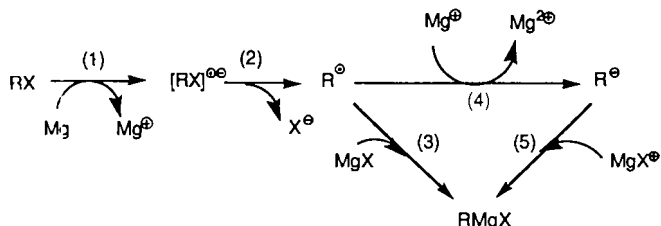


Carbanionen als Zwischenstufen bei der Synthese von Grignard-Reagentien

Von Henricus J. R. de Boer, Otto S. Akkerman und Friedrich Bickelhaupt*

Der Mechanismus der Bildung von Grignard-Verbindungen aus organischen Halogeniden und Magnesium wurde intensiv untersucht^[1-5]. Über die meisten der in Schema 1 gezeigten Phasen und Zwischenstufen besteht



Schma 1. Vorgeschlagene Mechanismen der Bildung von Grignard-Reagentien RMgX.

weitgehende Übereinstimmung. Dies gilt insbesondere für die Schritte (1) und (2); unklar ist unter anderem, ob sich das in Schritt (2) gebildete Radikal R^\bullet mit dem „Magnesiumsubhalogenid“ MgX direkt zum Grignard-Reagens $RMgX$ vereinigt^[2,5] (3), oder ob zunächst eine Reduktion des Radikals zum Carbanion R^- stattfindet (4), das dann mit MgX^\bullet zum Grignard-Reagens reagiert^[1] (5). Da Schritt (4), wenn überhaupt, erst nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt^[5b] auftritt, ist er kinetisch gar nicht und auch sonst nur sehr schwer nachzuweisen. Wir berichten hier über eine neuartige Umlagerungsreaktion, die überzeugende Hinweise für eine Carbanionzwischenstufe R^- liefert.

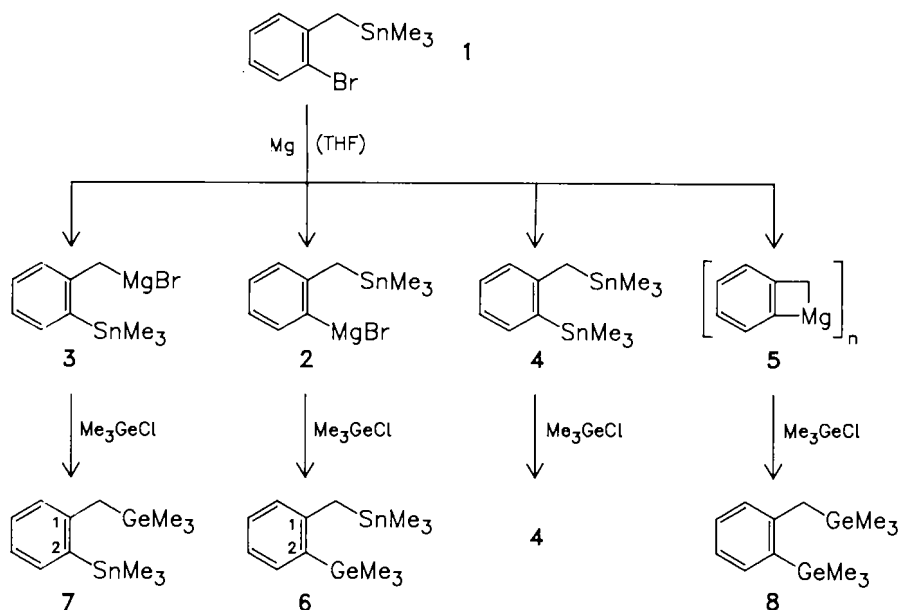
o-Brombenzyltrimethylstannan **1** reagiert mit dreifach sublimiertem Magnesium in Diethylether nicht. In Tetrahydrofuran dagegen tritt unter Gelbfärbung sehr schnell

eine Reaktion ein (Schema 2); allmählich bildet sich ein weißer Niederschlag, und nach 22 h ist **1** völlig verbraucht. Nach Hydrolyse ergab die Titration der Base (mit HCl) und des Magnesiums (mit EDTA) Werte, die mit einer quantitativen Umsetzung von **1** in die entsprechende Grignard-Verbindung **2** in Einklang sind; überraschenderweise werden jedoch nur 15% **2** gebildet, wie die Derivatisierung mit Chlortrimethylgerman zeigte: Außer dem erwarteten **6** (15%) wurden durch Wägen und ¹H-NMR-Analyse **7** (29%), **4** (28%) und **8** (28%) nachgewiesen^[6]. Deuterolyse des Reaktionsgemisches ergab neben **4** die den Verbindungen **6**–**8** entsprechenden Deuteriumverbindungen (D statt GeMe₃). Man kann daraus schließen, daß außer **2** die isomere Grignard-Verbindung **3**, die Distannylverbindung **4** und das (polymere) Magnesacyclobutan **5** entstanden sind. **5** ist in THF schlecht löslich^[7], was die Niederschlagsbildung erklärt. Das abreagierte Reaktionsgemisch zeigt auch nach 108 h keine weiteren Veränderungen; die unerwarteten Produkte werden also nur während der Umsetzung des Halogenids mit Magnesium gebildet.

Bemerkenswert ist die Wanderung der Stannylgruppe aus der Benzylposition in die Arylposition und die gegenläufige Wanderung des Magnesiumsubstituenten; es handelt sich *formal* (!) um eine Metall-Metall-Austauschreaktion, die sowohl intra- (**2** → **3**) als auch intermolekular (**2** + **2** → **4** + **5**) verläuft.

Solche Austauschreaktionen sind für Organomagnesiumverbindungen nicht bekannt (ausgenommen ihre Reaktion mit den sehr reaktiven Stannacyclobutanen^[8]), wohl aber für die stärker carbanionoiden Organolithiumverbindungen^[9]. Es liegt daher nahe, die außerordentlich schnelle und effiziente Austauschreaktion auch in unserem Fall dem aus **1** analog zu Schema 1 gebildeten Carbanion R^- zuzuschreiben, das sich bisher einem eindeutigen Nachweis entzogen hatte, da sowohl seine Lebensdauer als auch seine stationäre Konzentration nur sehr gering sein dürften.

Intermolekulare Stannylwanderungen treten auch in anderen Systemen auf. Wie in Schema 3 gezeigt, wurden bei

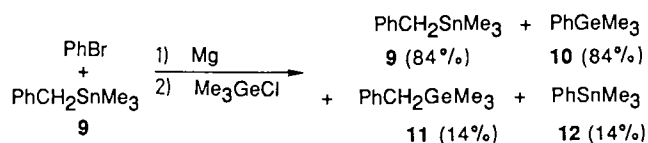


Schma 2. Produkte der Reaktion von **1** mit Mg in THF.

[*] Prof. Dr. F. Bickelhaupt, Drs. H. J. R. de Boer, Dr. O. S. Akkerman
Scheikundig Laboratorium, Vrije Universiteit
De Boelelaan 1083, NL-1081 HV Amsterdam (Niederlande)

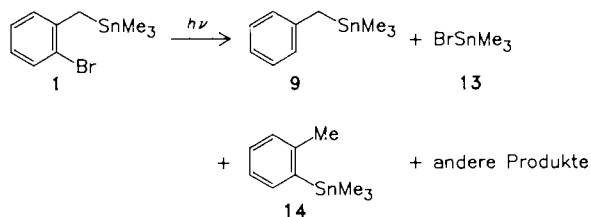
der Reaktion von Brombenzol mit Magnesium in THF in Anwesenheit einer äquivalenten Menge Benzyltrimethylstannan **9** und nachfolgender Umsetzung mit Chlortrim-

thylgerman im Überschuß neben **9** und **10** auch **11** und **12** in paarweise gleichen Anteilen gefunden. Eine Testreaktion ergab, daß Phenylmagnesiumbromid nicht mit **9** reagiert.



Schema 3.

Im Prinzip kann man natürlich nicht ausschließen, daß anstelle von R^\ominus das nach Schema 1 (nachgewiesenermaßen!) auftretende Radikal R^\bullet für die Stannylwanderung ursächlich ist. Homolytische Substitutionen an Stannanen sind bekannt, wobei allerdings meist heteroatomzentrierte Radikale und nur in seltenen Fällen kohlenstoffzentrierte Radikale als Reaktionspartner beschrieben wurden^[10]. Um diese Reaktionsweise für die Stannylwanderung auszuschließen, müßte man untersuchen, wie sich Arylradikale, die auf unabhängigem und eindeutigem Wege hergestellt wurden, gegenüber Benzylstannanen verhalten; dies ist aber unter unseren Reaktionsbedingungen nicht einfach^[11]. Die im folgenden beschriebenen Experimente lassen dennoch den Schluß zu, daß Arylradikale mit **1** und **9** ganz anders reagieren als das reaktive Intermediat der Bildungsreaktion von Grignard-Reagentien.



Schema 4. Photochemische Umwandlung von **1**.

Bei der Bestrahlung von **1** in *n*-Pentan (Schema 4) trat neben der erwünschten Spaltung der Kohlenstoff-Brom-Bindung^[12] komplizierend auch die der Kohlenstoff-Zinn-Bindung^[13] auf. Bei 254 nm wurden **1** (83%), **9** (4%) und Bromtrimethylstannan **13** (13%) erhalten, aber *nicht* das Produkt der Stannylwanderung *o*-Trimethylstannyltoluol **14**. Mit einer Mitteldruck-Quecksilberlampe in Pentan wurden nach längerer Bestrahlungsdauer unter teilweiser Polymerisation zwar bis zu 9% **14** gebildet^[14], für diese Bildung von **14** sind jedoch verschiedene Mechanismen denkbar^[15]. Geht man dennoch von der einseitigen Annahme aus, daß **14** ausschließlich durch Stannylwanderung aus R^\bullet entstanden sei, dann ergibt sich für die möglichen Weiterreaktionen von R^\bullet , Wasserstoffabstraktion und Stannylwanderung (d.h. Bildung von **9** bzw. **14**), ein Verhältnis von 3 : 1 (15 min^[14]). Überträgt man dieses Produktverhältnis auf das bei der Bildung von Grignard-Reagentien mit Sicherheit auftretende R^\ominus , sieht man sofort, daß dort eine Stannylwanderung ausgehend von R^\ominus völlig zu vernachlässigen ist, denn selbst das Produkt der Wasserstoffabstraktion, d.h. **9**, fehlt gänzlich (<1%); mit anderen Worten: **4** muß bei der Umsetzung von Schema 2 über eine andere Zwischenstufe gebildet werden, die sich

gerade umgekehrt wie R^\ominus verhält, denn sie reagiert schneller mit der Stannylgruppe als daß sie durch MgX^\ominus abgefangen wird (Verhältnis (3 + 4) : 2 = 3.8 : 1).

Da von der Organozinnfunktion in **1** keine besonders erhöhte^[8] Reaktionsbereitschaft zu erwarten ist, kommt nur das sonst schwer faßbare Carbanion R^\ominus als auslösender Faktor für die Stannylwanderung in Betracht, insbesondere weil man im Reaktionsverhalten der Organolithiumverbindungen eine auffallende Parallele findet. Das Radikalanion $[\text{RX}]^{\ominus\bullet}$ kommt als alternative Zwischenstufe kaum in Frage, denn seine Lebensdauer ist so extrem kurz, daß es eher als Übergangszustand zu betrachten ist; hinzu kommt das mechanistische Problem, wie man sich die Übertragung von tetrakoordiniertem Zinn auf das Radikalanion eines organischen Halogenids vorstellen sollte. In weiterer Analogie zu den Reaktionen der Organolithiumverbindungen darf man annehmen, daß die Umlagerung über Stannat-Komplexe^[6,8,16] verläuft. Diese fungieren vermutlich auch als ein stabilisierendes Reservoir der Carbanionen^[17], wodurch der überraschend hohe Anteil an intermolekularer Stannylübertragung besser verständlich wird.

Über die Identität der postulierten Carbanionzwischenstufe lassen sich in diesem Stadium keine genaueren Aussagen machen. Allerdings ist ihre Reaktivität im Vergleich zu der der Organolithiumverbindungen auffallend hoch: Während die Stannylübertragung bei Organolithiumverbindungen mehrere Stunden erfordert^[9], reagiert R^\ominus trotz niedrigster stationärer Konzentration „augenblicklich“. Hieraus kann man schließen, daß R^\ominus in einer sehr reaktiven Form, d.h. vermutlich als ziemlich freies Carbanion, vorliegt. Ganz unabhängige Hinweise auf eine solche Spezies wurden kürzlich auch bei der Bildung einiger Kronenether-Grignard-Verbindungen erhalten^[18].

Eingegangen am 15. Januar 1988 [Z 2577]

- [1] a) C. Prévost, M. Gaudemar, L. Miginiac, F. Bardone-Gaudemar, M. Andrac, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1959, 679; b) M. Andrac, F. Gaudemar, M. Gaudemar, B. Gross, L. Miginiac, P. Miginiac, C. Prévost, *ibid.* 1963, 1385.
- [2] B. J. Schaart, C. Blomberg, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *Can. J. Chem.* 58 (1980) 932, zit. Lit.
- [3] H. M. Walborsky, E. J. Powers, *Isr. J. Chem.* 29 (1981) 210, zit. Lit.
- [4] G. Molle, P. Bauer, J. E. Dubois, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 4120, zit. Lit.
- [5] a) J. F. Garst, J. E. Deutch, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2490, zit. Lit.; b) H. R. Rogers, R. J. Rogers, H. L. Mitchell, G. M. Whitesides, *ibid.* 102 (1980) 231.
- [6] Die Verbindungen **4** und **8** sind bekannt: H. J. R. de Boer, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *J. Organomet. Chem.* 321 (1987) 291. **6**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.11 (s, 9H, $^2J(\text{SnH})$ = 51 Hz), 0.46 (s, 9H), 2.50 (s, 2H), 7.06–7.42 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = –9.3 (q, $^1J(\text{CH})$ = 128.3 Hz; SnMe_3), 0.13 (q, $^1J(\text{CH})$ = 125.5 Hz; GeMe_3), 21.8 (t, $^1J(\text{CH})$ = 125.4 Hz; CH_2), 122.8 (dd, $^1J(\text{CH})$ = 160.0 Hz, $^3J(\text{CH})$ = 8.3 Hz; C5), 128.7 (dd, $^1J(\text{CH})$ = 158.6 Hz, $^3J(\text{CH})$ = 7.9 Hz; C4), 133.7 (d, $^1J(\text{CH})$ = 169.7 Hz; C6), 137.6 (br. s; C1), 148.3 (br. s; C2), das Signal für C3 fiel offenbar mit anderen Signalen zusammen (ber. δ = 126.3 [19]); MS: m/z 374 (M^+ , 6%), 359 (6), 240 (3), 225 (3), 194 (15), 179 (17), 165 (160), 150 (8), 135 (15), 120 (4), 119 (16), 91 (8), 89 (7). **7**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.16 (s, 9H), 0.35 (s, 9H, $^2J(\text{SnH})$ = 52 Hz, 54 Hz), 2.36 (s, 2H, $^4J(\text{SnH})$ = 7 Hz), 7.06–7.42 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = –7.9 (q, $^1J(\text{CH})$ = 128.3 Hz, $^3J(\text{SnC})$ = 329.4 Hz; SnMe_3), –1.8 (q, $^1J(\text{CH})$ = 125.5 Hz; GeMe_3), 29.3 (t, $^1J(\text{CH})$ = 125.5 Hz; CH_2), 123.7 (dd, $^1J(\text{CH})$ = 161.0 Hz, $^3J(\text{CH})$ = 7.2 Hz, $^3J(\text{SnC})$ = 48.8 Hz; C4), 127.1 (dd, $^1J(\text{CH})$ = 154.9 Hz, $^3J(\text{CH})$ = 6.8 Hz, $^3J(\text{SnC})$ = 38.1 Hz; C6), 128.4 (dd, $^1J(\text{CH})$ = 158.6 Hz, $^3J(\text{CH})$ = 7.5 Hz, $^3J(\text{SnC})$ = 34.4 Hz; C3), 140.2 (br. s; C2), 148.1 (br. s; C1); MS: m/z 374 (M^+ , 5%), 359 (8), 240 (5), 225 (13), 209 (6), 194 (13), 179 (6), 165 (100), 150 (6), 135 (13), 120 (10), 119 (38), 91 (9), 89 (12); hochauflösendes MS (70 eV): gef. 372.0116, ber. für $^{72}\text{Ge}^{13}\text{Sn}$ 372.0106. Korrekte C,H-Analysen.
- [7] H. J. R. de Boer, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, G. Erker, P. Czisch, R. Mynott, J. M. Wallis, C. Krüger, *Angew. Chem.* 98 (1986) 641; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 639.

- [8] J. W. F. L. Seetz, G. Schat, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3336.
- [9] a) H. Gilman, S. D. Rosenberg, *J. Org. Chem.* 24 (1959) 2063; b) D. Seyferth, R. Suzuki, C. J. Murphy, C. R. Sabet, *J. Organomet. Chem.* 2 (1964) 431.
- [10] K. U. Ingold, B. P. Roberts: *Free-Radical Substitution Reactions*. Wiley-Interscience, New York 1971, S. 96–107.
- [11] So greifen z. B. die bei der Umsetzung von Brombenzol mit Natriumhydrid/Nickel(II) in *tert*-Amylalkohol gebildeten Phenylradikale (P. Caudère, *Angew. Chem.* 95 (1983) 597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 599) 9 nicht an: neben unverändertem 9 wurde nur Benzol (80%) als Produkt der Reduktion von Brombenzol erhalten.
- [12] G. Lodder in S. Patai, Z. Rappoport (Hrsg.): *The chemistry of halides. pseudo-halides and azides. Part 2*. Wiley, Chichester 1983, S. 1640.
- [13] A. Standt, H. Dreeskamp, *J. Organomet. Chem.* 322 (1987) 49, zit. Lit.
- [14] Es wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten, das als relevante Produkte nach 15 min 1 (71%), 9 (9%), 13 (12%) und 14 (3%), nach 60 min 9 (2%), 13 (64%) und 14 (9%) sowie nach 300 min 13 (72%) und 14 (4%) enthielt. Die Spaltung der C–Br-Bindung und der benzylicischen C–Sn-Bindung in 1 ist also schnell, die der arylischen C–Sn-Bindung in 14 langsamer; es ist unklar, ob die schnelle Spaltung der C–Br-Bindung durch Photonen oder Trimethylstannylradikale verursacht wird.
- [15] Wir nehmen an, daß die Aryl-Zinn-Bindung von 14 überwiegend durch Reaktion eines Arylradikals mit einem Trimethylstannylradikal entsteht.
- [16] H. J. Reich, N. H. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2102.
- [17] a) G. Wittig, *Angew. Chem.* 70 (1958) 65; b) G. Wittig, F. J. Meyer, G. Lange, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 571 (1951) 167.
- [18] P. R. Markies, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [19] a) W. Adcock, B. D. Gupta, W. Kitching, D. Doddrell, *J. Organomet. Chem.* 102 (1972) 297; b) M. Bullpitt, W. Kitching, W. Adcock, D. Doddrell, *ibid.* 116 (1976) 161.

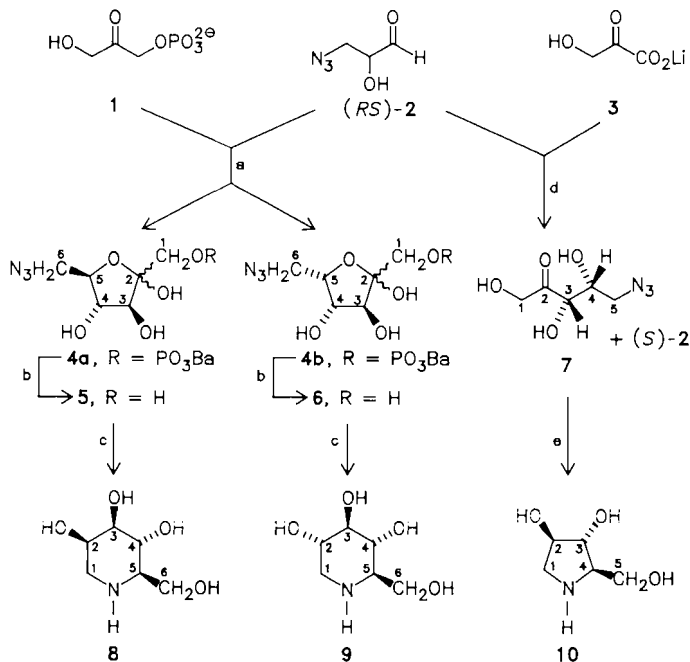
Enzym-katalysierte Synthese von 1-Desoxymannojirimycin, 1-Desoxynojirimycin und 1,4-Didesoxy-1,4-imino-D-arabinitol**

Von Thomas Ziegler, Alexander Straub und Franz Effenberger*

1-Desoxymannojirimycin (1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-mannitol) 8, 1-Desoxynojirimycin (1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol) 9 und 1,4-Didesoxy-1,4-imino-D-arabinitol 10 sind sehr wirksame Glycosidase-Inhibitoren^[1,2]. Während die Piperidin-Derivate 8 und 9 schon lange bekannt sind^[1], wurde das Pyrrolidin-Derivat 10 erst 1985 in zwei Leguminosen-Arten aufgefunden und daraus isoliert^[3].

Wegen ihrer großen Bedeutung als Wirkstoffe wurde für 8 und 9 eine Vielzahl von Synthesen entwickelt, die fast alle von natürlich vorkommenden Kohlenhydraten ausgehen, um bereits mit möglichst vielen Chiralitätszentren zu starten^[4]. Eine Synthese von 9 aus L-(+)-Weinsäure wurde kürzlich beschrieben^[5]. Für 10 ist bisher nur eine Synthese publiziert^[6]; sie geht von D-Xylose aus. Allen diesen Methoden ist eine umfangreiche Schutzgruppentechnik gemeinsam, die eine Vielzahl von Stufen erfordert und somit zu niedrigen Gesamtausbeuten führt.

Wir haben kürzlich über eine einfache Synthese von Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) 1 und dessen Einsatz bei Aldolase-katalysierten Aldoladditionen berichtet^[7]. Diese stereochemisch eindeutig verlaufende CC-Verknüpfung haben wir nun als Schlüsselreaktion zum Aufbau der Verbindungen 8 und 9 aus achiralen Vorstufen angewendet (Schema 1).



Schema 1. a) 1 + (RS) 2/pH 6/Aldolase (EC 4.1.2.13)/12 h/25°C; pH 7/BaCl₂·2 H₂O → 4 (= 4a + 4b) (70%). b) 4/Phosphatase/pH 4.5/48 h/38°C/Chromatographie an Dowex 1 × 8 HCO₃⁻ mit H₂O → 5 und 6 (jeweils 80%). 5: [α]_D²⁰ = +52.49° (c = 2.1, H₂O), 6: [α]_D²⁰ = -53.78° (c = 2.9, H₂O). c) 5 bzw. 6/K₂CO₃/H₂O/Pd/C/80 bar H₂/4 h/50°C/HCl → 8·HCl bzw. 9·HCl (jeweils 65%). d) (RS)-2 + 3/MgCl₂/Thiaminpyrophosphat/pH 8/Transketolase (EC 2.2.1.1)/15 h/30°C/Chromatographie an Dowex 50 WX8 Ca²⁺ mit H₂O → (S)-2 (62%) und 7 (71%). (S)-2: [α]_D²⁰ = -19° (c = 0.4, D₂O), 7: [α]_D²⁰ = -13.9° (c = 0.4, D₂O). e) 7/K₂CO₃/H₂O/Pd/C/80 bar H₂/12 h/25°C → 10·HCl und (4S)-10·HCl (11:1), nach Umkristallisation aus Methanol/Ether 10·HCl (63%). [α]_D²⁰ = +35.6° (c = 0.4, H₂O), Fp = 113°C (113–115°C [6]). ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und Massenspektren stimmen mit denen in [6] überein.

Bei der mit Kaninchenmuskel-Aldolase katalysierten Reaktion von 1 mit (RS)-3-Azido-2-hydroxypropanal 2 haben wir mit 70% Ausbeute ein Diastereomergemisch 4 der Bariumzuckerphosphate 4a und 4b isoliert. Der enzymatisch bestimmte Umsatz war >99%. Durch saure oder enzymatische Phosphatabspaltung erhielten wir ein Diastereomergemisch, das sich über Dowex 1 × 8 chromatographisch auf einfache Weise in die D-Fructo- 5 und die L-Sorbo-Verbindung 6 (Ausbeute jeweils 80%) trennen ließ. Reinheit und Zusammensetzung der Diastereomere 5 und 6 wurden durch GC-MS-Analyse der persilylierten Verbindungen gesichert (29% α-5, 71% β-5; 88% α-6, 12% β-6).

Die getrennten Anomergemische 5 und 6 wurden analog der bekannten Herstellung von Hydroxypiperidinen aus 6-Aminohexulosen^[4a-c] hydriert. Dabei erhielten wir aus 5 ausschließlich Desoxymannojirimycin 8 und aus 6 ausschließlich Desoxynojirimycin 9. Die Diastereomerenreinheit von 8 und 9 wurde durch GC-MS-Analyse der persilylierten Verbindungen bewiesen; die ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und MS-Daten stimmen mit den für 8 und 9 publizierten Daten überein^[4d-h].

Zur analogen Synthese des Pyrrolidin-Derivats 10 mußte Azidoacetaldehyd anstelle von (RS)-2 eingesetzt werden, der aber bisher noch nicht rein erhalten werden konnte. Es gelang uns jedoch, aus Lithiumhydroxypyruvat 3 und (RS)-2 über eine Transketolase-katalysierte CC-Verknüpfung die 5-Azido-5-desoxy-D-xylulose 7 in guten Ausbeuten herzustellen (Schema 1). Der Azidozucker 7 ergibt bei der Hydrierung in hohen Ausbeuten (76%) das Pyrrolidin-Derivat 10, das weniger als 10% des nicht erwünschten (4S)-Diastereomers enthält. Das Nebenprodukt

[*] Prof. Dr. F. Effenberger, Dr. T. Ziegler, Dipl.-Chem. A. Straub
Institut für Organische Chemie der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[**] Enzym-katalysierte Reaktionen, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Robert-Bosch-Stiftung gefördert. – Als 2. Mitteilung gilt: F. Effenberger, T. Ziegler, S. Förster, *Angew. Chem.* 99 (1987) 491; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 458, als 1. Mitteilung [7].