1]</sup> Enthält das Molekül zwei umlagerungsfähige Substituenten, so wandert fast ausschließlich derjenige in *trans*-Stellung zum Halogenatom.<sup>[89]</sup> Der stereochemische Verlauf der Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung läßt sich mit der im Kristall vorliegenden Struktur des Carbenoids **5** (vgl. Abb. 1)<sup>[12]</sup> erklären: Der zu Cl in *cis*-Stellung angeordnete Arylrest weicht dem Chloratom aus (C1-C2-C3 = 129.5°), während der *trans*-ständige Substituent zum C1-Atom hingebogen wird (C1-C2-C9 = 116.5°); daraus ergibt sich zwangsläufig eine Wanderung des *trans*-Arylsubstituenten. Das freie Vinyliden-carben kann somit als Intermediat ausgeschlossen werden.

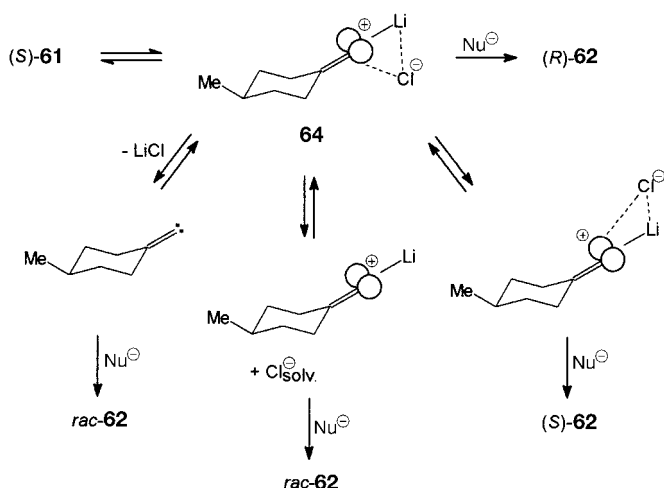
Oberhalb von -70 °C tritt auch die zu dieser Umlagerung analoge Hydridverschiebung in 1-Brom- und 1-Chlor-1-lithioalkenen auf. Die Reaktion wird häufig verwendet, um Aldehyde, die zunächst durch Carbonylolefinierung zu einem Dihalogenalken, z. B. **55**, umgesetzt werden,<sup>[90]</sup> unter Homologisierung in Alkine (**56**) zu überführen [Gl. (17)]. Verwendet man Butyllithium im Überschuß, so erfolgt schon in situ die Deprotonierung des Alkins, so daß die direkte Umsetzung mit einem Elektrophil,<sup>[90b, d, e, 91]</sup> z. B. zum Silylacetylen **57**,<sup>[90d]</sup> möglich ist.

Der carbenoide, elektrophile Charakter von 1-Halogen-1-lithioalkenen zeigt sich deutlich bei ihrer Umsetzung mit Aryl- oder Alkylolithium-Reagentien. Bereits Köbrich und Ansari hatten beobachtet, daß aus der *E*-konfigurierten Alkenyllithium-Verbindung **58** durch Reaktion mit Butyllithium im Überschuß überraschend das Alken **59** entsteht [Gl. (18)].<sup>[5]</sup> Der stereochemische Verlauf der Umsetzung wurde am chiralen Chlor-Lithium-Carbenoid **61** (und dem analogen Bromderivat) untersucht.<sup>[6]</sup> Aus dem (*S*)-Vinylchlorid **60** entsteht durch Metallierung mit *tert*-Butyllithium das Carbenoid **61**, das ebenfalls (*S*)-Konfiguration hat. Dieses reagiert mit *tert*-Butyllithium weiter zur Alkenyllithium-



Verbindung **62**, wie durch deren Deuteriolyse zum Alken **63** mit (*R*)-Konfiguration nachgewiesen wurde; der Enantiomerenüberschuß beträgt allerdings nur noch 39 %.

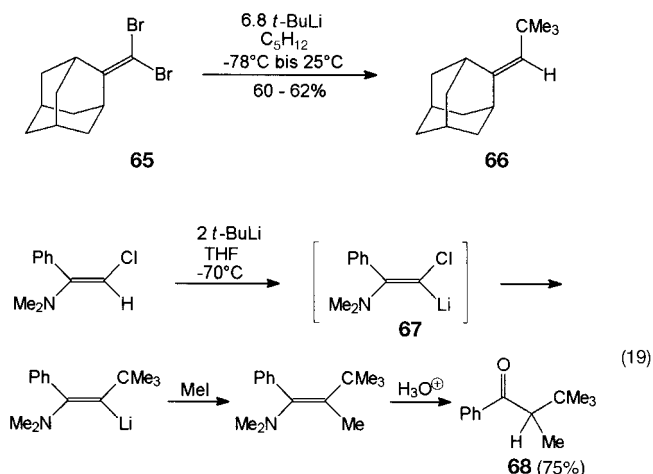
Die nucleophile Substitution am Vinyliden-carbenoid **61**, die zumindest partiell unter Inversion verläuft, kann mit folgendem Mechanismus erklärt werden: Bei einer für jedes Carbenoid typischen Temperatur tritt eine Lockerung der Kohlenstoff-Halogen-Bindung ein, die durch das weiterhin an das Kohlenstoffatom gebundene Lithiumatom unterstützt wird („metal-assisted ionization“). Dadurch wird aus dem nucleophilen Vinylanion **61** eine elektrophile Spezies, das Carbenoid **64**. Mit der Ionisierung ist eine Umhybridisierung verbunden, und die positive Ladung ist anschließend im p-Orbital des engen Kontaktionenpaares **64** lokalisiert. Während das Lithiumatom zur Doppelbindung linear angeordnet ist, bleibt die chirale Information durch das Chloridion erhalten, das eine der enantiotopen Seiten besetzt. Von der entgegengesetzten Seite der Doppelbindung tritt das Nucleophil Nu<sup>-</sup> (in diesem Fall *tert*-Butyllithium) ein, woraus sich die invertierte Konfiguration von **62** und, nach Deute-



riolyse, **63** ergibt. Die beobachtete partielle Racemisierung, d. h. die Bildung von *rac*-**62**, könnte auf die Entstehung eines achiralen Carbens durch eine abgeschlossene  $\alpha$ -Eliminierung, die Trennung von Kation und Anion durch das Lösungsmittel oder die Wanderung des mit dem Lithiumatom assoziierten Chloridions auf die enantiotopische Seite zurückzuführen sein. Letzteres bedeutet eine Konfigurationsinversion bei **61**.

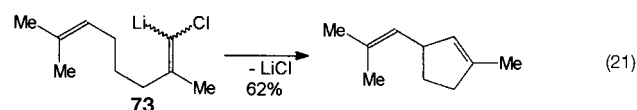
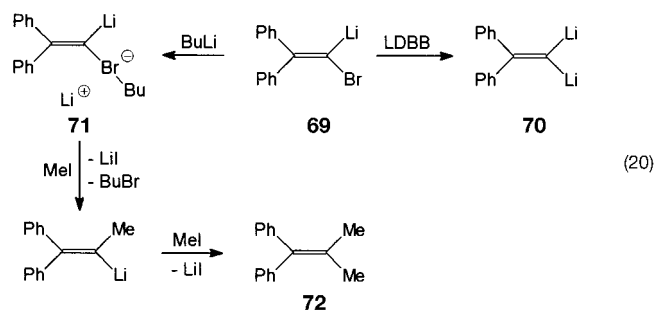
In Einklang mit der Annahme eines Kontaktionenpaares **64** sind die Ergebnisse von <sup>13</sup>C-NMR-Studien von Seebach et al.<sup>[10]</sup> die den elektrophilen Charakter des Carbenoid-Kohlenstoffatoms belegen. Die Tieftemperatur-Kristallstrukturanalyse des Vinylidencarbenoids **5** von Boche et al.<sup>[12]</sup> spricht hingegen eher für das Vorliegen der Alkenyllithium-Verbindung **61** (Nichtlinearität der C-C-Li-Bindung); allerdings deutet sich auch in dieser Struktur die beginnende Umhybridisierung bereits an.

Die sehr reaktiven Vinylidencarbenoide können mit dem Nucleophil *tert*-Butyllithium in sterisch gehinderte Alkene überführt werden: So entsteht aus dem aus Adamantanon erhältlichen Dibromalken **65** in 62% Ausbeute das Neopenylenadamantan **66** mit drei sterisch anspruchsvollen Substituenten an der Doppelbindung.<sup>[92]</sup> Auch in  $\beta$ -Chlorenamine kann eine *tert*-Butylgruppe eingeführt werden, indem man die Carbenoid-Reaktivität der im primären Deprotonierungs-



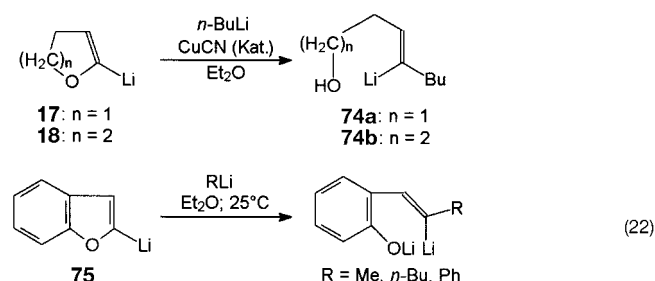
schritt gebildeten Lithiumverbindung nutzt. So erhält man über **67** nach Hydrolyse des Enamins das Keton **68** [Gl. (19)].<sup>[93]</sup>

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, auch das verbliebene Halogenatom in 1-Brom-1-lithioalkenen durch Lithium zu ersetzen, um geminal dimetallierte Alkene zu erhalten. Dieser Austausch gelingt durch Umsetzung z. B. von **69** mit Lithio-4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl (LDBB) zu **70**. Dagegen



liefert die Reaktion von **69** mit Butyllithium die Dilithiumverbindung **70** nicht, wie die Alkylierung zum Alken **72** zu beweisen scheint [Gl. (20)]. In diesem Fall verläuft die Umsetzung mit Methyljodid vielmehr sukzessiv unter Beteiligung des Quasi-Dianion-Komplexes („QUADAC“) **71**.<sup>[2, 78]</sup>

Der Carbenoid-Charakter von  $\alpha$ -lithiierten Vinylhalogeniden zeigt sich auch in der Bildung von 1,2,3-Butatrienen<sup>[94]</sup> sowie in der Insertion in C-H-Bindungen am Beispiel des Diens **73**<sup>[95]</sup> [Gl. (21)] und intramolekularer Cyclopropanierungen.<sup>[96]</sup> Die für Carbenoide typische Reaktivität findet sich außerdem bei  $\alpha$ -lithiierten Vinylethern. Beispielsweise ergeben die metallierten cyclischen Ether **17** und **18** mit *n*-Butyllithium unter Inversion der Konfiguration am Carbenoid-Kohlenstoffatom die Substitutionsprodukte **74a** bzw. **74b**.<sup>[97]</sup> Für präparative Zwecke empfiehlt sich der Zusatz

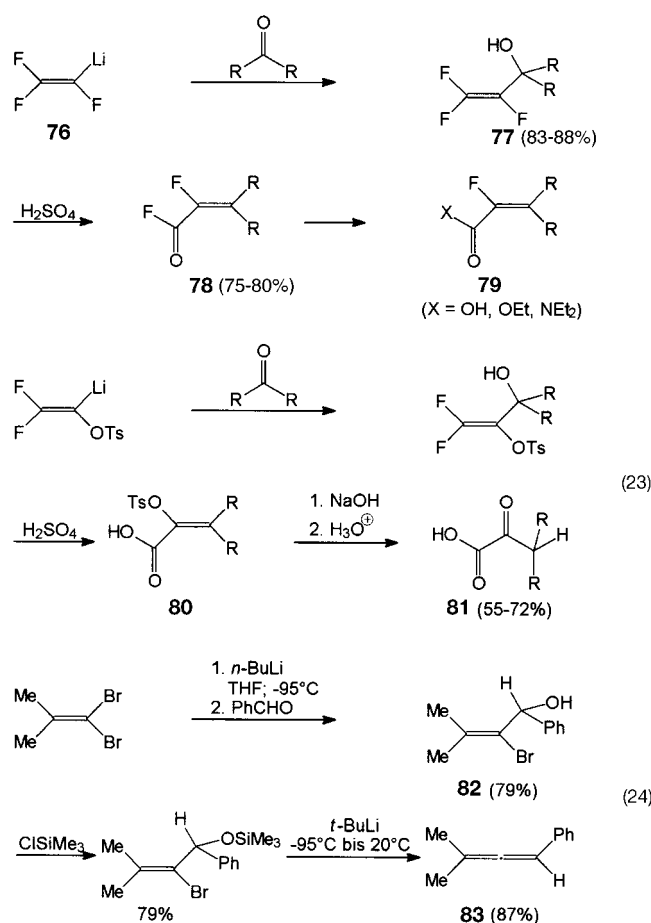


katalytischen Mengen CuCN.<sup>[37c, 98]</sup>  $\alpha$ -Lithiiertes Benzofuran **75** reagiert mit Alkenyllithium-Verbindungen analog unter Ringöffnung [Gl. (22)].<sup>[97]</sup>

### 3.2. Carbanion-typische Reaktionen

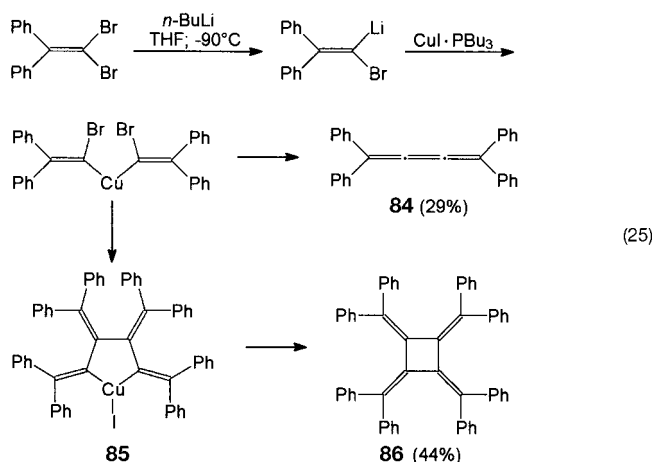
$\alpha$ -Heterosubstituierte 1-Alkenyllithium-Verbindungen werden meist als nucleophile Reagentien mit geeigneten Elektrophilen umgesetzt. Bei  $\alpha$ -Halogen- und  $\alpha$ -Sauerstoff-substituierten Derivaten kann die carbenoide Reaktivität durch Einhaltung entsprechend tiefer Temperaturen (vgl. 61 und 64) unterdrückt werden. Hier sollen nicht die Reaktionen der Alkenyllithium-Verbindungen **2** mit Standard-Elektrophilen aufgelistet, sondern hauptsächlich die für Synthesen wichtigen Umsetzungen der Vinylanionen **2** und ihre Folge-reaktionen vorgestellt werden.

Trifluorvinyllithium **76**, das durch Deprotonierung oder Chlor/Lithium-Austausch zugänglich ist, reagiert mit Ketonen erwartungsgemäß zu Carbinolen **77**. Diese lagern sich bei



Behandeln mit Schwefelsäure in Acylfluoride **78** um, aus denen sich  $\alpha$ -fluorsubstituierte Acrylsäurederivate **79** gewinnen lassen.<sup>[28]</sup> Die auf ähnliche Weise zugänglichen  $\alpha$ -Sulfonyloxypropensäuren **80** [Gl. (23)] können in 55–72 % Gesamtausbeute (bezogen auf Toluolsulfonsäure-2,2,2-trifluorethylester; vgl. Abschnitt 2.1) zu  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren **81** hydrolysiert werden.<sup>[42]</sup> Das Addukt von Benzaldehyd an lithiiertes 1,1-Dibrom-2-methylpropen (**82**) ist Vorstufe einer Allensynthese [Gl. (24)]: Die Hydroxygruppe wird durch Silylierung in eine Abgangsgruppe umgewandelt; ein anschließender zweiter Brom/Lithium-Austausch führt dann unter spontaner  $\beta$ -Eliminierung zum Allen **83**.<sup>[20]</sup>

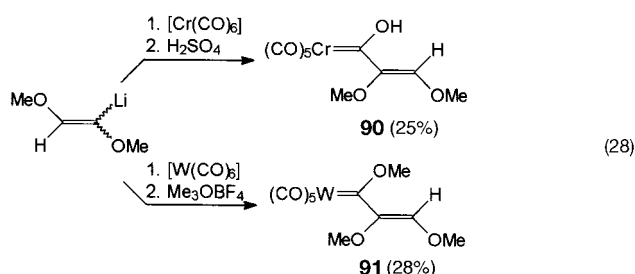
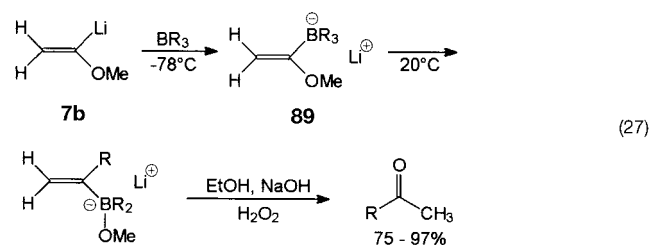
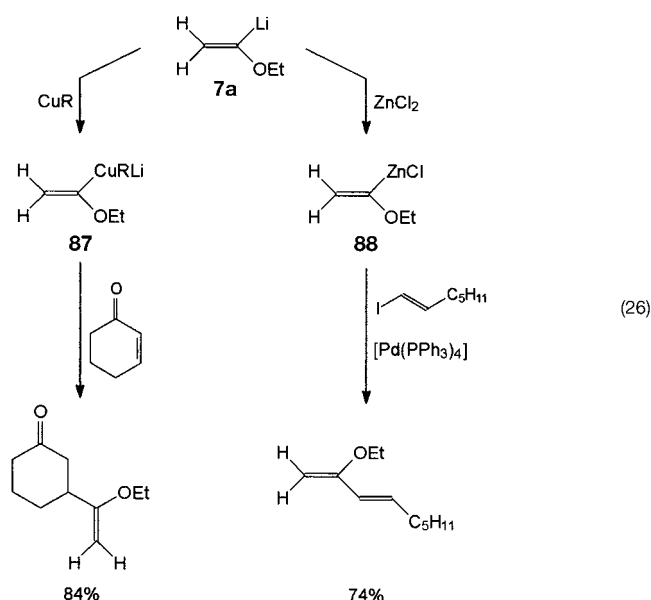
Eine einfache Synthese des [4]Radialen-Gerüsts geht von 1-Brom-2,2-diphenyl-1-lithioethen aus [Gl. (23)]. Durch Um-



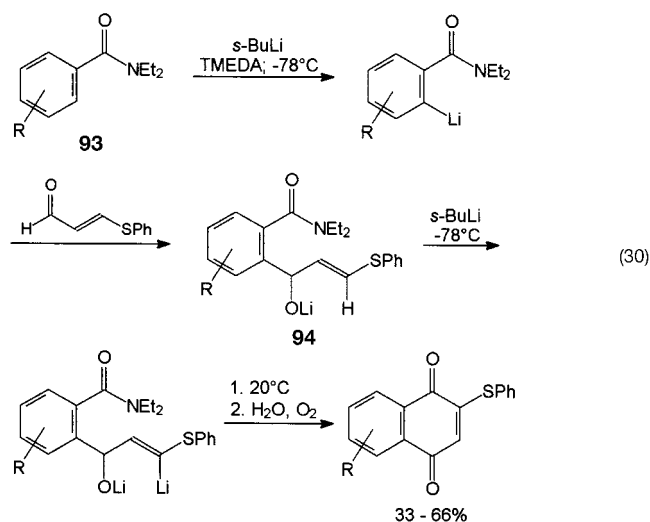
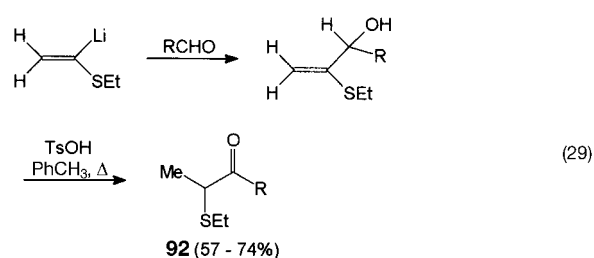
metallierung mit  $\text{CuI} \cdot \text{PBU}_3$  entsteht neben dem Cumulen **84** als Hauptprodukt das Tetramethylenecyclobutan **86**, dessen Bildung über das Cuprat **85** als Intermediat verlaufen soll.<sup>[99]</sup>

Die Metallierung von Vinylethern, die Umsetzung mit Elektrophilen und die anschließende Hydrolyse sind eine einfache und effiziente Methode zur Carbonylumpolung.<sup>[31]</sup> Die Anwendungsbreite wird durch die Möglichkeit zur Transmetallierung der 1-Lithioethene **7a** und **7b** beträchtlich erhöht: Die Cuprate **87** ermöglichen 1,4-Additionen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen,<sup>[100]</sup> das Zinkreagens **88** kann unter Palladiumkatalyse mit Aryl- oder Alkenyliodiden verknüpft werden [Gl. (26)],<sup>[101]</sup> und der aus **7b** und Trialkylboran in situ erzeugte  $\sigma$ -Komplex **89** reagiert beim Erwärmen unter Alkylgruppenübertragung [Gl. (27)].<sup>[102]</sup> Aus einem *E/Z*-Gemisch von 1,2-Dimethoxylithioethen lassen sich die Wolfram- und Chromcarbenkomplexe **90** und **91** erhalten [Gl. (28)], die laut NMR-Spektren in Diethylether oder Tetrahydrofuran als durch Adduktbildung stabilisierte reine (*Z*)-Isomere vorliegen.<sup>[77b]</sup> Weitere Beispiele für die Umsetzung lithiiert Vinylether mit Elektrophilen und Folgereaktionen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt; aus ihr geht hervor, daß die Vielseitigkeit der Methode insbesondere durch ein breites Substratspektrum gegeben ist, das von einfachen Vinylethern über Methoxyallen<sup>[103, 104]</sup> bis zu Glucalen<sup>[105]</sup> reicht, wobei im letzten Fall außer der Deprotonierung auch der Zinn/Lithium-Austausch genutzt wird.

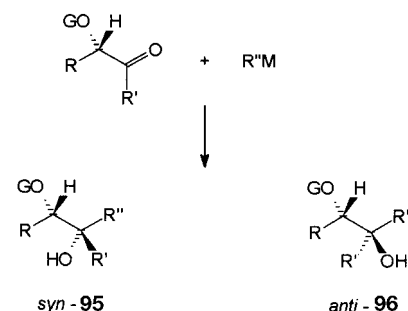
Im Prinzip sind auch Vinylsulfide als Acylanionen-Äquivalente geeignet,<sup>[45–48]</sup> allerdings ist die Freisetzung der Carbonylgruppe im allgemeinen schwieriger als bei den Vinylethern. Eine Ausnahme bildet die einfache säurekatalysierte Umwandlung der Addukte aus Vinylsulfid-Anionen und Aldehyden in  $\alpha$ -thiolierte Ketone **92** [Gl. (29)].<sup>[46a, 47a]</sup> Eine Möglichkeit zur Chinonanellierung im Eintopfverfahren bietet die *ortho*-Lithiierung der Benzamide **93** und die anschließende Deprotonierung des intermediär gebildeten Vinylsulfids **94** [Gl. (30)].<sup>[106]</sup>



Bei der Addition  $\alpha$ -heterosubstituierter 1-Alkenyllithium-Reagentien an chirale Aldehyde oder Ketone entsteht ein weiteres Chiralitätszentrum, so daß zwei diastereomere Produkte gebildet werden können. Von besonderem Interesse sind Umsetzungen, die mit hoher Diastereoselektivität verlaufen und von enantiomerenreinen Carbonylverbindungen ausgehen („substrate-induced stereoselectivity“<sup>[116]</sup>). Es überrascht nicht, daß hohe Diastereoselektivitäten bei derartigen Reaktionen nur mit cyclischen Ketonen erreicht wurden; repräsentative Beispiele hierfür finden sich in Tabelle 1. Die Addition der Alkenyllithium-Verbindungen verläuft normalerweise genauso wie die anderer Nucleophile an das jeweilige Substrat.<sup>[117]</sup> So wird Östronmethylether von 1-Lithio-1-methoxyethen **7b** ausschließlich von der  $\alpha$ -Seite her angegriffen<sup>[106]</sup> – ein für 17-Oxosteroide typisches Verhalten bei der nucleophilen Addition.<sup>[118]</sup> Die Umsetzung polarer Organo-



metallverbindungen mit  $\alpha$ -Alkoxyaldehyden oder -ketonen, deren Carbonylgruppe nicht in einen Ring integriert ist, verläuft mehr oder weniger stereoselektiv im Sinn einer „Chelat-Kontrolle“<sup>[119]</sup> zu den Alkoholen **95** (Schema 2).<sup>[117]</sup>

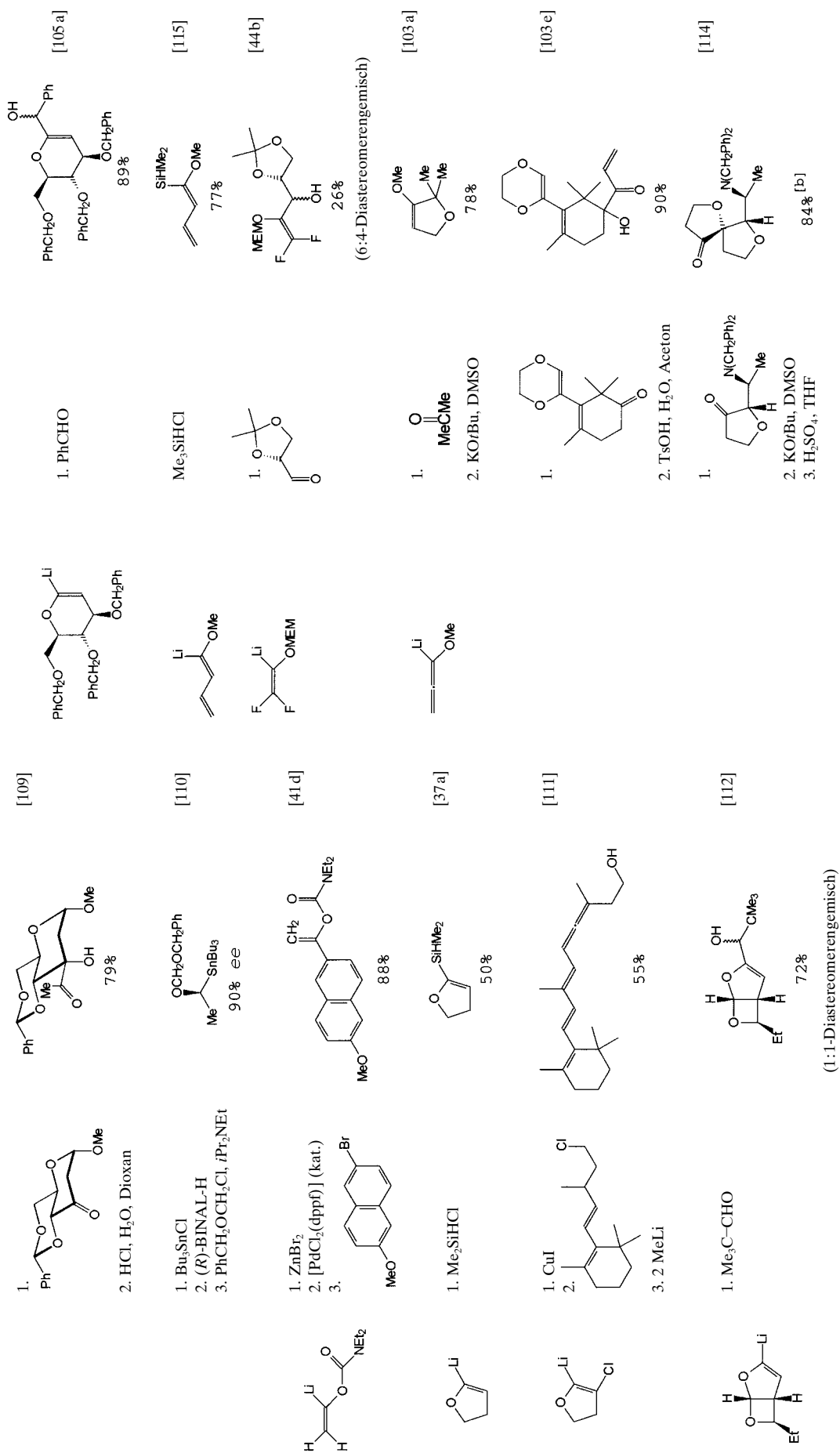


Schema 2. Stereochemischer Verlauf der Addition von polaren Organometallverbindungen  $R''M$  an  $\alpha$ -Alkoxyaldehyde und -ketone (G = Schutzgruppe). Produkt der Chelat-Kontrolle (links) und der Nicht-Chelat-Kontrolle (rechts).

Dieses Ergebnis läßt sich mit dem cyclischen Modell von Cram<sup>[120]</sup> erklären. Die zu den diastereomeren Carbinolen **96** führende „Nicht-Chelat-Kontrolle“<sup>[119]</sup> gelegentlich auch als Felkin-Anh-Selektivität bezeichnet,<sup>[121]</sup> ist mit der Addition lithiumorganischer Verbindungen an  $\alpha$ -Alkoxyaldehyde nur schwer zu erreichen.<sup>[117]</sup> So verlaufen die Reaktionen von Alkenyllithium-Verbindungen mit chiralen Aldehyden – trotz großer Fortschritte auf dem Gebiet der acyclischen Stereoselektion<sup>[122]</sup> – noch immer nicht ausreichend diastereoselektiv;<sup>[123]</sup> auch hierfür finden sich Beispiele in Tabelle 1.

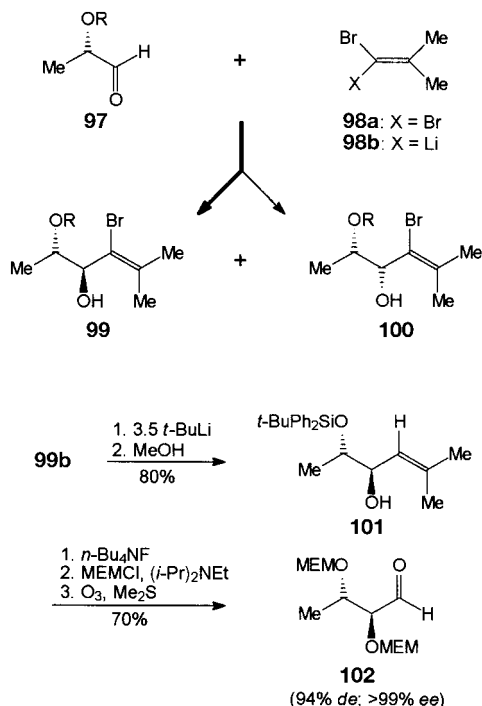
456

*Angew. Chem.* **1998**, *110*, 444–465



[a] Durch Zinn/Lithium-Austausch synthetisiert. [b] Diastereomerenverhältnis 93:7.

Seit einiger Zeit verwenden wir  $\alpha$ -bromsubstituierte 1-Alkenyllithium-Reagentien als nucleophile Acylierungsmittel, die stereoselektive Additionen des Formyl-, Formiat- und Acyl-d<sup>1</sup>-Synthons ( $^-CHO$ ,  $^-COOH$  bzw.  $^-COR$ ) an Aldehyde und Imine ermöglichen.<sup>[72, 73, 124–130]</sup> Setzt man das achirale, durch Brom/Lithium-Austausch aus dem Dibromalken **98a** erzeugte 1-Brom-1-lithio-2-methyl-1-propen **98b** mit dem MEM-geschützten, enantiomerenreinen (*S*)-Lactaldehyd **97a** um, so erwartet man die Bildung des *syn*-Alkohols **100a**, da die  $\alpha$ -ständige MEM-Ethergruppe geradezu prädestiniert zu sein scheint, die Addition des Nucleophils im Sinn der Chelat-Kontrolle zu lenken (Schema 3).<sup>[132]</sup> Überraschend entsteht



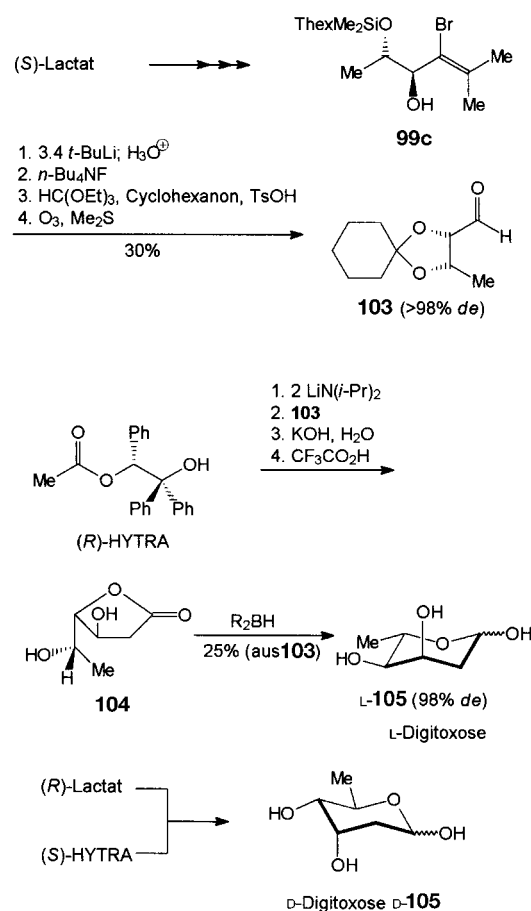
	R	99 : 100	99+100
97, 99, 100 a	MEM	92 : 8	92%
b	<i>t</i> -BuPh <sub>2</sub> Si	>97 : 3	84%
c	ThexMe <sub>2</sub> Si	95 : 5	93%

Schema 3. Diastereoselektive Einführung des Formyl-d<sup>1</sup>-Synthons  $^-CHO$  in Lactaldehyd **97** durch Umsetzung mit dem Lithioalken **98b**. MEM = MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, Thex = Me<sub>2</sub>CH–CMe<sub>2</sub>.

jedoch als Resultat einer Felkin-Anh-Selektivität bevorzugt das *anti*-Carbinol **99a** (*anti:syn* = 92:8). Ersetzt man die MEM-Gruppe durch Silylsubstituenten (**97b, c**), so ist die Selektivität zugunsten der nichtchelatkontrollierten Produkte (**99b, c**) noch höher.<sup>[124, 126]</sup> Um zu zeigen, daß das Carbenoid **98b** als Äquivalent eines Formyl-d<sup>1</sup>-Synthons dienen kann, wurde der Silylether **99b** (95% *de*) durch erneuten Brom/Lithium-Austausch und Protonierung in das Alken **101** überführt. Durch anschließende Desilylierung zum Diol, Schutz beider Hydroxygruppen als MEM-Ether und Ozonolyse entsteht der  $\alpha,\beta$ -Dialkoxyaldehyd **102** mit einem Diastereomerenüberschuß von 94%. Da von enantiomerenreinem Lactaldehyd ausgegangen wurde und im Verlauf der Sequenz

keine Racemisierung auftritt, beträgt der Enantiomerenüberschuß > 99%.<sup>[126]</sup>

Das durch stereoselektive Reaktion der Alkenyllithium-Verbindung **98b** in 90% *de* zugängliche Alken **99c** dient als Edukt der in Schema 4 wiedergegebenen Synthese von

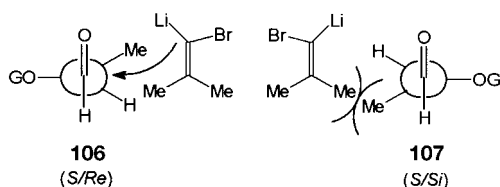


Schema 4. Synthese von L- und D-Digitoxose.

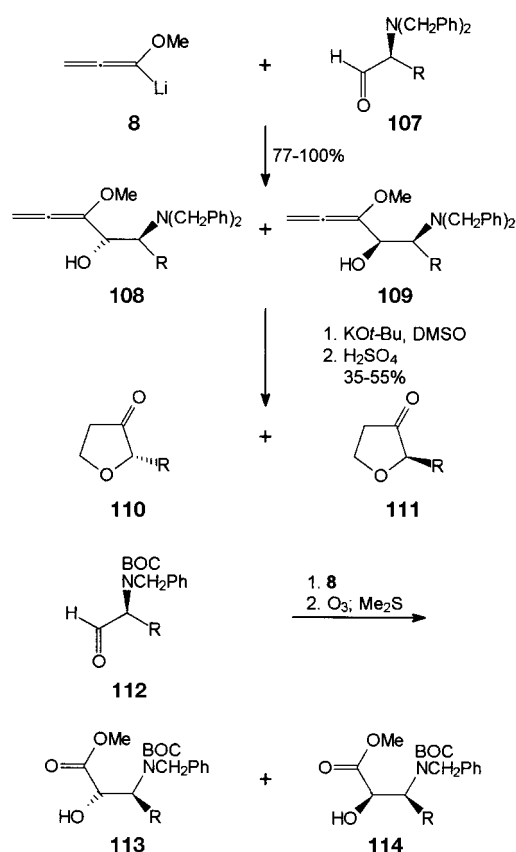
Digitoxose **105**.<sup>[127]</sup> Da dieses Kohlenhydrat in verschiedenen Organismen in beiden enantiomeren Formen vorkommt, wurde eine Synthese konzipiert, mit der sich D- und L-Digitoxose herstellen lassen. Zunächst wurde das Bromalken **99c** durch Dehalogenierung, Schutzgruppenumwandlung und Ozonolyse in den Aldehyd **103** überführt, der nach destillativer Reinigung mit > 98% *de* erhalten wurde. Die Verlängerung des Kohlenstoffgerüsts durch Einführung einer Acetatgruppe gelingt mit (*R*)-HYTRA.<sup>[131]</sup> Nach Abtrennung des Nebendiastereomers wird das Lacton **104** zu L-Digitoxose L-105 umgesetzt. Da sowohl (*R*)-Lactat *ent*-**97c** als auch (*S*)-HYTRA leicht zugänglich sind, kann D-Digitoxose D-105 analog über die enantiomere Sequenz synthetisiert werden.

Die ausgesprochen starke Tendenz von 1-Brom-1-lithio-1-alkenen, im Sinn einer Nicht-Chelat-Kontrolle zu reagieren, die in auffälligem Gegensatz zur geringen Diastereoselektivität  $\alpha$ -unsubstituierter 1-Lithioalkene steht, könnte auf die strukturellen Besonderheiten des Carbenoids zurückzuführen sein. Berücksichtigt man den hohen p-Charakter der Kohlenstoff-Halogen-Bindung und den damit verbundenen kleinen X–C=C-Winkel, so könnte das Felkin-Anh-Modell für den

Übergangszustand (**106**) eine Erklärung für die bevorzugte *ul*-Topizität<sup>[133]</sup> (d. h. *Re*-Seitenangriff des Carbenoids **98b** an (*S*)-**97**) liefern: Es scheint plausibel, daß die alternative reaktive Konformation **107** wegen der sterischen Hinderung zwischen der Methylgruppe am Chiralitätszentrum des Aldehyds und dem Alken ungünstiger ist.<sup>[126]</sup>



Ein ähnliches stereochemisches Verhalten gegenüber chiralen Aldehyden zeigt das lithiierte Methoxyallen **8**, das mit *N,N*-dibenzylierten  $\alpha$ -Aminoaldehyden **107** ebenfalls im Sinn einer Nicht-Chelat-Kontrolle bevorzugt zu *anti*-Carbinolen **108** reagiert (Schema 5). Die Diastereomerenverhältnisse

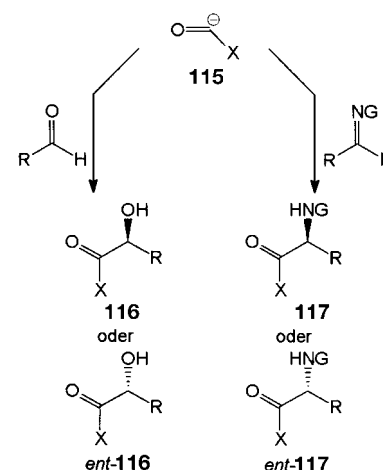


Schema 5. Addition von lithiiertem Methoxyallen **8** an *N*-geschützte  $\alpha$ -Aminoaldehyde **107**. R = Me, PhCH<sub>2</sub>, Me<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>.

**108:109** betragen für diese Reaktionen 80:20 bis 95:5. Durch Umsetzung mit Kalium-*tert*-butoxid und anschließende saure Hydrolyse können die Allene **108/109** in Furanone **110/111** überführt werden.<sup>[103d, 134]</sup> Dagegen entstehen durch Ozono-

lyse der Addukte von **8** an die Aldehyde **112** (Diastereomerenverhältnisse 74:26 bis 85:15) die *N*-geschützten  $\beta$ -Amino- $\alpha$ -hydroxycarbonsäureester **113/114**.<sup>[135]</sup> Auch die nichtchelatkontrollierte Addition des metallierten Allens **8** kann mit dem Felkin-Anh-Modell erklärt werden.

Die enantioselektive Einführung der Synthone **115** mit umgepolter Carbonylreaktivität (*d*<sup>1</sup>-Reaktivität<sup>[4]</sup>) in *achirale* Aldehyde und Imine war lange Zeit ein ungelöstes Problem bei asymmetrischen Synthesen. Dies ist in Anbetracht der Vielzahl  $\alpha$ -heterosubstituierter Carbanionen<sup>[136]</sup> erstaunlich, die als Äquivalente der genannten Synthone dienen und außerordentlich wichtige Reagentien zur C-C-Verknüpfung geworden sind, wobei mit Aldehyden und Iminen allerdings stets racemische Produkte entstehen. Enantiomerenreine Acyloine und  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren (**116** bzw. *ent*-**116**) sowie  $\alpha$ -Aminosäuren und  $\alpha$ -Aminoaldehyde (**117** bzw. *ent*-**117**) könnten entweder mit chiralen *d*<sup>1</sup>-Reagentien oder durch die Kombination achiraler Derivate mit chiralen Additiven erhalten werden (Schema 6). Mit dem zweiten Konzept, der



Schema 6. Synthese enantiomerenreiner  $\alpha$ -Hydroxy- und  $\alpha$ -Aminocarbonylverbindungen durch Addition chiraler *d*<sup>1</sup>-Synthone **115** an Aldehyde und Imine. X = H, OH; G = Schutzgruppe.

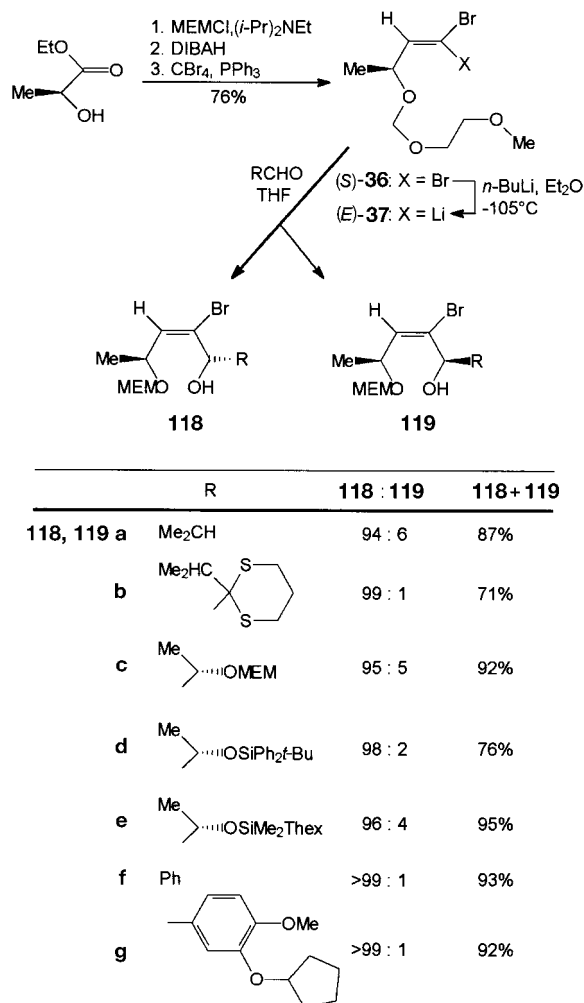
Addition nucleophiler Acylierungsmittel in Gegenwart chiraler Liganden, werden meist nur geringe Enantioselektivitäten erzielt.<sup>[137]</sup> Aber auch  $\alpha$ -heterosubstituierte Carbanionen mit kovalent gebundenen chiralen Hilfsgruppen wurden selten eingesetzt;<sup>[138, 139]</sup> manchmal ist die chirale Information schwer einzuführen und wird bei der Freisetzung der Zielmoleküle zerstört, in anderen Fällen ist die Stereoselektivität gering.<sup>[140]</sup> Wesentlich erfolgreicher sind Ansätze, die nicht auf der direkten Addition chiraler Synthone an Aldehyde beruhen, sondern „auf Umwegen“ zu nichtracemischen  $\alpha$ -Hydroxy-<sup>[141]</sup> und  $\alpha$ -Aminocarbonylverbindungen<sup>[142]</sup> gelangen.

Bei der Suche nach Alkenyllithium-Reagentien, die als Äquivalente chiraler *d*<sup>1</sup>-Synthone dienen und enantioselektiv in Aldehyde und Imine eingeführt werden können, verfolgten wir das Konzept der kovalent gebundenen Hilfsgruppe. Dabei sollte die chirale Information in der Allylposition des Vinylanions lokalisiert sein und über eine das Lithiumatom chelatisierende Alkoxygruppe vermittelt werden. Diese



Strukturmerkmale weisen die aus (*R*)- und (*S*)-Milchsäureestern zugänglichen enantiomeren 1-Brom-1-lithio-1-alkene (*S*)- bzw. (*R*)-**37** auf. Die Addition an Aldehyde oder Imine kann nur dann stereoselektiv verlaufen, wenn sich das Lithiumatom in *Z*-Position zur chelatisierenden Alkoxygruppe befindet. Diese „conditio sine qua non“ wird durch den in Abschnitt 2.2 beschriebenen selektiven Brom/Lithium-Austausch zu (*E*)-**37** erfüllt.

Das Dibromalken (*S*)-**36** ist im 150-g-Maßstab aus (*S*)-Ethyllactat durch Einführen der MEM-Schutzgruppe, Reduktion zum O-geschützten Lactaldehyd<sup>[143]</sup> und Carbonylolefinierung zugänglich (Schema 7).<sup>[90]</sup> Analog dient (*R*)-Isobutyl-

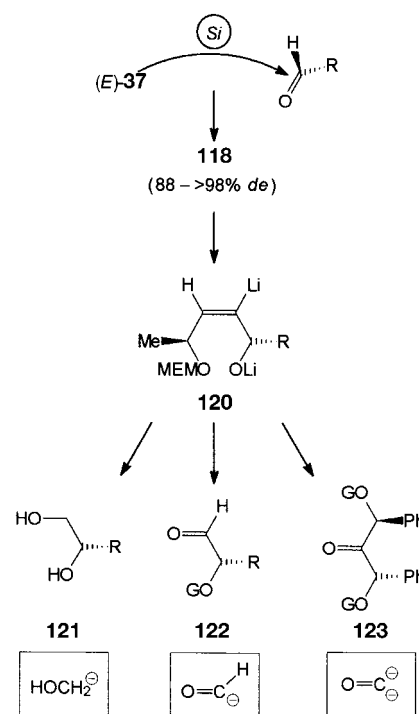


Schema 7. Erzeugung und stereoselektive Addition des Lithioalkens (*E*)-**37** an Aldehyde.

lactat als Edukt für die zum Enantiomer führende Sequenz. Das aus (*S*)-**36** bei  $-105^{\circ}\text{C}$  in Diethylether erzeugte Alkenyllithium-Reagens (*E*)-**37** addiert nach Zugabe von Tetrahydrofuran diastereoselektiv an aliphatische und aromatische Aldehyde. In allen Fällen greift das *S*-konfigurierte Lithioalken **37** den Aldehyd bevorzugt von der *Re*-Seite an (*ul*-Topizität), so daß überwiegend oder ausschließlich das Diastereomer **118** resultiert. Die Umsetzung mit chiralen (*S*)-Aldehyden führt in der Kombination mit **37** zu „matched pairs“.<sup>[144]</sup> Die Tendenz der Aldehyde, mit 1-Brom-1-lithioal-

kenen unter Nicht-Chelat-Kontrolle zu reagieren („substrate-induced“) und die *ul*-Topizität, die das Reagenz (**(E)-37** zeigt („reagent-induced“) verstärken sich gegenseitig, so daß die Carbinole **118c–e** mit 90–96 % Diastereomerenüberschuß entstehen. Während die Umsetzungen von (*E*)-**37** mit hoher Stereoselektivität verlaufen, wird bei den Reaktionen analoger Alkenyllithium-Verbindungen (H, Ph, SO<sub>2</sub>Ph statt Br in (*E*)-**37**) in sehr viel geringerem Maß zwischen den enantiotopen Seiten eines Aldehyds differenziert. Nur beim lithiierten Thioether (SMe statt Br in (*E*)-**37**)<sup>[46c]</sup> ist die Diastereoselektivität ähnlich hoch.<sup>[145]</sup> Berücksichtigt man die Bedeutung des äußeren Sauerstoffatoms der MEM-Ethergruppe für die Chelatisierung des Lithiumatoms, so ist es nicht überraschend, daß das Bromlithioalken (*E*)-**40** mit kürzerer Etherschutzgruppe bei der Umsetzung mit Benzaldehyd nur ein 6:1-Diastereomeregemisch ergibt.

Aus den mit 88 bis > 98 % *de* erhältlichen Bromalkenen **118** entstehen durch erneuten Halogen/Lithium-Austausch in Tetrahydrofuran die Dilithiumverbindungen **120** (Schema 8).

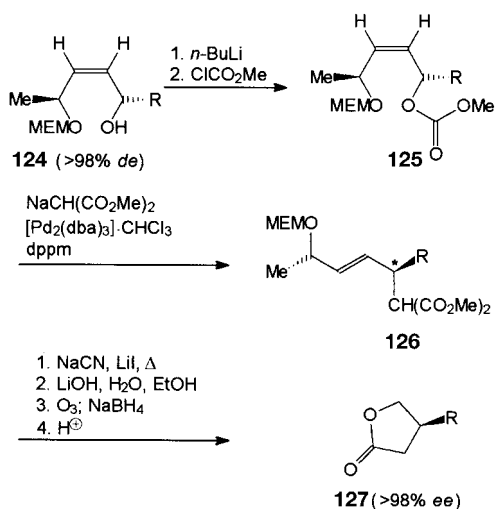


Schema 8. Synthese von 1,2-Diolen **121**, O-geschützten  $\alpha$ -Hydroxyaldehyden **122** und  $\alpha,\alpha'$ -Dialkoxyketonen **123** durch stereoselektiven Angriff des Lithioalkens (*E*)-**37** auf die *Si*-Seite von Aldehyden.

Dabei bleibt die Doppelbindungskonfiguration vollständig erhalten, wie durch die Protonierung zu (Z)-Alkenen<sup>[146]</sup> bewiesen ist. Je nach den Aufarbeitungsbedingungen der anschließenden Ozonolyse können (S)-Diole **121** oder – nach Einführung einer Schutzgruppe auf der Stufe des Alkens – O-geschützte (S)- $\alpha$ -Hydroxyaldehyde **122** erhalten werden. Setzt man die Dilithiumverbindung **120** (R = Ph) statt mit einer protischen Verbindung mit Benzaldehyd um, so werden über eine analoge Sequenz C<sub>2</sub>-symmetrische Ketone **123** gebildet.<sup>[128]</sup> Der Enantiomerenüberschuß der Produkte **121**, **122** und **123**, unter deren Strukturformeln in Schema 8 jeweils

das stereoselektiv eingeführte Synthon wiedergegeben ist, entspricht dem Diastereomerenüberschuß des eingesetzten Monobromalkens **118**.

Die durch Protonierung von **120** mit >98% *de* und einer optischen Reinheit von 99% *ee* erhältlichen arylsubstituierten Allylalkohole **124a, b** können für einen effizienten Palladium-katalysierten Chiralitätstransfer genutzt werden (Schema 9).<sup>[130]</sup> Dazu wird zunächst die freie Hydroxygruppe der –



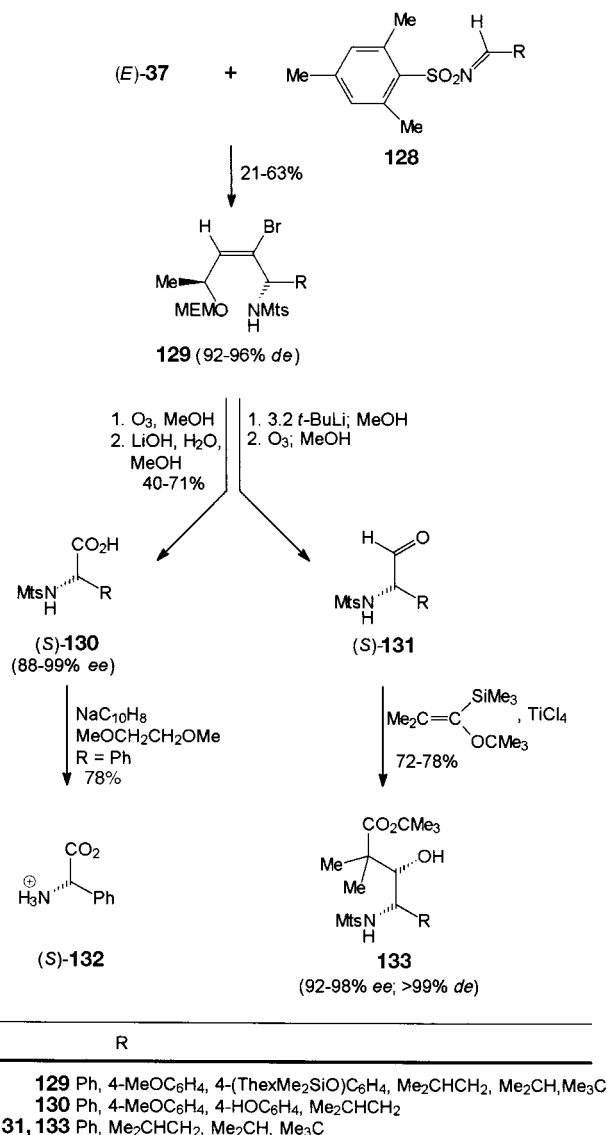
R	Ausb. <b>127</b>
<b>124–127 a</b> Ph	54% (aus <b>118f</b> )
<b>b</b>	32% (aus <b>118g</b> )

Schema 9. Synthese chiraler Lactone **127** aus Allylalkoholen **124** durch Palladium-katalysierten Chiralitätstransfer.

was sich im folgenden als essentiell erweist – als reine (*Z*)-Isomere vorliegenden Alkene durch Überführen in die Carbonate **125** in eine Abgangsgruppe umgewandelt. Die anschließende Umsetzung mit Natriodimethylmalonat in Gegenwart von 4–5 Mol-% des Dibenzylidenacetonepalladiumkomplexes  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$  und Bis(diphenylphosphino)methan (dppm) ergab die Alkene **126** jeweils als Einzelisomer. Dieser Reaktionsverlauf ist hinsichtlich seiner Stereo- und Regiochemie ungewöhnlich. Während Palladium-katalysierte Allylsubstitutionen normalerweise infolge zweifacher Inversion unter Gesamtretention ablaufen,<sup>[147]</sup> entspricht das stereochemische Ergebnis der Umsetzung von **125** zu **126** einer Inversion an  $^*\text{C}$ , verbunden mit einer Rotation um die C-C-Doppelbindung. Dies läßt sich mit den folgenden Annahmen erklären: Die Carbonatgruppe wird durch das Metall unter Bildung eines Palladium- $\pi$ -Komplexes verdrängt und fragmentiert dabei zu Natriummethoxid und  $\text{CO}_2$ . Anschließend erfolgt Rotation unter  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Umwandlung<sup>[148]</sup> und schließlich die Verdrängung des Palladiums durch das Nucleophil Malonat unter erneuter Inversion. Ungewöhnlich ist auch der völlig regioselektive Austausch von Carbonat gegen Malonat, ohne daß eine Allylverschie-

bung stattfindet, obwohl diese zur Konjugation der Doppelbindung mit dem Arylsubstituenten führen würde. Modellstudien<sup>[149]</sup> lassen darauf schließen, daß der Grund hierfür die MEM-Ethergruppe ist, die möglicherweise das Palladium chelatisiert. Aus den Alkenen **126** können durch Decarboxylierung und Ozonolyse die Lactone **127** mit >98% *ee* erhalten werden (Schema 9); das Derivat **127b** ist Zwischenprodukt einer Synthese des Antidepressivums (*R*)-Risperidon.

An Mesitylsulfonylimine **128**, die aus den entsprechenden Aldehyden  $\text{RCHO}$  erhalten werden,<sup>[150]</sup> addiert das (*S*)-konfigurierte Lithioalken (*E*)-**37** diastereoselektiv unter bevorzugtem Angriff der *Re*-Seite zu den Bromalkenen **129** (Schema 10). Die Ozonolyse der Doppelbindung in Methanol

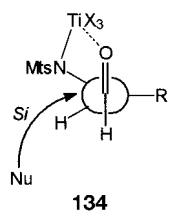


Schema 10. Synthese N-geschützter  $\alpha$ -Aminosäuren (*S*)-**130** und  $\alpha$ -Aminoaldehyde (*S*)-**131** durch stereoselektive Addition des Lithioalkens (*E*)-**37** an Sulfonylimine **128** sowie diastereoselektive Mukaiyama-Aldolreaktion der Aminoaldehyde (*S*)-**131** zu **133**.

führt direkt zu den Methylestern,<sup>[151]</sup> die ohne Racemisierung zu  $\alpha$ -*N*-Mesitylsulfonyl(Mts)-Carbonsäuren (*S*)-**130** verseift werden. Die weitere Umsetzung zu Phenylglycin (*S*)-**132**

zeigt beispielhaft die Entfernung der Mesitylsulfonylschutzgruppe, bei der sich Natrium in Ammoniak oder Naphthalinnatrium<sup>[152]</sup> als optimale Reagentien für ein racemisierungsfreies Entschützen erwiesen.

Wie bei den Allylalkoholen **118** ist auch im Fall der N-geschützten Allylamine **129** der Ersatz des Bromatoms durch ein Wasserstoffatom via Brom/Lithium-Austausch und Protonierung möglich. Die anschließende Ozonolyse führt zu  $\alpha$ -(Sulfonylamino)aldehyden (*S*)-**131**, die trotz der erwarteten labilen Konfiguration isoliert und weiter umgesetzt werden können. Das Synthesepotential dieser Verbindungen wird am Beispiel ihrer Verwendung als Substrate in Mukaiyama-Aldolreaktionen<sup>[153]</sup> mit dem Silylketenacetal von Isobuttersäure-*tert*-butylester in Gegenwart von  $\text{TiCl}_4$  deutlich. Diese Addition verläuft mit sehr hoher Diastereoselektivität im Sinn einer Chelat-Kontrolle und ergibt die diastereomerenreinen Alkohole **133** mit *ee*-Werten von 92–98 %. Der ausschließliche Angriff des Silylketenacetals auf die *Si*-Seite des N-geschützten Aminoaldehyds wird durch das Übergangszustandsmodell **134** plausibel. Die effiziente Chelat-Kontrolle der bei Aminen bisher selten verwendeten Mts-Schutzgruppe<sup>[154]</sup> könnte auch bei anderen Substraten nützlich sein.



Während eine Vielzahl von enantioselektiven  $\alpha$ -Aminosäuresynthesen bekannt ist<sup>[142]</sup> und auch einige Möglichkeiten zur Gewinnung N-geschützter  $\alpha$ -Aminoaldehyde<sup>[155]</sup> eröffnet wurden, ist der direkte Zugang durch Addition chiraler maskierter Formyl- oder Formiat-d<sup>1</sup>-Synthone ( $^-\text{CHO}$  bzw.  $^-\text{COOH}$ ) an Imine bisher noch nicht untersucht worden. Ausgehend vom Dibromalken **36** oder seinem Enantiomer, die ihrerseits aus den enantiomeren Milchsäureestern erhältlich sind, würde dieses Konzept die Zielmoleküle in der (*R*)- bzw. (*S*)-Konfiguration liefern. Für Synthesezwecke dürften die N-geschützten  $\alpha$ -Aminoaldehyde **131** von noch größerer Bedeutung sein als die Aminosäuren selbst.

## 4. Ausblick

Die exotisch anmutenden, zunächst nur als kurzlebige Intermediate der  $\alpha$ -Eliminierung postulierten Alkenyllithium-Verbindungen mit elektronegativen Heteroatomsubstituenten in der  $\alpha$ -Position haben sich zu nützlichen Reagentien entwickelt, die problemlos in Lösung erzeugt und umgesetzt werden können und deren chemisches Verhalten dank der Ergebnisse neuerer Strukturuntersuchungen inzwischen gut zu verstehen ist. Wegen ihrer Ambiphilie reagieren sie mit Nucleophilen und – weitaus häufiger – mit Elektrophilen unter C-C-Verknüpfung. Ferner eignen sie sich aufgrund der heterosubstituierten C-C-Doppelbindung zur Umpolung der Carbonylreaktivität. Ihre Verwendungsmöglichkeiten in asymmetrischen Synthesen wurden bereits aufgezeigt, dennoch sind auf diesem Gebiet zweifellos weitere Entwicklungen zu erwarten. Im Hinblick auf die Carbanionreaktionen der  $\alpha$ -heterosubstituierten Alkenyllithium-Reagentien dürften sich bei der Steuerung von nucleophilen Additionen durch

chirale Komplexbildner und Liganden hin zu einem enantioselektiven Verlauf wesentliche Fortschritte ergeben.

*Mein Dank gilt dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung unserer Arbeiten. Die BASF AG war uns durch großzügige Chemikalienspenden behilflich. Die hier vorgestellten eigenen Untersuchungen sind das Ergebnis der engagierten Mitarbeit von Dr. Hellmut Mahler, Dr. Kersten Opdenbusch, Dipl.-Chem. Claudia Unger, Jörg Moritz und Jaykumar Rahematpura, denen ich herzlich danken möchte.*

Eingegangen am 6. Juni 1997 [A 233]

- [1] G. Köbrich, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 15–27; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 41–52; *ibid.* **1972**, 84, 557–570 bzw. **1972**, 11, 473–485.
- [2] A. Maercker, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1072–1074; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1023–1025.
- [3] C. Lambert, P. von R. Schleyer, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E. 19d, S. 15–19.
- [4] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239–258; T. A. Hase, *Unpoled Synthons*, Wiley, New York, **1987**.
- [5] G. Köbrich, F. Ansari, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2011–2020.
- [6] M. Topolski, M. Duraisamy, J. Rachon, J. Gawronski, K. Gawronski, V. Goedken, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 546–555.
- [7] P. J. Stang, *Methoden Org. Chem. (Houben Weyl)*, 4th ed. 1952–, Vol. E. 19b, S. 85–135.
- [8] M. Regitz, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 691–693; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 674–676; A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361–363; A. J. Arduengo III, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *ibid.* **1992**, 114, 5530–5534; D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1119–1122; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1021–1023; M. Regitz, *ibid.* **1996**, 108, 791–794 bzw. **1996**, 35, 725–728.
- [9] P. von R. Schleyer, T. Clark, A. J. Kos, G. W. Spitznagel, C. Rohde, D. Arad, K. N. Houk, N. G. Rondan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6467–6475.
- [10] D. Seebach, H. Siegel, J. Gabriel, R. Hässig, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 2046–2053; D. Seebach, R. Hässig, J. Gabriel, *ibid.* **1983**, 66, 308–337.
- [11] Das scheinbare Paradoxon, daß das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom in Vinylanionen eine positive Partialladung trägt, erklärt sich nach ab-initio-Rechnungen dadurch, daß sich beim Übergang vom Ethen zum Vinylanion zwar die  $\sigma$ -Elektronendichte am anionischen C-Atom erhöht, die  $\pi$ -Elektronendichte am selben Kohlenstoffatom aber stark abnimmt: J. E. Williams, Jr., A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2634–2644; vgl. auch: Lit.<sup>[10]</sup>.
- [12] G. Boche, M. Marsch, A. Müller, K. Harms, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1081–1082; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1032–1033.
- [13] T. Clark, P. von R. Schleyer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 883–884; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4963–4966; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7747–7748; vgl. auch: Lit.<sup>[9]</sup>.
- [14] Eine Kristallstrukturanalyse von 2-Lithiobenzofuran-tmeda zeigt dagegen deutlich eine Wechselwirkung zwischen Lithium- und Sauerstoffatom: S. Harder, J. Boersma, L. Brandsma, J. A. Kanter, W. Bauer, R. Pi, P. von R. Schleyer, H. Schöllhorn, U. Thewalt, *Organometallics* **1989**, 8, 1688–1696.
- [15] G. Boche, K. Harms, M. Marsch, A. Müller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1393–1394.
- [16] K. Sorger, W. Bauer, P. von R. Schleyer, D. Stalke, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1766–1768; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1594–1596.
- [17] C. Lambert, P. von R. Schleyer, E. U. Würthwein, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6377–6389.
- [18] P. Caramella, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 819–822; vgl. auch: Y. Apeloig, P. von R. Schleyer, J. S. Binkley, J. A. Pople, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **1976**, 98, 4332–4334; W. D. Laidig, H. F. Schaefer III, *ibid.* **1979**, 101, 7184–7188; S. Nagase, K. Morokuma, *ibid.* **1978**, 100, 1666–1672; S. I. Miller, W. G. Lee, *ibid.* **1959**, 81, 6313–6319.
- [19] D. Y. Curtin, J. W. Crump, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1922–1926; D. Y. Curtin, W. J. Koehl, Jr., *ibid.* **1962**, 84, 1967–1973; D. Seyferth, L. G. Vaughan, *J. Organomet. Chem.* **1963**, 1, 201–204; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 883–890; R. W. M. ten Hoedt, G. van Koten, J. G. Noltes, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 161, C13–16; *ibid.* **1979**, 170, 131–149; H. M. Walborsky, R. B. Banks, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1980**, 89, 849–868, zit. Lit.; R. Knorr, E. Lattke, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3969–3972; E. Lattke, R. Knorr, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 1600–1609; R. Knorr, E. Lattke, *ibid.* **1981**, 114, 2116–2131; R. Knorr, E. Lattke, E. Rapp, *ibid.* **1981**, 114, 1581–1591; R. Knorr, E. Lattke, F. Ruf, H.-U. Reißig, *ibid.* **1981**, 114, 1592–1599.
- [20] Übersicht über Anwendungen von Halogen-Lithium-Carbenoiden in der Synthese: H. Siegel, *Top. Curr. Chem.* **1982**, 106, 55–78.
- [21] J. Hartmann, M. Stähle, M. Schlosser, *Synthesis* **1974**, 888–889; J. A. Soderquist, A. Hassner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1577–1583.
- [22] R. Knorr, T. von Roman, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 349–350; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 366–368.
- [23] R. R. Schmidt, H. Speer, B. Schmid, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4277–4280.
- [24] M. Braun, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed. 1952–*, Vol. E19d, S. 278–368.
- [25] L. Brandsma, H. D. Verkruijsse, *Preparative Polar Organometallic Chemistry 1*, Springer, Berlin, **1987**, S. 3–23.
- [26] Der polarographisch bestimmte  $pK_s$ -Wert von Ethen beträgt 36, der des Allylprotons in Propen dagegen nur 32; vgl.: K. P. Butin, I. P. Beletskaya, A. N. Kashin, O. A. Reutov, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 10, 197–210; vgl. auch: H. F. Ebel, *Die Acidität der CH-Säuren*, Thieme, Stuttgart, **1969**, S. 72.
- [27] U. Schöllkopf, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) 4th ed. 1952–*, Vol. 13/1, S. 87–253.
- [28] J.-F. Normant, J. P. Foulon, D. Masure, R. Sauvêtre, J. Villieras, *Synthesis* **1975**, 122–125; C. Chuit, R. Sauvêtre, D. Masure, M. Baudry, J.-F. Normant, J. Villieras, *J. Chem. Res. (S)* **1977**, 104; *J. Chem. Res. (M)* **1977**, 1147–1155; R. Sauvêtre, D. Masure, C. Chuit, J.-F. Normant, *Synthesis* **1978**, 128–130.
- [29] a) J. L. Hahnfeld, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 773–776; vgl. auch: P. Tarrant, R. W. Whitfield, Jr., R. H. Summerville, *J. Fluorine Chem.* **1971/72**, 1, 31–40; b) A. Pelter, J. Kvicala, D. E. Parry, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2681–2682; c) K. H. Dötz, J. Glänzer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1036–1037; d) J. Burdon, P. L. Coe, I. B. Haslock, R. L. Powell, *Chem. Commun.* **1996**, 49–50.
- [30] H. Fienemann, G. Köbrich, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 2797–2803; vgl. auch: G. Köbrich, B. Kolb, A. Mannschreck, R. A. Misra, *ibid.* **1973**, 106, 1601–1611.
- [31] a) U. Schöllkopf, P. Hänle, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 763, 208–210; b) I. Hoppe, U. Schöllkopf, *ibid.* **1980**, 1474–1476; c) U. Schöllkopf, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed. 1952–*, Vol. 13/1, S. 116; d) zur früher beschriebenen Metallierung von Alkylallenylethern vgl. Lit.<sup>[25, 103a]</sup>.
- [32] F. T. Oakes, J. F. Sebastian, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4959–4961.
- [33] J. E. Baldwin, G. A. Höfle, O. W. Lever, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7125–7127.
- [34] M. Shimano, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7727–7730.
- [35] a) L. Brandsma, H. Verkruijsse, *Preparative Polar Organometallic Chemistry 1*, Springer, Berlin, **1987**, Kap. 3; b) J. Hartmann, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 453–466; c) A. Deagostino, M. Mella, C. Prandi, P. Venturello, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2757–2760.
- [36] R. K. Boeckman, Jr., K. J. Bruza, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4187–4190; *Tetrahedron* **1981**, 37, 3997–4006.
- [37] a) E. Lukevics, V. Gevorgyan, Y. Goldberg, J. Popelis, M. Gavars, A. Gaukhman, M. Shimanska, *Heterocycles* **1984**, 22, 987–991; b) B. L. Groh, G. R. Magrum, T. J. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7568–7569; c) P. Kocienski, S. Wadman, K. Cooper, *ibid.* **1989**, 111, 2363–2365; d) M. Schlosser, B. Schaub, B. Spahic, G. Sleiter, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 2166–2170; e) B. Schaub, M. Schlosser, *ibid.* **1975**, 58, 556–564; f) M. Stocks, P. Kocienski, D. K. Donald, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1637–1640.
- [38] a) A. Lebourg, J. Delaunay, O. Riobé, *Synthesis* **1979**, 610–613; b) T. Cohen, M. Bhupathy, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4163–4164; c) A. Alexakis, J. Hanaizi, D. Jachiet, J.-F. Normant, L. Toupet, *ibid.* **1990**, 31, 1271–1274; d) S. V. Ley, R. Leslie, P. D. Tiffin, M. Woods, *ibid.* **1992**, 33, 4767–4770.
- [39] R. W. Saylor, J. F. Sebastian, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 579–584.
- [40] a) M. Fétizon, I. Hanna, J. Rens, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3453–3456; b) M. Fétizon, P. Goulaouic, I. Hanna, *ibid.* **1985**, 26, 4925–4928; c) M. Fétizon, P. Goulaouic, I. Hanna, T. Prangé, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5672–5679; d) V. Blanchot, M. Fétizon, I. Hanna, *Synthesis* **1990**, 755–756; e) V. Blanchot-Courtois, I. Hanna, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8087–8090; f) N. Ruiz, M. D. Pujol, G. Guillaumet, G. Goudert, *ibid.* **1992**, 33, 2965–2968.
- [41] a) S. Sengupta, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5680–5683; b) P. Kocienski, N. J. Dixon, *Synlett* **1989**, 52–54; c) M. Tsukazaki, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 411–414; d) S. Superchi, N. Sotomayor, G. Miao, B. Joseph, V. Snieckus, *ibid.* **1996**, 37, 6057–6060.
- [42] a) K. Tanaka, T. Nakai, N. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4890–4810; b) J. Ichikawa, T. Sonoda, H. Kobayashi, *ibid.* **1989**, 30, 1641–1644; c) *ibid.* **1989**, 30, 5437–5438; d) J. Ichikawa, S. Hamada, T. Sonoda, H. Kobayashi, *ibid.* **1992**, 33, 337–340; e) J. Ichikawa, T. Minami, T. Sonoda, H. Kobayashi, *ibid.* **1992**, 33, 3779–3782; f) J. Ichikawa, C. Ikeura, T. Minami, *Synlett* **1992**, 739–740.
- [43] A. J. Bennett, J. M. Percy, M. H. Rock, *Synlett* **1992**, 483–484; J. Lee, M. Tsukazaki, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 415–418; P. J. Crowley, J. A. Howarth, W. M. Owton, J. M. Percy, K. Stansfield, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5975–5978; P. J. Crowley, J. M. Percy, K. Stansfield, *ibid.* **1996**, 37, 8233–8236.
- [44] a) J. M. Percy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3931–3932; b) S. T. Patel, J. M. Percy, R. D. Wilkes, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9201–9216; S. T. Patel, J. M. Percy, R. D. Wilkes, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 166–173.
- [45] K. Oshima, S. Shimoji, H. Takahashi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2694–2695.
- [46] a) M. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3695–3698; b) M. Braun, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 1495–1497; c) M. Braun, W. Hild, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 701–702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 723–724.
- [47] a) R. C. Cookson, P. J. Parsons, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 990; *ibid.* **1978**, 821–822; b) B. Harirchian, P. Magnus, *ibid.* **1977**, 522–523; c) J. P. Marino, L. C. Katterman, *ibid.* **1979**, 946–947; d) P. G. McDougal, Y.-I. Oh, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 139–142; e) T. Takeda, H. Furukawa, T. Fujiwara, *Chem. Lett.* **1982**, 593–596; f) T. Takeda, H. Furukawa, M. Fujimori, K. Suzuki, T. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 1863–1869; g) M. Iwao, T. Kuraishi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6213–6216.
- [48] D. Hoppe, L. Beckmann, R. Follmann, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 305–306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 303–304.
- [49] Y. Takahashi, H. Hagiwara, H. Uda, H. Kosugi, *Heterocycles* **1981**, 15, 225–229; Y. Takahashi, H. Kosugi, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 496–497; R. R. Schmidt, R. Betz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 420–421; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 430–431; N. C. Barua, R. R. Schmidt, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 2066–2068; *Tetrahedron* **1986**, 42, 4471–4474; A. Esswein, R. Betz, R. R. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 213–223; A. J. Pallenberg, J. D. White, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5591–5594.
- [50] R. R. Schmidt, B. Schmid, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3583–3584.
- [51] M. Schoufs, J. Meyer, P. Vermeer, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1977**, 96, 259–263.
- [52] D. C. Green, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 161–162; D. C. Green, R. W. Allen, *ibid.* **1978**, 832–833; D. C. Green, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1476–1479; E. Aharon-Shalom, J. Y. Becker, J. Bernstein, S. Bittner, S. Shaik, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2783–2786; S. Rajeswari, Y. A. Jackson, M. P. Cava, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1089–1090; J. Y. Becker, J. Bernstein, M. Dayan, L. Shahal, *ibid.* **1992**, 1048–1049; J.-M. Fabre, J. Garin, S. Uriel, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3983–3990; G. Cooke, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 2917–2923.
- [53] Vgl.: R. Muthukrishnan, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 13–20; Lit.<sup>[35b]</sup>.
- [54] R. H. Everhardus, R. Gräfin, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1978**, 97, 69–72; R. H. Everhardus, H. G. Eeuwhorst, L. Brandsma, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 801–802.

- [55] H. Okamura, Y. Mitsuhiro, M. Miura, H. Takei, *Chem. Lett.* **1978**, 517–520; G. H. Posner, P.-W. Tang, J. P. Mallamo, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3995–3998; G. H. Posner, T. P. Kogan, S. R. Haines, L. L. Frye, *ibid.* **1984**, 25, 2627–2630; R. A. Holton, H.-B. Kim, *ibid.* **1986**, 27, 2191–2194.
- [56] G. Solladié, G. Moine, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6097–6098; C. Alexandre, O. Belkadi, C. Maignan, *Synthesis* **1992**, 547–548.
- [57] I. Vlattas, L. Della Vecchia, A. O. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2008–2010.
- [58] J. J. Eisch, J. E. Galle, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3277–3279, 3279–3280; S. W. McCombie, B. B. Shankar, A. K. Ganguly, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6301–6304; S. W. McCombie, B. B. Shankar, A. K. Ganguly, A. Padwa, W. H. Bullock, A. D. Dyszlewski, *ibid.* **1987**, 28, 4127–4130; N. S. Simpkins, *ibid.* **1987**, 28, 989–992; T. Taguchi, G. Tomizawa, A. Kawara, M. Nakajima, Y. Kobayashi, *J. Fluorine Chem.* **1988**, 40, 171–182; C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6709–6712; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4709–4715; *ibid.* **1989**, 54, 1491–1499; M. Yamamoto, T. Takemori, S. Iwasa, S. Kohmoto, K. Yamada, *ibid.* **1989**, 54, 1757–1760; P. L. Ibáñez, C. Nájera, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2003–2006.
- [59] I. Erdelmeier, H.-J. Gais, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1125–1126; H.-J. Gais, H. Müller, J. Decker, R. Hainz, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 41, 7433–7436.
- [60] H. Kleijn, P. Vermeer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 302, 1–4.
- [61] M. Sevrin, J. N. Denis, A. Krief, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 550–551; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 526–527; H. J. Reich, W. W. Willis, Jr., P. D. Clark, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2775–2784; T. Kauffmann, H. Ahlers, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 1001–1008; S. L. Bender, M. R. Detty, M. W. Fichtner, N. S. Haley, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 237–240.
- [62] S. Raucher, G. A. Koolpe, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3794–3796.
- [63] Zur Metallierung von Tetraselenofullvalen siehe: S. Rajeswari, Y. A. Jackson, M. P. Cava, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1089–1090.
- [64] R. R. Schmidt, J. Talbiersky, P. Russegger, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4273–4276; R. R. Schmidt, J. Talbiersky, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 220–221; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 204–205.
- [65] U. Schöllkopf, D. Stafforst, R. Jentsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1167–1173.
- [66] A. I. Meyers, P. D. Edwards, T. R. Bailey, G. E. Jagdmann, Jr., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1019–1026.
- [67] F. M. Atta, R. Betz, B. Schmid, R. R. Schmidt, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 472–481.
- [68] G. Zweifel, W. Lewis, H. P. On, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5101–5102; R. F. Cunico, Y.-K. Han, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 162, 1–16; A. Pelter, J. Kvicala, D. E. Parry, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2681–2683.
- [69] H. Monti, P. Charles, *Synlett* **1995**, 193–194.
- [70] A. Oku, T. Harada, K. Hattori, Y. Nozaki, Y. Yamaura, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3089–3098.
- [71] a) T. Harada, T. Katsuhira, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5805–5807; b) D. Grandjean, P. Pale, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1155–1158; c) J. Barluenga, M. A. Rodríguez, P. J. Campos, G. Asensio, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5567–5568.
- [72] H. Mahler, M. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5145–5148.
- [73] H. Mahler, M. Braun, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1379–1395.
- [74] D. Seyferth, R. L. Lambert, Jr., *J. Organomet. Chem.* **1973**, 55, C53–57.
- [75] M. Braun, J. Rahematpura, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [76] C. Wiaux-Zamar, J. P. Dejonghe, L. Ghosez, J.-F. Normant, J. Villieras, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 417–418; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 371–372; G. Sauer, J. Heindl, H. Wachtel, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6425–6428.
- [77] a) C. N. Skold, *Synth. Commun.* **1976**, 6, 119–124; b) K. H. Dötz, W. Kuhn, U. Thewalt, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1126–1132.
- [78] A. Maercker, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E 19d, S. 448–566.
- [79] J. A. Soderquist, G. J.-H. Hsu, *Organometallics* **1982**, 1, 830–833; J. A. Soderquist, I. Rivera, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3919–3922; P. Kocienski, K. Jarowicki, S. Marczak, *Synthesis* **1991**, 1191–1200.
- [80] B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 867–877.
- [81] R. K. Boeckman, Jr., J. E. Starrett, Jr., D. G. Nickell, P. E. Sum, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5549–5559.
- [82] J. N. Denis, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3411–3414.
- [83] T. Cohen, R. B. Weisenfeld, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3601–3603.
- [84] Die „thiophile“ Addition von *n*-Butyl- oder Methylolithium an spezielle Thioetene führt ebenfalls zu  $\alpha$ -lithiierten Vinylsulfiden: E. Schaumann, W. Walter, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 3562–3573.
- [85] T. Kawase, S.-I. Fujino, M. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 545–548.
- [86] M. Braun, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E 19d, S. 171–278.
- [87] J. E. Baldwin, J. C. Bottaro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1121–1122.
- [88] P. Fritsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 319–323; W. P. Buttenberg, *ibid.* **1894**, 279, 324–337; H. Wiechell, *ibid.* **1894**, 279, 337–344.
- [89] A. A. Bothner-By, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3293–3296; D. Y. Curtin, E. W. Flynn, R. F. Nystrom, *ibid.* **1958**, 80, 4599–4601.
- [90] a) F. Ramirez, N. B. Desai, N. McKelvie, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1745–1747; b) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769–3772; c) H. J. Bestmann, H. Frey, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 2061–2071; d) M. C. McIntosh, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4823–4832; e) D. Grandjean, P. Pale, J. Chuche, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3529–3530; f) J. Villieras, P. Perriot, J.-F. Normant, *Synthesis* **1975**, 458–461; g) W. G. Salmond, M. C. Sobala, K. D. Maisto, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1237–1238; W. G. Salmond, *ibid.* **1977**, 1239–1240; h) A. Hosomi, M. Inaba, H. Sakurai, *ibid.* **1983**, 24, 4727–4728; i) L. F. Tietze, T. Neumann, M. Kajino, M. Pretor, *Synthesis* **1995**, 1003–1006; j) M. T. Reetz, T. J. Strack, J. Kanand, R. Goddard, *Chem. Commun.* **1996**, 733–734.
- [91] Die Erzeugung von 1-Propynyllithium aus 1-Chlor- oder 1-Brom-1-propen durch  $\alpha$ -Metallierung wird ähnlich eingeleitet: D. J. Nelson, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2059–2061; J. Suffert, D. Toussaint, *ibid.* **1995**, 60, 3550–3553.
- [92] G. Olah, A. Wu, *Synthesis* **1990**, 885–886; siehe auch: A. Kasatkin, R. J. Whitby, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4857–4860.
- [93] L. Duhamel, J. M. Poirier, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3585–3586.
- [94] G. Köbrich, H. Heinemann, W. Zündorf, *Tetrahedron* **1967**, 23, 565–584.
- [95] R. H. Fischer, M. Baumann, G. Köbrich, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1207–1208.
- [96] M. Baumann, G. Köbrich, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1217–1220.
- [97] G. Boche, F. Bosold, J. C. W. Lohrenz, A. Opel, P. Zulauf, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1873–1885.
- [98] P. Kocienski, C. Barber, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1933–1940.
- [99] M. Iyoda, H. Otani, M. Oda, Y. Kai, Y. Baba, N. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5371–5372.
- [100] C. G. Chavdarian, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3822–3823; R. K. Boeckman, Jr., K. J. Bruza, J. E. Baldwin, O. W. Lever, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 519–520; R. K. Boeckman, Jr., K. J. Bruza, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4781–4788.
- [101] E. Negishi, F.-T. Luo, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1560–1562; C. E. Russell, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 943–949.
- [102] A. B. Levy, S. J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2201–2204; A. B. Levy, S. J. Schwartz, N. Wilson, B. Christie, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 156, 123–132; vgl. auch: S. Birkinshaw, P. Kocienski, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6961–6964; Lit.<sup>[42b, f]</sup>.
- [103] a) S. Hoff, L. Brandsma, J. F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, 87, 916–924, 1179–1184; *ibid.* **1969**, 88, 609–619; b) J.-C. Clinet, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3987–3990; c) R. Zimmer, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 553–562; d) S. Hormuth, H.-U. Reißig, *Synlett* **1991**, 179–180; e) I. Hanna, T. Prangé, R. Zeghdoudi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7013–7016; f) S. Hormuth, W. Schade, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 2001–2006; g) P. Kocienski, R. Whitby, *Synthesis* **1991**, 1029–1038.
- [104] Übersichten über die Metallierung von Methoxyallen und Folgeaktionen: R. Zimmer, *Synthesis* **1993**, 165–178; R. Zimmer, F. A. Kahn, *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 92–94. Zur Erzeugung und Umsetzung von metallisiertem Diethylamino- und Alkylthioallen vgl. Lit.<sup>[35a]</sup>.
- [105] a) P. Lesimple, J.-M. Beau, G. Jaurand, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6201–6204; b) K. A. Parker, C. A. Coburn, P. D. Johnson, P. Aristoff, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5547–5550; c) R. Preuss, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 429–434; d) S. Maier, R. Preuss, R. R. Schmidt, *ibid.* **1990**, 483–489; e) H. C. Zhang, M. Brakta, G. D. Daves, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1571–1574; f) P. Kocienski, K. Jarowicki, S. Marczak, *Synthesis* **1991**, 1191–1200.

- [106] M. Iwao, T. Kuraishi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6213–6216.
- [107] J. E. Baldwin, O. W. Lever, Jr., N. R. Tzodikov, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2312–2314.
- [108] J. S. Brimacombe, A. M. Mather, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 269–272.
- [109] J. S. Brimacombe, R. Hanna, A. M. Mather, T. J. R. Weakley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 273–276.
- [110] R. S. Coleman, E. B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10889–10904; vgl. auch: J. M. Chong, S. B. Park, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2220–2222; P. C.-M. Chan, J. M. Chong, *ibid.* **1988**, 53, 5584–5586.
- [111] R. Ruzziconi, M. Schlosser, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 865–866; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 855–856.
- [112] S. L. Schreiber, J. A. Porco, Jr., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4721–4723.
- [113] P. Cox, M. F. Mahon, K. C. Molloy, S. Lister, T. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1993–1996.
- [114] A. B. Smith III, M. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1269–1272.
- [115] J. A. Soderquist, A. Hassner, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 541–543; vgl. auch: Lit.<sup>[54]</sup>; P. G. McDougal, J. G. Rico, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4817–4819.
- [116] G. Helmchen, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed. 1952–*, Vol. E 21a, S. 1–74.
- [117] Vgl.: R. M. Devant, H.-E. Radunz, *Methoden Org. Chem. (Houben Weyl) 4th ed. 1952–*, Vol. E 21b, S. 1151–1334.
- [118] Vgl.: G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer, Berlin, **1992**, Kap. 2; L. F. Fieser, M. Fieser, *Steroids*, Reinhold, New York, **1959**.
- [119] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 542–555; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556–569; *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462–468.
- [120] Übersichten: D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828–5835; D. J. Cram, D. R. Wilson, *ibid.* **1963**, 85, 1245–1249; E. L. Eliel in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, Part A (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1983**, S. 125–155; J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reißig, *Organic Synthesis Highlights*, VCH, Weinheim, **1991**, S. 3–8.
- [121] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199–2204; N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145–162.
- [122] Vgl.: E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 835–990.
- [123] Siehe z. B.: R. S. Coleman, A. J. Carpenter, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1697–1700. Einige stereoselektive Additionen von Vinylcupraten an chirale Aldehyde sind beschrieben: S. D. Burke, A. D. Piscopio, B. E. Marron, M. A. Matulenko, G. Pan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 857–858; P. Metz, A. Schoop, *Tetrahedron* **1993**, 49, 10597–10608; *ibid.* **1995**, 51, 9023–9030.
- [124] M. Braun, H. Mahler, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 948–950; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 896–898.
- [125] M. Braun, H. Mahler, *Synlett* **1990**, 587–588.
- [126] M. Braun, H. Mahler, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 29–40.
- [127] M. Braun, J. Moritz, *Synlett* **1991**, 750–752.
- [128] M. Braun, J. Moritz, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1215–1217.
- [129] a) M. Braun, K. Opdenbusch, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 595–597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 578–580; b) *Liebigs Ann. Chem./Recueil* **1997**, 141–154.
- [130] M. Braun, K. Opdenbusch, C. Unger, *Synlett* **1995**, 1174–1176.
- [131] R. Devant, U. Mahler, M. Braun, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 397–406; M. Braun, S. Gräf, S. Herzog, *Org. Synth.* **1993**, 72, 32–37; M. Braun, S. Gräf, *ibid.* **1993**, 72, 38–47; M. Braun, H. Sacha, *J. Prakt. Chem.* **1993**, 335, 653–668; M. Braun, H. Sacha, D. Galle, S. Baskaran, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 561–564.
- [132] W. C. Still, J. H. McDonald III, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1031–1034.
- [133] Zur Definition der Deskriptoren *lk* (like) und *uk* (unlike) vgl.: D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 696–702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 654–660.
- [134] S. Hormuth, H.-U. Reißig, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 67–73.
- [135] S. Hormuth, H.-U. Reißig, D. Dorsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 121–127.
- [136] M. Braun, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed. 1952–*, Vol. E 19d, S. 853–1138.
- [137] D. Seebach, W. Langer, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1701–1709; T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4111–4119.
- [138] D. Enders, P. Gerdes, H. Kipphardt, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 226–228; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 179–181.
- [139] Eine Alternative ist die enantioselektive enzymatische Cyanhydrinbildung; vgl.: F. Effenberger, T. Ziegler, S. Förster, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 491–492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 458–459; U. Niedermeyer, M.-R. Kula, *ibid.* **1990**, 102, 423–425 bzw. **1990**, 23, 386–387.
- [140] L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, G. Guanti, E. Narisano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 591–592; D. Enders, H. Lotter, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 831–832; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 795–796.
- [141] Vgl. Lit.<sup>[73]</sup>, zit. Lit.
- [142] R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, **1989**; J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reißig, *Organic Synthesis Highlights*, VCH, Weinheim, **1991**, S. 300–305; D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2880–2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2708–2748, zit. Lit.
- [143] T. R. Kelly, P. N. Kaul, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2775–2777.
- [144] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1–30.
- [145] Enantiomerenreine Vinylsulfoxide mit Schwefel als Chiralitätszentrum führen bei der Umsetzung mit Aldehyden nur in Sonderfällen zu hohen Diastereoselektivitäten; vgl. Lit.<sup>[56]</sup>.
- [146] Formale Konfigurationsumkehr wegen Änderung der Prioritätenfolge.
- [147] S. A. Godleski in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 585–661; C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1089–1122; B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395–422, zit. Lit.
- [148] T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 723–727.
- [149] M. Braun, C. Unger, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [150] G. Kresze, R. Albrecht, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 781–782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 595–596.; R. Albrecht, G. Kresze, B. Mlakar, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 483–489; G. Kresze, W. Wucherpfennig, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 109–127; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 149–167.
- [151] Vgl.: K. Griesbaum, H. Keul, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 748–749; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 716.
- [152] J. Kovacs, U. R. Ghatak, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 119–121; J. Rudinger, H. M. van den Brink-Zimmermannová, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 2216–2226; S. Ji, L. B. Gortler, A. Waring, A. Battisti, S. Bank, W. D. Closson, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5311–5312; Übersicht: I. Schön, *Chem. Rev.* **1984**, 84, 287–297.
- [153] T. Mukaiyama, *Org. React. N.Y.* **1982**, 28, 203–331.
- [154] N. Risch, M. Arend, *Methoden Org. Chem. (Houben Weyl) 4th ed. 1952–*, Vol. E 21b, S. 1848–1852, zit. Lit.
- [155] T. Rein, R. Kreuder, P. von Zezschwitz, C. Wulff, O. Reiser, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1099–1102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1023–1025, zit. Lit.