

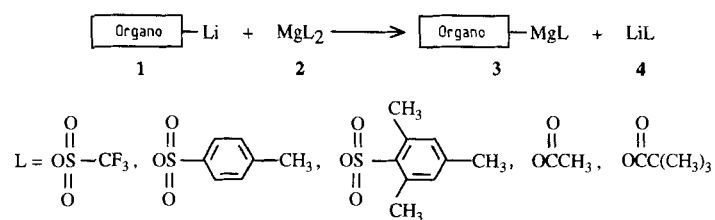
- [9] Die Züchtung von kristallographisch analysierbaren Einkristallen gelang durch Kristallisation von **3b** in 1,2-Dichlorbenzol bei langsamem Abkühlen (Abkühlrate: 2 °C pro h; Starttemperatur: 180 °C). Die Kristalle enthalten ein Molekül 1,2-Dichlorbenzol pro Molekül **3**. Enraf-Nonius-CAD-4-Diffraktometer (Cu<sub>Kα</sub>-Strahlung, λ = 1.5404 Å, Graphitmonochromator). C<sub>50</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>16</sub>, monokline Kristalle der Raumgruppe P2<sub>1</sub>/n; a = 12.840, b = 13.816, c = 18.748 Å, β = 107.35°, V = 3174.5 Å<sup>3</sup>, Z = 2, ρ<sub>ber.</sub> = 1.35 g cm<sup>-3</sup>, μ = 61.175 cm<sup>-1</sup>, 3766 Reflexe, davon 2585 beobachtet (I > 3σ(I); F<sub>0</sub> > 4). Die Kristalle erfahren beim Abkühlen auf Temperaturen unterhalb von 0 °C irreversible Schädigungen durch eine Phasenumwandlung. Die Datensammlung wurde daher bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Lösung der Struktur gelang durch Patterson-Suche mit Hilfe des in seiner Bindungsgeometrie bekannten Donorfragments. Das im Kristall fehlgeordnete 1,2-Dichlorbenzol wurde als „rigid body“ verfeinert. Eine der beiden Butylseitengruppen weist ebenfalls eine Fehlordnung durch zwei statistisch gleich besetzte Orientierungen auf. In Abbildung 1 ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nur eine der beiden Fehlorderungen gezeigt. Im letzten Verfeinerungszyklus sind die berechneten H-Atome im „riding mode“ mit isotropen Temperaturkoeffizienten, C, Cl, O und S mit anisotropen Temperaturkoeffizienten versehen worden (R = 0.066, R<sub>w</sub> = 0.069 und w = 1 für 346 Parameter). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-55737, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [10] J.-Y. Ortholand, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1402–1404; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1394–1396.
- [11] Mit MMX 89.0 durchgeführte Rechnungen ergeben, daß die Energien der Konformere **B**, **C** und **D** über derjenigen der im Festkörper gefundenen Konformation **A** liegen. Wir danken Herrn H. Kolshorn, Universität Mainz, für die Durchführung der Rechnungen.
- [12] Potentiale vs. SCE mit Ferroceneichung (E<sub>1/2</sub> = 0.31 V), Dichlormethan, Tetrabutylammoniumhexafluorophosphat, 100 mVs<sup>-1</sup>.
- [13] Die Elementarzusammensetzung des Produkts der Elektrolyse von **2a** entspricht der Summenformel **3a**(PF<sub>6</sub>)<sub>1.7</sub>.
- [14] D. L. Coffen, J. Q. Chambers, D. R. Williams, P. E. Garrett, N. D. Canfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2258–2268.
- [15] Die Bestimmung der Leitfähigkeit erfolgte an Pulverpreßlingen mit einer Zweipunktmessung.

## Ligandeneffekte bei Grignard-Additionen\*\*

Von Manfred T. Reetz\*, Nicholas Harmat und Rainer Mahrwald

Professor Günther Maier zum 60. Geburtstag gewidmet

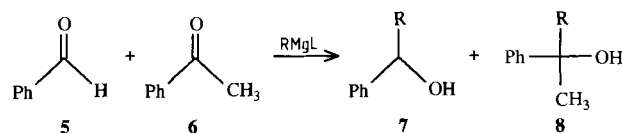
Eine wichtige Methode zur Steuerung der Chemo- und Stereoselektivität von „Carbanionen“ ist die Titanierung mit Agentien des Typs CIL<sub>3</sub> (L = Cl, OR, NR<sub>2</sub>, usw.)<sup>[1]</sup>. Da die Richtung und das Ausmaß der Selektivität bei Carbonyladitionsreaktionen in hohem Maße vom Liganden L abhängt, ermöglicht eine solche Transmetallierung unter anderem die Nutzung von Ligandeneffekten in der Carbanionen-Chemie. Obwohl in jüngster Zeit auch andere Metalle in ähnlicher Weise erprobt wurden (so z.B. Cer-<sup>[2]</sup>, Eisen-<sup>[3]</sup> und Ytterbium-Salze<sup>[4]</sup>), hat man den möglichen Einfluß von Liganden auf die Selektivität bislang nicht untersucht; gleiches gilt für die klassischen Grignard-Agentien<sup>[5]</sup>. Wir berichten hier über die ersten systematischen Untersuchungen von Ligandeneffekten bei der Addition von Organomagnesium-Agentien an Carbonylverbindungen. Zur Herstellung der neuen Grignard-Agentien **3** wurden Organolithium-Verbindungen



Schema 1. Magnesiumierung von Carbanionen als Methode zur Steuerung der Chemo- und Stereoselektivität. Organo = CH<sub>3</sub>, nC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, iC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, PhC≡C, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

**1** mit Magnesium-Salzen MgL<sub>2</sub> **2** transmetalliert. Da wir noch nicht die Struktur und das Schlenk-Gleichgewicht untersucht haben, ist die gewählte Schreibweise **3** als formal zu betrachten<sup>[6]</sup>.

Die so hergestellten Agentien **3** addieren glatt an Carbonylverbindungen analog herkömmlichen Grignard-Agentien RMgX (X = Cl, Br, I). Zumindest bei Alkyl- und Arylmagnesiumcarboxylaten RMgOC(O)R ist dies nicht selbstverständlich, denn Carboxylat-Salze haben auch elektrophilen Charakter und könnten im Sinne einer Gilman-Ketonsynthese abreagieren<sup>[7]</sup>. Die ersten Hinweise für präparativ interessante Ligandeneffekte ergaben sich bei einer einfachen Studie zur Chemo- und Stereoselektivität. Werden 1:1-Gemische von Aldehyden **5** und Ketonen **6** mit jeweils einem Äquivalent der Agentien RMgL im Rahmen von Konkurrenzversuchen umgesetzt, so resultiert eine Aldehyd-Selektivität zugunsten der Addukte **7**. Im Gegensatz dazu führen die klassischen Alkylmagnesiumhalogenide zu ca. 2:1-Gemischen der Carbonyladdukte **7** und **8**. Hohe Aldehyd-Selektivität ist auch bei der Reaktion von Organotitan-Agentien RTiL<sub>3</sub> die Regel und basiert unter anderem auf sterischen Effekten, die durch die sperrigen Liganden L am Titan hervorgerufen werden<sup>[11,8]</sup>.



Schema 2. Produktverhältnis **7:8** (in Abhängigkeit von RMgL): 55:45 (CH<sub>3</sub>MgBr), 95:5 (CH<sub>3</sub>MgOTs), 99:1 (CH<sub>3</sub>MgOC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60:40 (nBuMgBr), 99:1 (nBuMgOTs).

Trotz beachtlicher Fortschritte ist das Cram/Anti-Cram-Problem bei Additionen an α-chirale Aldehyde des Typs **9** noch immer nicht allgemein gelöst<sup>[9–12]</sup>. Tabelle 1 dokumentiert, daß sich auch hier Ligandeneffekte bei Grignard-Additionen positiv auswirken. Die beobachtete Cram-Selektivität ist vergleichbar mit derjenigen analoger Reaktionen von Organotitan-Agentien<sup>[10]</sup> oder höher als bei Reaktionen anderer selektiver metallorganischer Agentien<sup>[11]</sup>. Ferner können verzweigte Alkylreste wie Isopropyl addiert werden, die im Rahmen der Titan-Chemie ausschließlich zu unerwünschten Reduktionen führen<sup>[11]</sup>.

Eine weitere präparative Herausforderung ist die stereoselektive Addition von Arylmetall-Agentien an substituierte Cyclohexanoderivate, denn „flache“ Agentien dieser Art führen zu 1:1- oder 2:1-Gemischen von Alkoholen mit axial- und äquatorialgebundener OH-Gruppe<sup>[13]</sup>. Im Falle von 4-tert-Butylcyclohexanon **12a** sind die Ligandeneffekte bei den hier untersuchten Grignard-Additionen bemerkenswert (Tabelle 2). Während das herkömmliche Agens PhMgBr (wie auch PhLi) ein 1:1-Gemisch von **13a** und **14a** liefert<sup>[13]</sup>, führt das sperrige Analogon PhMgOSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> zu einer Diastereoselektivität von 90% zugunsten von **13a**<sup>[14]</sup>.

[\*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dr. N. Harmat, Dr. R. Mahrwald  
Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, W-3550 Marburg  
und  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, W-4330 Mülheim an der Ruhr

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260 und Leibniz-Programm) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

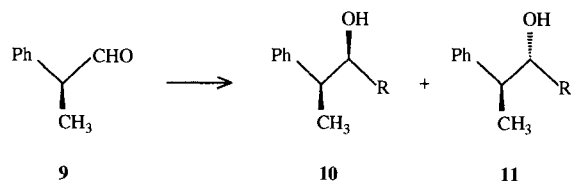
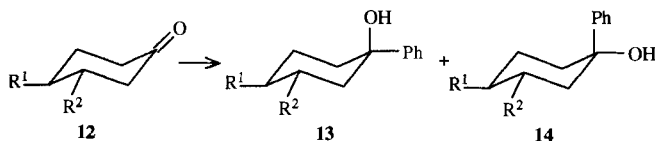


Tabelle 1. Stereoselektive Grignard-Additionen an den Aldehyd 9.

Agens	Ausb. [%]	10 : 11
CH <sub>3</sub> MgX (X = Cl, Br, I)	> 80	≈ 70 : 30 [9]
CH <sub>3</sub> MgOTf [a]	86	90 : 10
CH <sub>3</sub> MgOTs [b]	76	92 : 8
CH <sub>3</sub> MgOSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	63	94 : 6
CH <sub>3</sub> MgOAc	83	91 : 9
CH <sub>3</sub> MgOC(O) <i>i</i> Bu	87	94 : 6
<i>n</i> BuMgCl	88	85 : 15
<i>n</i> BuMgOTf	79	91 : 9
<i>n</i> BuMgOTs	76	93 : 7
<i>n</i> BuMgOSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	68	95 : 5
<i>n</i> BuMgOC(O) <i>i</i> Bu	68	95 : 5
<i>i</i> PrMgI	≈ 70	80 : 20 [12]
<i>i</i> PrMgOC(O) <i>i</i> Bu	85	94 : 6
PhC≡CMgCl	73	74 : 26
PhC≡CMgOTs	77	87 : 13
PhC≡CMgOSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	56	89 : 11
PhMgBr	80	72 : 28
PhMgOTf	74	88 : 12
PhMgOTs	67	93 : 7

[a] Tf = Triflat. [b] Ts = Tosyl.

Im Falle von 3-Methylcyclohexanon **12b** wird der äquatoriale Angriff sogar zu 95 % bevorzugt!

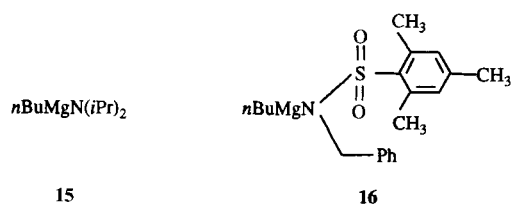


Schema 3. **12–14**: R<sup>1</sup> = *i*Bu, R<sup>2</sup> = H (a); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> (b).

Tabelle 2. Additionen an Cyclohexanonderivate **12**.

Keton	Agens	Ausb. [%]	13 : 14
<b>12a</b>	PhMgBr	94	49 : 51 [13]
<b>12a</b>	PhMgOTf	87	73 : 27
<b>12a</b>	PhMgOTs	90	85 : 15
<b>12a</b>	PhMgOSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	82	90 : 10
<b>12b</b>	PhMgBr	54	59 : 41 [13]
<b>12b</b>	PhMgOTf	85	70 : 30
<b>12b</b>	PhMgOTs	83	79 : 21
<b>12b</b>	PhMgOSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	75	95 : 5

Schließlich wurden auch stickstoffhaltige Liganden getestet. So reagieren die Agentien **15**<sup>[15]</sup> und **16**<sup>[16]</sup> mit 2-Phenylpropanal **9** unter praktisch ausschließlicher Bildung des Cram-Addukts **10** (*ds* = 97 % bzw. > 98 %) bei Ausbeuten von 76 % bzw. 69 %. Bei **15** wurde auch der übliche Chemo-selektivitätstest mit dem Aldehyd/Keton-Paar **5/6** durchge-



führt, wobei ausschließlich das Aldehydaddukt **7** (R = *n*Bu) erhalten wurde.

Die hier beschriebenen Reaktionen zeigen, daß Ligandeneffekte bei chemo- und stereoselektiven Grignard-Reaktionen nützlich sein können<sup>[17]</sup>. Es bleibt abzuwarten, ob sie auch bei Aldoladditionen von Magnesium-Enolaten sowie bei Ni- und Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen und Cu-katalysierten 1,4-Additionen an Enone eine Rolle spielen.

### Arbeitsvorschrift

Die Lösung eines Magnesiumcarboxylats Mg[OC(O)R]<sub>2</sub> (1.55 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) wird mit einer Alkyl- oder Aryllithium-Verbindung bei –78 °C behandelt. Man läßt auf 0 °C kommen und kühlt dann wieder auf –78 °C ab. Zur homogenen Lösung wird eine Carbonylverbindung zugegeben und das Gemisch bei –78 °C etwa 0.5 h gerührt. Man läßt unter Rühren die Temperatur auf 0 °C steigen und arbeitet mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wie bei einer herkömmlichen Grignard-Reaktion auf. Die Agentien mit Tosylat-Liganden sind teilweise unlöslich. Bei Aldehyd **9** wurde ein Racemat verwendet.

Eingegangen am 9. November 1991 [Z 5014]

- [1] M. T. Reetz, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, 1986; B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 12–26; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 31; M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, 106, 1–54.
- [2] T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4392–4398.
- [3] T. Kauffmann, B. Laarmann, D. Menges, K.-U. Voß, D. Wingbermühle, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 507–510.
- [4] G. A. Molander, E. R. Burkhardt, P. Weinig, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4990–4991.
- [5] a) Alkyl- und Arylmagnesiumiodide zeigen bei der Reaktion mit  $\alpha$ -Alkoxyketonen eine etwas geringere Diastereoselektivität als die analogen Bromide und Chloride: E. L. Eliel in *Asymmetric Synthesis*, Band 2 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic, New York, 1983; b) House et al. beschrieben die Addition von Alkylmagnesiumalkoxiden RMgOR' an Carbonylverbindungen, die jedoch von unerwünschter Kondensation und Reduktion begleitet ist; die Addition an 4-*tert*-Butylcyclohexanon liefert 2:1-Gemische von axialen bzw. äquatorialen Alkoholen: H. O. House, W. L. Respess, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 301–303; c) Bei der Addition an 4-*tert*-Butylcyclohexanon scheinen Agentien des Typs RMgNR<sub>2</sub> ebenfalls keine Vorteile zu bieten: E. C. Ashby, J. T. Laemmle, *Chem. Rev.* **1975**, 75, 521–546; d) Einige chiral modifizierte Organomagnesium-Verbindungen gehen enantioselektive Carbonyladditionen ein: T. D. Inch, G. J. Lewis, G. L. Sainsbury, D. J. Sellers, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3657–3660; J. P. Battioni, W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2068–2069; A. I. Meyers, M. E. Ford, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1341–1344; T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455–1460; R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49.
- [6] Da bei der Reaktion Lithiumsalze **4** entstehen, sind auch komplexe magnesium- und lithiumhaltige Agentien, z. B. at-Komplexe, zu berücksichtigen.
- [7] Tatsächlich gelangen keine Carbonyladditionen mit dem in situ hergestellten Methylmagnesiumtrifluoracetat CH<sub>3</sub>MgOC(O)CF<sub>3</sub>; vermutlich wird in diesem Fall das elektrophilere C-Atom angegriffen, so daß das Agens unter den Reaktionsbedingungen nicht existenzfähig ist oder gar nicht erst gebildet wird.
- [8] M. T. Reetz, S. Maus, *Tetrahedron* **1987**, 43, 101–108.
- [9] D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828–5835; P. R. Jones, E. J. Goller, W. J. Kauffman, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3311–3315.
- [10] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, B. Wenderoth, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1441–1454.
- [11] Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6411–6413.
- [12] T. Matsumoto, Y. Hosoda, K. Mori, K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 3156–3160.
- [13] a) G. D. Meakins, R. K. Percy, E. E. Richards, R. N. Young, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1106–1109; b) R. Luderer, J. E. Woodall, J. L. Pyle, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2909–2910.
- [14] Aus elektronischen Gründen sollte eigentlich der axiale Angriff bevorzugt sein, sterische Effekte können jedoch überwiegen: G. Frenking, K. F. Köhler, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1167–1170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1146–1149; siehe auch Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 908.
- [15] Hergestellt aus Diisopropylamin und salzfreiem (*n*Bu)<sub>2</sub>Mg. Das Ausmaß der Diastereoselektivität bei der Addition von **15** an den Aldehyd **9** ändert sich nicht in Anwesenheit von Li-Salzen.
- [16] Hergestellt durch Reaktion des entsprechenden Sulfonamids mit (*n*Bu)<sub>2</sub>Mg (in situ aus *n*BuMgCl und *n*BuLi).
- [17] Salzeffekte können ebenfalls eine Rolle spielen (vgl. auch [6,15]).