

- [10] E. D. Mihelich, K. Daniels, D. J. Eickhoff, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7690. – Übersicht: K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven, *Aldrichim. Acta* 12 (1979) 63.
- [11] Kristallstrukturanalyse von **8**: Tetragonal, $P4_22_1$, $a = 877.6(1)$, $c = 5767.1(8)$ pm, $V = 4.442 \text{ nm}^3$, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.13 \text{ Mg m}^{-3}$, Cu $\kappa\alpha$ -Strahlung, $\mu = 0.6 \text{ mm}^{-1}$, $R = 0.046$, $R_s = 0.052$ für 2628 extinktionskorrigierte Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$. Die absolute Konfiguration (und damit die Raumgruppe) wurde so gewählt, daß sie mit der bekannten Konfiguration von **5** übereinstimmte. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-52 585, der Autoren und des Zeitschriftenzitates angefordert werden.
- [12] Das Anomeren-Verhältnis ist hier kinetisch bestimmt. Die sauren Reaktionsmischungen isomerisieren bei Raumtemperatur weitgehend zu 1-*epi*-10 bzw. 1-*epi*-11.
- [13] Übersichten: R. R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* 59 (1987) 415; A. Zamojski, A. Banaszek, G. Grynkiewicz, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 40 (1982) 1.
- [14] Gewonnen aus *ent*-**5**, das aus biotechnologisch zugänglichem (*R*)-Milchsäure-isobutylester dargestellt wurde.
- [15] Übersicht: B. Klieser, L. Rossa, F. Vögtle, *Kontakte (Darmstadt)* 1984, Nr. 1, S. 3.
- [16] Alternative: Schritt a) 2.0 Äquiv. $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Pyridin, 24 h bei $0\text{--}20^\circ\text{C}$; Schritt b) 10 Äquiv. KOAc, 22 h bei 120°C in DMSO, Ausbeute 40–45% *ent*-**12** bzw. *ent*-**13** nach Hydrolyse; teilweise thermische Eliminierung der Acetate zum Furan. – Acetylysen oder Formolysen nach Mitsunobu gelangen nicht; D. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1.
- [17] T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987), im Druck.
- [18] Ob die bekannten asymmetrischen *n*-Butanal- β -Enolat-Äquivalente für diesen Zweck geeignet sind, ist unbekannt. a) V. S. Jephcott, A. J. Pratt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 800; b) H. Roder, G. Helmchen, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schniering, *Angew. Chem.* 96 (1984) 895; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 898; c) R. W. Hoffmann, S. Dresely, *ibid.* 25 (1986) 186 bzw. 25 (1986) 189.

Regio- und stereoselektive Carbosulfenylierung von Olefinen**

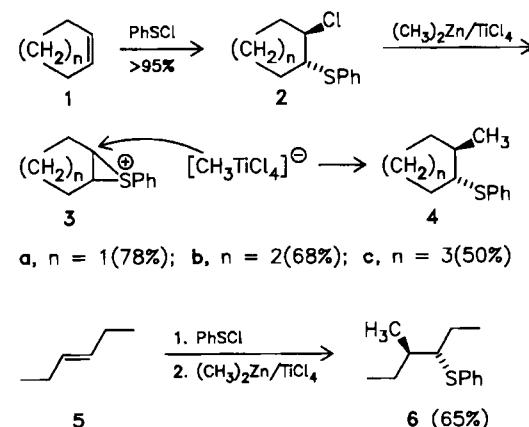
Von Manfred T. Reetz* und Thomas Seitz

Professor Ulrich Schöllkopf zum 60. Geburtstag gewidmet

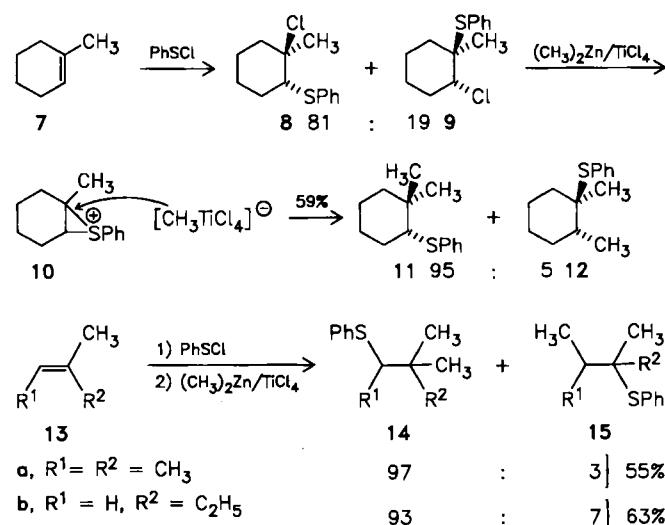
Lewis-saure Organotitan-Reagentien^[1] wie CH_3TiCl_3 ^[2] oder Trichlorotitanenolate^[3] gehen C-C-Verknüpfungsreaktionen mit $\text{S}_{\text{N}}\text{I}$ -aktiven Alkylierungsmitteln ein, z. B. mit tertiären oder aryl-aktivierten sekundären Alkyhalogeniden. Da Carbokationen als Zwischenstufen auftreten, entstehen in stereochemisch relevanten Fällen Gemische von Enantiomeren^[4] oder Diastereomeren^[1]. Enthält jedoch das Alkylierungsmittel eine geeignete Nachbargruppe, so ist nicht nur mit einer erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit zu rechnen, sondern auch mit Retention der Konfiguration (doppelte Inversion)^[3, 5]. Im Folgenden berichten wir über regio- und stereoselektive Reaktionen von Lewis-sauren Methylmetall-Reagentien mit β -Chlorsulfiden, bei denen der Schwefelrest als Nachbargruppe fungiert^[6].

Setzt man die aus cyclischen Olefinen **1** gewonnenen *trans*- β -Chlorsulfide **2** im Eintopfverfahren mit Dimethylzink in Gegenwart von 20 mol-% TiCl_4 in Dichlormethan um, so entstehen die C-C-Verknüpfungsprodukte **4** unter vollständiger *Retention* der Konfiguration^[7]. Gleiches gilt für die Carbosulfenylierung des prochiralen einheitlichen Olefins **5** zu **6**. Da $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$ mit TiCl_4 spontan zu CH_3TiCl_3 und $(\text{CH}_3)_2\text{TiCl}_2$ reagiert^[2], sind letztere wahrscheinlich die alkylierenden Reagentien. Unterstützt durch die PhS-Nachbargruppe bewirken sie die Entstehung von Episulfonium-Ionen **3**^[8], die vom komplexen Gegenion (z. B. $[\text{CH}_3\text{TiCl}_4]^\ominus$) stereospezifisch angegriffen werden. Die einzigen Nebenprodukte sind die Ausgangsolefine und

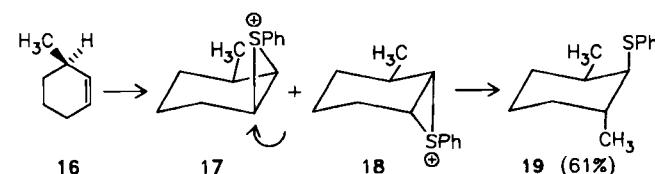
CH_3SPh , die durch nucleophilen Angriff am Schwefel im Episulfonium-Ion **3** entstehen. Neben $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}/\text{TiCl}_4$ ist auch das reaktivere $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$ (CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow 22^\circ\text{C}/5 \text{ h}$) wirksam (80% **4b**).



Bemerkenswert ist die Regioselektivität der C-C-Verknüpfung bei di- und trisubstituierten Olefinen, denn die Methylgruppe wird stets am *höher* substituierten C-Atom platziert. Die Regioselektivität der reversiblen Chlorsulfenylierung ist unvollständig, spielt aber keine Rolle, denn beide Addukte (z. B. **8/9** aus **7**) führen zum gleichen Episulfonium-Ion (z. B. **10**). Ladungskontrolle entscheidet über die Regioselektivität der anschließenden irreversiblen Methylierung z. B. zu **11/12**. Bei **13a** wurde auch $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$ getestet: Es entstanden 68% des **14/15**-Gemisches im Verhältnis 97 : 3.



Schließlich wurden die Regioselektivität sowie die 1,2-asymmetrische Induktion bei α -chiralen 1,2-disubstituierten Olefinen untersucht. Beim cyclischen Olefin **16** beträgt die Regioselektivität 85% unter Bildung von **19** mit >99% diastereofacialer Selektivität. Wahrscheinlich werden zwei im Gleichgewicht stehende Episulfonium-Ionen **17** und **18**



[*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. T. Seitz
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 260) gefördert.

gebildet. Aus stereoelektronischen Gründen geht nur **17** eine *trans*-1,2-diaxiale Ringöffnung zu **19** in der Sesselkonformation ein^[7].

Bei den acyclischen Olefinen **20** mit elektronegativen Resten am Chiralitätszentrum sind die Carbosulfenylierungen ebenfalls regio- und je nach Natur der Schutzgruppe am Sauerstoff auch stereoselektiv (Tabelle 1). Die Regioselektivität lässt sich durch sterische und elektronische Effekte erklären. Schwieriger ist die Deutung der 1,2-asymmetrischen Induktion^[9, 10]. Wir postulieren hier die bevorzugte Bildung und Reaktion des Episulfonium-Ions **21**, in dem anders als in **22** eine elektrostatische Anziehung zwischen dem positivierten Schwefelatom und dem

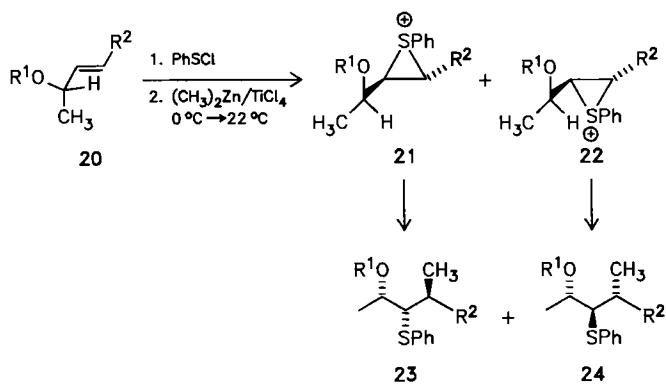


Tabelle 1. Carbosulfenylierung von Allylethern **20** [a].

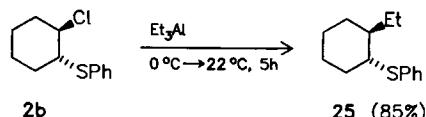
R ¹	R ²	T [°C]	Ausb. [%]	23 : 24
CH ₃	CH ₃	0	50	99 : 1
CH ₃	CH ₃	-78	50	94 : 6
CH ₂ Ph	CH ₃	0	60	85 : 15
CH ₂ Ph	CH ₃	-78	61	74 : 26
SiMe ₃	CH ₃	0	69	84 : 16
SiMe ₃	CH ₃	-78	70	60 : 40
Si/BuPh ₂	CH ₃	0	77	60 : 40
Si/BuPh ₂	CH ₃	-78	77	50 : 50
Si/BuMe ₂	CH ₃	0	70	47 : 53
Si/BuMe ₂	CH ₃	-78	72	32 : 68
CH ₃	C ₂ H ₅	0	40	99 : 1

[a] Die Chlorsulfenylierung wurde bei den angegebenen Temperaturen durchgeführt, die Methylierung mit $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}/\text{TiCl}_4$ unmittelbar danach bei $0^\circ\text{C} \rightarrow 22^\circ\text{C}/15\text{ h}$.

elektronenreichen Sauerstoffrest stabilisierend wirkt^[11]. In Einklang damit ist die deutlich geringere 1,2-asymmetrische Induktion bei größeren Schutzgruppen, die diese Wechselwirkung behindern. Der Temperatureinfluss der PhSCl-Addition auf die Stereochemie der sich daran anschließenden Methylierung zu **23/24** deutet auf eine mögliche Äquilibrierung von Diastereomeren β -Chlorsulfiden hin^[11]. Mit dem *tert*-Butyldimethylsilylrest lässt sich die Diastereoselektivität sogar umkehren. Die Ergebnisse sind präparativ bedeutsam, weil das Zusammenspiel der 1,2-asymmetrischen Induktion und der *trans*-Stereospezifität zu definierter 1,3-Stereorelation führt^[7].

Erste Versuche mit weiteren metallorganischen Reagentien sowie anderen Arylsulfenylchloriden lassen sich wie folgt zusammenfassen: Ethylreste können mit AlEt₃ stereospezifisch eingeführt werden (z. B. **2b** → **25**).

Organoaluminium-Reagentien sind bei Allylethern weniger geeignet, da unter anderem Etherspaltungen eintreten. Cuprate wie $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ bewirken keine Methylier-



zung. Der Ersatz von PhSCl durch 2,4,6-Triisopropylphenylsulfenylchlorid führt zu Addukten, die mit $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}/\text{TiCl}_4$ weniger Nebenprodukte (Ausgangsolefine/CH₃S-Aryl) liefern. So lässt sich z. B. das Addukt von Cyclohexen zu 90% methylieren (82% isoliert, bei **4b** 68%). Der sperrige Rest am Schwefel unterdrückt den unerwünschten thiophilen Angriff. Es bleibt abzuwarten, ob dieser sterische Effekt auch die Regio- und Stereoselektivität beeinflusst^[12].

Eingegangen am 25. Mai 1987 [Z 2258]

- [1] M. T. Reetz: *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin 1986.
- [2] M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, *Angew. Chem.* **92** (1980) 933; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 901.
- [3] Übersicht über die *α*-Alkylierung von Carbonylverbindungen mit S_NI-aktiven Alkylierungsmitteln: M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **94** (1982) 97; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 96.
- [4] G. H. Posner, T. P. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1481.
- [5] M. T. Reetz, M. Sauerwald, P. Walz, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 1101.
- [6] Bekannt ist die Carbosulfenylierung von Olefinen unter Einführung von Cyangruppen (B. M. Trost, M. Preckel, L. M. Leichter, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 2224) sowie Enolaten und Allylresten (M. A. Ibraginov, W. A. Smit, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 961; R. P. Alexander, I. Paterson, *ibid.* **24** (1983) 5911).
- [7] Die *trans*-Anordnung in **4** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen. Im Falle von **19** führte die Entschwefelung (Raney-Nickel) ausschließlich zum bekannten *trans*-1,3-Dimethylcyclohexan. Die Zuordnung der Verbindungen **23/24** wurde wie folgt getroffen: Nach Entfernung der Schutzgruppe am Sauerstoff wurde der Schwefelrest mit $(\text{CH}_3)_3\text{OBF}_3$ methyliert und ein Epoxid stereospezifisch gebildet (**23** ergab das *cis*-Epoxid, **24** das *trans*-Isomer).
- [8] W. A. Smit, N. S. Zefirov, I. V. Bodrikov, M. Z. Krimer, *Acc. Chem. Res.* **12** (1979) 282; E. Kühle, *Synthesis* **1971**, 617.
- [9] Elektrophile Additionen an chirale Olefine mit elektronegativen Substituenten an der Allylposition verlaufen stereochemisch unterschiedlich, je nach Elektrophil und Substrat. Eine Zusammenstellung der Literatur zu diesem Thema sowie den Versuch einer Deutung [10] findet man bei: S. D. Kahn, W. H. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 666.
- [10] Alternative Theorien: K. N. Houk, S. R. Moses, Y.-D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schoke, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 3880; K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, Y. D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, R. J. Loncharid, *Science* **231** (1986) 1108.
- [11] **22** kann natürlich auch eine Konformation einnehmen, in der die Alkoxygruppe in der Nähe des Schwefelrestes steht; dies würde aber eine ungünstige sterische Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe und dem Dreiring verursachen. Anwendung des Hehre-Modells unter Annahme einer Lenkung des eintretenden Elektrophils durch den Alkoxyrest^[9] würde eine kinetisch kontrollierte Reaktion voraussetzen.
- [12] Typische Arbeitsvorschrift: Zu einer Lösung von 2 mL (20 mmol) Cyclohexen in 20 mL wasserfreiem CH₂Cl₂ unter Argon werden bei 0°C (oder -78°C , siehe Tabelle 1) 2.9 g (20 mmol) Phenylsulfenylchlorid bis zu beständiger schwacher Gelbfärbung zugegeben (quantitativer Umsatz). Nach 10 min werden unter Rühren bei 0°C in die Lösung 5 mL einer 4 M $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$ -Lösung in CH₂Cl₂ (1.9 g; 20 mmol reines $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$) gespritzt; es folgt Zugabe von 0.44 mL (4 mmol) TiCl₄, wobei die Lösung blutrot wird. Danach wird noch 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das schwarze Gemisch wird in 100 mL Eiswasser gegossen, mit 2 N HCl zur Auflösung von Niederschlägen versetzt und die wässrige Phase mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen der Lösungsmittel wird der Rückstand kugelrohrdestilliert ($80-82^\circ\text{C}/1$ Torr). Die Ausbeute beträgt 2.7 g (68%) an reinem **4b**. Die gleiche Sequenz unter Verwendung von 2,4,6-Triisopropylphenylsulfenylchlorid ergibt nach säulenchromatographischer Reinigung 82% des analogen Produktes.