

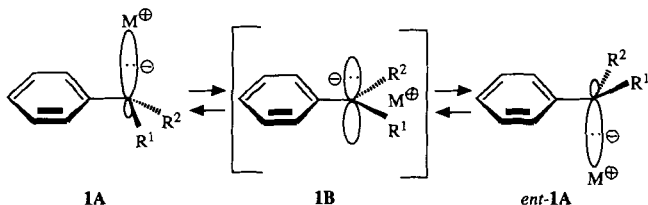
- [3] **Arbeitsvorschrift:** Unter Stickstoff wird eine warme Lösung von CuBr (390 mg, 2.72 mmol) in Ethanol/Acetonitril (1:2 v/v, 5 mL) zu einer warmen Lösung von ddp (380 mg, 1.36 mmol) in 5 mL Methanol gegeben. Beim Abkühlen fallen Kristalle aus, die abgetrennt, mit Ether gewaschen und an Luft getrocknet werden. Ausbeute 540 mg (70%).
- [4] Kristallabmessungen:  $0.2 \times 0.2 \times 0.15$  mm, Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 871.5(3)$ ,  $b = 1523.3(2)$ ,  $c = 1479.9(2)$  pm,  $\beta = 100.18(2)^\circ$ ,  $V = 1934 \times 10^6$  pm<sup>3</sup>,  $Z = 4$ . Enraf-Nonius-CAD-4 Diffraktometer,  $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung, Graphit-Monochromator,  $\omega/2\theta$ -Scan,  $2 \leq \theta \leq 27.5^\circ$ , 1314 unabhängige Reflexe mit  $I > 2\sigma(I)$ . Das Strukturmodell wurde über Patterson- und Differenz-Fourier-Methoden erhalten. Anisotrope Verfeinerung der Nicht-Wasserstoffatome, H-Atome wurden mit einem Abstand von 96 pm mit einem gemeinsamen Auslenkungsparameter zusammen mit den benachbarten Atomen verfeinert. Die Gütefaktoren nach dem letzten Verfeinerungszyklus (full matrix least squares) waren  $R = 0.035$  und  $R_w = 0.056$  mit  $w = 1/\sigma^2$ . Ausgewählte Abstände [pm] und Bindungswinkel  $^\circ$ : Cu1-Cu2 270.6(2), Br1-Br2 395.4(2), Cu1-Br1 237.6(2), Cu1-Br2 250.8(2), Cu2-Br1 246.2(2), Cu2-Br2 246.1(2), Cu1-N12 197.4(8), Cu2-N22 200.2(9), Cu1-S20 268.4(4), Cu2-S20 264.5(4); Br1-Cu1-Br2 108.08(7), Br1-Cu2-Br2 106.86(7), Br1-Cu1-N12 127.2(3), Br2-Cu1-N12 114.5(3), Br1-Cu2-N22 122.2(3), Br2-Cu2-N22 122.3(3), Br1-Cu1-S20 104.5(1), Br2-Cu1-S20 113.6(1), Br1-Cu2-S20 102.2(1), Br2-Cu2-S20 110.15(9), C19-S20-C29 103.8(5), Cu1-Br1-Cu2 67.98(6), Cu1-Br2-Cu2 65.98(6), Cu1-S20-Cu2 160.6(1), N12-Cu1-S20 85.9(3), N22-Cu2-S20 88.6(3). – Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [5] W. D. S. Motherwell, W. Clegg, *PLUTO, a program for plotting molecular and crystal structures*, University of Cambridge, England 1978.
- [6] J. C. Barnes, J. D. Paton, *Acta Crystallogr. Sect. B* 26 (1970) 1414.
- [7] J. Willemse, W. P. Bosman, J. H. Noordik, J. A. Cras, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 102 (1983) 477.
- [8] E. W. Ainscough, A. M. Brodie, J. M. Husbands, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1985, 151.
- [9] J. S. Filippo Jr., L. E. Zyontz, J. Potenza, *Inorg. Chem.* 14 (1975) 1167.

## Erzeugung eines konfigurationsstabilen, chiralen Benzyl-Lithium-Derivates und kapriziöse Stereochemie seiner elektrophilen Substitution \*\*

Von Dieter Hoppe\*, Axel Carstens und Thomas Krämer

Professor Hans Jürgen Bestmann  
zum 65. Geburtstag gewidmet

Chirale Benzylalkalimetall-Derivate **1A** racemisieren in Lösung rasch über ein Ionenpaar **1B** mit planar konfiguriertem Carbanion; daher geht bei ihrer Erzeugung die chirale Information der optisch aktiven Vorstufe in der Regel verloren<sup>[1]</sup>. Eine Ausnahme bilden einige  $\alpha$ -Sulfonylbenzyl-Anionen<sup>[2]</sup>.



Kurzlebige chirale Benzyl-Anionen wurden durch in-situ-Deprotonierung/Reprotonierung optisch aktiver Phenylalkane<sup>[1]</sup> sowie bei der Haller-Bauer-Spaltung von tertiären Benzylphenylketonen<sup>[3]</sup> mit hohen Enantiomerenüber-

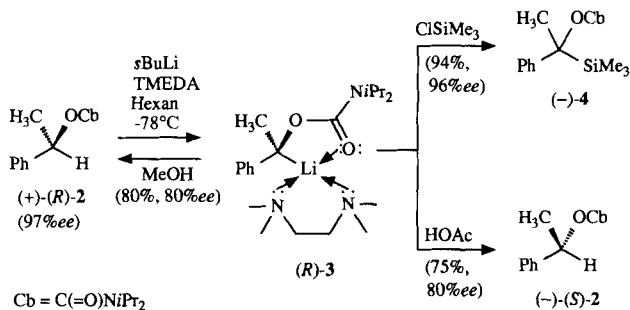
[\*] Prof. Dr. D. Hoppe, Dipl.-Chem. A. Carstens, Dr. T. Krämer  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Olshausenstraße 40, W-2300 Kiel 1

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

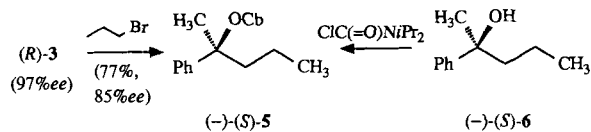
schüssen abgefangen. Chirale  $\alpha$ -Oxybenzyl-Anionen werden bei der Brook-<sup>[4]</sup> und der reversen Brook-Umlagerung<sup>[5]</sup> als kurzlebige Zwischenstufen angenommen.

Obwohl nicht-racemischen, heteroatomsubstituierten Benzyl-Lithium-Derivaten, beispielsweise von Tetrahydroisochinolin<sup>[6, 7]</sup> abgeleiteten Carbanionen, in der enantioselektiven Synthese eine wichtige Rolle zukommt, ist die Kenntnis über den stereochemischen Verlauf ihrer elektrophilen Substitution sehr begrenzt. Die Ursache dafür liegt im chiralen Auxiliär, das die Eigenschaften des carbanionischen Zentrums in unbekanntem Ausmaß beeinflusst<sup>[8]</sup>. Wir berichten nun über die Erzeugung eines bei tiefer Temperatur praktisch konfigurationsstabilen, enantiomerenangereicherten Benzyl-Lithium-Derivates, welches – wie einige von uns synthetisierte Allyllithium-Derivate<sup>[9]</sup> – frei von derartigen Komplikationen ist. Ferner untersuchten wir die Stereochemie einiger wichtiger Substitutionsreaktionen.

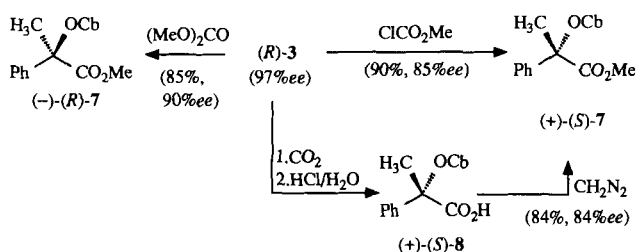
Das *N,N*-Diisopropylcarbamate<sup>[10, 11]</sup> (*R*)-**2**, gewonnen aus (*R*)-1-Phenylethanol<sup>[12]</sup> (97% ee<sup>[13]</sup>), wurde mit *sec*-Butyllithium/*N,N,N',N'*-Tetramethylethylen-diamin (TMEDA) in Hexan unterhalb von  $-70^\circ\text{C}$  deprotoniert<sup>[14]</sup> und das intermediäre Lithiumalkanid (*R*)-**3**<sup>[15, 16]</sup> nach 30 min mit Chlortrimethylsilan versetzt. Man gewann das Silan ( $-$ )-**4**<sup>[17]</sup> unbekannter Absolutkonfiguration mit 96% ee<sup>[18]</sup>. Dies bedeutet, daß über beide Reaktionsschritte maximal 1% Racemisierung eingetreten ist. Die Protonierung von (*R*)-**3** mit Methanol führt zum Carbamat (*R*)-**2** zurück, während mit Essigsäure unter Inversion (*S*)-**2** entsteht.



Die Alkylierung von (*R*)-**3** mit *n*-Propylbromid erfolgt unter Retention der Konfiguration; das erhaltene tertiäre Carbamat<sup>[17, 18]</sup> ( $-$ )-(*S*)-**5** wurde mit dem bekannten Carbinol ( $-$ )-(*S*)-**6**<sup>[19]</sup> stereochemisch korreliert.



(*R*)-**3** reagiert mit Dimethylcarbonat unter Retention, mit Methoxycarbonylchlorid hingegen unter Inversion zum Methyl ester<sup>[17, 18]</sup> ( $-$ )-(*R*)-**7**<sup>[20]</sup> bzw. ( $+$ )-(*S*)-**7**. Kohlendioxid addiert sich überraschend ebenfalls unter Inversion und lie-

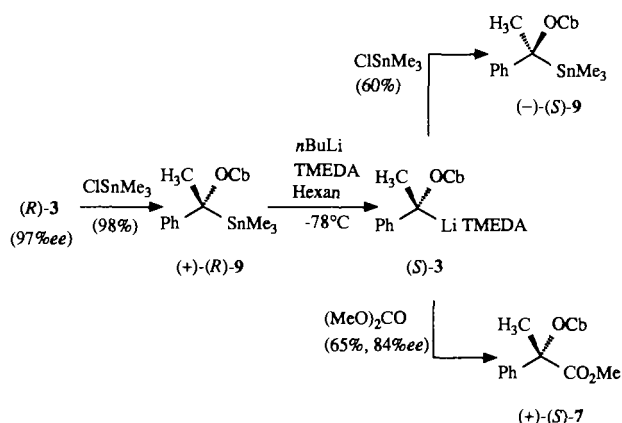


fert die Säure (+)-(S)-8; normalerweise verläuft die Carboxylierung von Alkylolithium-Verbindungen unter Retention<sup>[21]</sup>.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der neuen Verbindungen 2–9.

(R)-2:	farbloses Öl; 97% ee; $[\alpha]_D^{20} + 5.1$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $c = 1.2$ ); $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1.20$ [d, $J = 6.8$ Hz, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1- $\text{CH}_3$ ), 3.94 (m, NCH), 5.85 (q, 1-H), 7.22–7.44 (m, Ph)
(-)-4:	farbloses Öl; 96% ee; $[\alpha]_D^{20} - 17.3$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $c = 1.0$ ); $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 0.01$ [s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.24 [m, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.90 (s, 1- $\text{CH}_3$ ), 3.93 (m, NCH), 7.07–7.30 (m, Ph)
(S)-5:	farbloses Öl; 85% ee; $[\alpha]_D^{20} - 29.9$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $c = 1.2$ ); $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 0.87$ (t, $J_3,4 = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.15–1.32 [m, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ 3- $\text{H}_2$ ], 1.84 (s, 1- $\text{CH}_3$ ), 1.85–2.14 (m, 2- $\text{H}_2$ ), 3.77 und 4.04 (je m, NCH), 7.16–7.37 (m, Ph)
(R)-7:	farblose Kristalle; Fp = 80 °C (Ether/Pentan); 90% ee; $[\alpha]_D^{20} - 7.5$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $c = 1.04$ ); $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1.28$ [d, $J = 6.6$ Hz, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.98 (s, 1- $\text{CH}_3$ ), 3.69 (s, OCH <sub>3</sub> ), 3.93 (m, NCH), 7.23–7.52 (m, Ph)
(S)-7:	85% ee; $[\alpha]_D^{20} + 6.9$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $c = 1.05$ )
(R)-9:	farblose Kristalle; Fp = 68 °C (Ether/Pentan); $[\alpha]_D^{20} + 76.3$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $c = 1.0$ ); $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = -0.03$ [s, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.25 [m, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.83 (s, 1- $\text{CH}_3$ ), 3.79 und 4.17 (je m, NCH), 7.05–7.34 (m, Ph)

Besonders unerwartet ist das Ergebnis der von (R)-3 ausgehenden Stannylierung-Lithiodestannylierung: Sie führt über (+)-(R)-9<sup>[17, 22]</sup> zur Lithiumverbindung (S)-3 (nachgewiesen durch Abfangen mit Dimethylcarbonat als (+)-(S)-7 oder mit Chlortrimethylstannan als (-)-(S)-9); einer der beiden Reaktionsschritte verläuft also unter Inversion, der andere unter Retention.



Unsere experimentellen Befunde bestätigen theoretische Vorhersagen von Schleyer et al.<sup>[26]</sup>, nach denen in Vierzentren-S<sub>E</sub>2-Reaktionen die Aktivierungsenergien von Vorder- und Rückseitenangriff nahe beieinander liegen. Einen entscheidenden Einfluß auf den beschrittenen Reaktionspfad haben dabei offenbar das Ausmaß der Wechselwirkung von elektrofuger und nucleofuger Abgangsgruppe sowie sterische Effekte. Durch die mesomeriebedingte Ablachung des carbanionischen Zentrums in Benzylposition<sup>[27]</sup> dürfte die Energiedifferenz zwischen beiden Reaktionskanälen weiter schrumpfen und der antarafaciale Angriff an Bedeutung gewinnen. Neben den Einblicken in den Ablauf elektrophiler Substitutionsreaktionen, die chirale  $\alpha$ -Oxybenzylolithium-Verbindungen des Typs 3 gewähren, ermöglichen sie auch prinzipiell neue Wege zur enantioselektiven Synthese von tertiären Benzylalkoholen. Über eine unter milden Bedingungen abspaltbare Carbamoylgruppe berichten wir in der direkt folgenden Zuschrift<sup>[24]</sup>.

Eingegangen am 15. Juni 1990 [Z 4016]

- [1] D. J. Cram, C. A. Kingsberg, B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.* **83** (1960) 3688–3696, zit. Lit.
- [2] H.-J. Gais, G. Hellmann, H. Günther, F. Lopez, H. J. Lindner, S. Braun, *Angew. Chem.* **101** (1989) 1061–1063; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 1025–1027.
- [3] a) D. J. Cram, J. L. Mateos, F. Hauck, A. Langemann, K. R. Kopecky, W. D. Nielsen, J. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 5774–5784 sowie voranstehende Arbeiten dieser Gruppe; b) L. A. Paquette, J. P. Gilday, C. S. Ra, *ibid.* **109** (1987) 6858–6960.
- [4] A. G. Brook, J. D. Pescoc, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 6224–6227
- [5] A. Wright, R. West, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 3227–3232.
- [6] a) A. I. Meyers, L. M. Fuentes, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 117–118; b) A. I. Meyers, L. M. Fuentes, Y. Kubota, *Tetrahedron* **40** (1984) 1361–1370; c) A. I. Meyers, M. Boes, A. Dickmann, *Angew. Chem.* **96** (1984) 448–449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 458–460; d) Übersicht: A. I. Meyers, D. A. Dickman, M. Boes, *Tetrahedron* **43** (1987) 5095–5108.
- [7] D. Seebach, I. M. P. Huber, *Chimia* **39** (1985) 233–234.
- [8] a) K. Rein, M. Goicoechea-Pappas, T. V. Anklekar, G. C. Hart, G. A. Smith, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 2211–2217; b) M. F. Loewe, M. Boes, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 3295–3298.
- [9] a) D. Hoppe, T. Krämer, *Angew. Chem.* **98** (1986) 171–173; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 160–162; b) O. Zschage, J.-R. Schwark, D. Hoppe, *ibid.* **102** (1990) 336–337 bzw. **29** (1990) 296–297; c) T. Krämer, J.-R. Schwark, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 7037–7040.
- [10] Übersicht: D. Hoppe, *Angew. Chem.* **96** (1984) 930–946; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 932–948.
- [11] D. Hoppe, A. Brönneke, *Synthesis* **1982**, 1045–1048.
- [12] K. Laumen, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 598–600. Wir danken Professor Schneider und Dr. Laumen für ihre Hilfe bei der enzymatischen Esterhydrolyse.
- [13] W. H. Pirkle, M. S. Hoekstra, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 3904–3906.
- [14] Zu einer Lösung von 1 mmol (R)-2 und 1.1 mmol TMEDA in 2 mL Hexan tropft man bei –78 °C 1.1 mmol einer ca. 1.4 M sec-Butyllithium-Lösung in Cyclohexan/Isopentan und rührt 30 min bei dieser Temperatur. Zur gelben Lösung von (R)-3 gibt man bei –78 °C 1.1 mmol des Elektrophils, rührt 30 min, läßt auf Raumtemperatur kommen, neutralisiert mit 2 mL 2N Salzsäure und extrahiert dreimal mit Ether. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Pentan (1:4 bis 1:8).
- [15] Wir schreiben der Lithiumverbindung 3 die (R)-Konfiguration zu, da wir als „Fixpunkt“ von einer Deprotonierung unter Retention der Konfiguration ausgehen. Obwohl diese Annahme plausibel<sup>[9a]</sup> und theoretisch untermauert ist<sup>[16]</sup>, wurde sie nach unserem Wissen nie streng bewiesen, da stets die absolute Konfiguration der Abfangprodukte, nicht aber die der metallorganischen Zwischenstufen selbst bestimmt wurde. Ein Gleichgewicht von monomeren 3 mit dimeren oder tetrameren Aggregaten bleibt zur Vereinfachung außer Betracht; vgl. dazu Zitate in [27].
- [16] Übersicht: M. H. Abraham, P. L. Grellier in F. R. Hartley, S. Patai (Hrsg.): *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 2, Wiley, Chichester, Großbritannien 1985, S. 25–149.
- [17] Alle neuen Verbindungen ergaben korrekte C,H-Elementaranalysen ( $\text{C,H} \pm 0.3\%$ ).
- [18]  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt in ca. 0.1 M  $\text{CDCl}_3$ -Lösung mit 5–10 Mol-% Tris[(heptafluorhydroxymethyl)-D-camphorato]europium(III) ( $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ).
- [19] a) M. Tramontini, L. Angiolini, C. Fouquey, J. Jaques, *Tetrahedron* **29** (1973) 4183–4187; b) W. Kirmse, P. Feyen, *Chem. Ber.* **108** (1975) 71–78.
- [20] (R)-7 wurde mit einem aus (R)-Atrolactinsäure erhaltenen Präparat korreliert; V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **36** (1953) 308–325.
- [21] E. Kaufmann, S. Sieber, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 4005–4008, zit. Lit.
- [22] Die (R)-Konfiguration des Stannans (+)-9 ist nicht rigoros gesichert; sie ergibt sich aus dem beobachteten Drehsinn durch Anwendung der Brewster-Regel [23]. In der Sequenz (+)-9  $\rightarrow$  (S)-3  $\rightarrow$  (-)-9 darf nur einer der beiden Schritte unter Inversion verlaufen, was mit der abgeleiteten Konfigurationszuordnung die Delithiostannylierung betrifft. Dies deckt sich auch mit der Tatsache, daß für Lithiodestannylierungen von  $\alpha$ -Oxyalkylstannanen stets Retention festgestellt wurde [24, 25].
- [23] a) J. H. Brewster, *Top. Stereochem.* **2** (1967) 1–72; b) *Tetrahedron Lett.* **20** (1959) 23–28.
- [24] D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **102** (1990) 1457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) Nr. 12.
- [25] a) R. J. Linderman, A. Ghannam, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 2392–2398; b) P. C.-M. Chan, J. M. Chong *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1985–1988, zit. Lit.
- [26] E. D. Jemmis, J. Chandrasekhar, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 527–533.
- [27] Röntgenstrukturanalysen von monomeren Benzylolithium-Solvensaddukten: a) W. Zarges, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, *Chem. Ber.* **122** (1989) 2303–2309; b) W. Zarges, M. Marsch, K. Harms, W. Koch, G. Frenking, G. Boche, *ibid.* **124** (1991), im Druck.