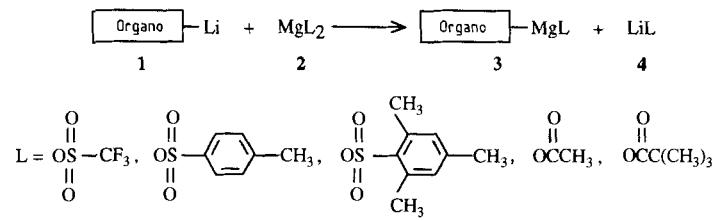


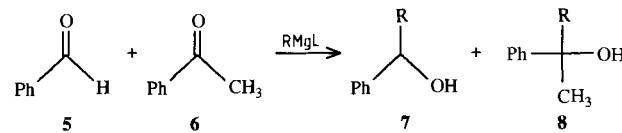
- [9] Die Züchtung von kristallographisch analysierbaren Einkristallen gelang durch Kristallisation von **3b** in 1,2-Dichlorbenzol bei langsamem Abkühlen (Abkühlrate: 2 °C pro h; Starttemperatur: 180 °C). Die Kristalle enthalten ein Molekül 1,2-Dichlorbenzol pro Molekül **3**. Enraf-Nonius-CAD-4-Diffraktometer ($\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung, $\lambda = 1.5404 \text{ \AA}$, Graphitmonochromator). $\text{C}_{50}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}_{16}$, monokline Kristalle der Raumgruppe $P2_1$; $a = 12.840$, $b = 13.816$, $c = 18.748 \text{ \AA}$, $\beta = 107.35^\circ$, $V = 3174.5 \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.35 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 61.175 \text{ cm}^{-1}$, 3766 Reflexe, davon 2585 beobachtet ($I > 3\sigma(I)$; $F_0 > 4$). 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 Fehlordinungen gezeigt. Im letzten Verfeinerungscyclus sind die berechneten H-Atome im „riding mode“ mit isotropen Temperaturkoeffizienten, C, Cl, O und S mit anisotropen Temperaturkoeffizienten versehen worden ($R = 0.066$, $R_w = 0.069$ 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 denjenigen 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 ($E_{1/2} = 0.31 \text{ V}$), Dichlormethan, Tetrabutylammoniumhexafluorophosphat, 100 mVs⁻¹.
- [13] Die Elementarzusammensetzung des Produkts der Elektrolyse von **2a** entspricht der Summenformel **3a**(PF₆)_{1.7}.
- [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.



Schema 1. Magnesierung von Carbanionen als Methode zur Steuerung der Chemo- und Stereoselektivität. Organo = CH_3 , $n\text{C}_4\text{H}_9$, $i\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{PhC}\equiv\text{C}$, C_6H_5 .

1 mit Magnesium-Salzen **MgL₂** **2** transmetalliert. Da wir noch nicht die Struktur und das Schlenk-Gleichgewicht untersucht haben, ist die gewählte Schreibweise **3** als formal zu betrachten^[6].

Die so hergestellten Agentien **3** addieren glatt an Carbonylverbindungen analog herkömmlichen Grignard-Agentien RMgX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$). 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^[7]. Die ersten Hinweise für präparativ interessante Ligandeneffekte ergaben sich bei einer einfachen Studie zur Chemoselektivität. 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_3 die Regel und basiert unter anderem auf sterischen Effekten, die durch die sperrigen Liganden **L** am Titan hervorgerufen werden^[1, 8].



Schema 2. Produktverhältnis **7:8** (in Abhängigkeit von RMgL): 55:45 (CH_3MgBr), 95:5 (CH_3MgOTs), 99:1 ($\text{CH}_3\text{MgOC(O)C(CH}_3)_3$), 60:40 ($n\text{BuMgBr}$), 99:1 ($n\text{BuMgOTs}$).

Trotz beachtlicher Fortschritte ist das Cram/Anti-Cram-Problem bei Additionen an α -chirale Aldehyde des Typs **9** noch immer nicht allgemein gelöst^[9–12]. 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^[10] oder höher als bei Reaktionen anderer selektiver metallorganischer Agentien^[11]. Ferner können verzweigte Alkylreste wie Isopropyl addiert werden, die im Rahmen der Titan-Chemie ausschließlich zu unerwünschten Reduktionen führen^[11].

Eine weitere präparative Herausforderung ist die stereoselektive Addition von Arylmetall-Agentien an substituierte Cyclohexanonderivate, denn „flache“ Agentien dieser Art führen zu **1:1**- oder **2:1**-Gemischen von Alkoholen mit axial- und äquatorialgebundener OH-Gruppe^[13]. Im Falle von **4-tert-Butylcyclohexan** **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^[13], führt das sperrige Analogon $\text{PhMgOSO}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ zu einer Diastereoselektivität von 90 % zugunsten von **13a**^[14].

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 CITiL_3 ($\text{L} = \text{Cl}, \text{OR}, \text{NR}_2$, usw.)^[11]. Da die Richtung und das Ausmaß der Selektivität bei Carbonyladditionsreaktionen in hohem Maße vom Liganden **L** abhängt, ermöglicht eine solche Transmetallierung unter anderem die Nutzung von Ligandeneffekten in der Carbanionen-Chemie. Obwohl in jüngerster Zeit auch andere Metalle in ähnlicher Weise erprobt wurden (so z.B. Cer^{-[2]}, Eisen^{-[3]} und Ytterbium-Salze^[4]), hat man den möglichen Einfluß von Liganden auf die Selektivität bislang nicht untersucht; gleiches gilt für die klassischen Grignard-Agentien^[5]. 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

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

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

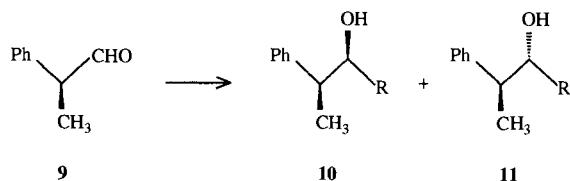
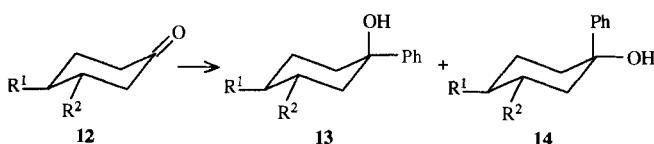


Tabelle 1. Stereoselektive Grignard-Additionen an den Aldehyd 9.

Agens	Ausb. [%]	10:11
CH ₃ MgX (X = Cl, Br, I)	> 80	≈ 70:30[9]
CH ₃ MgOTf [a]	86	90:10
CH ₃ MgOTs [b]	76	92:8
CH ₃ MgOSO ₂ C ₆ H ₅ (CH ₃) ₃	63	94:6
CH ₃ MgOAc	83	91:9
CH ₃ MgOC(O)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 ₂ C ₆ H ₅ (CH ₃) ₃	68	95:5
<i>n</i> BuMgOC(O)Bu	68	95:5
<i>i</i> PrMgI	≈ 70	80:20[12]
<i>i</i> PrMgOC(O)Bu	85	94:6
PhC≡CMgCl	73	74:26
PhC≡CMgOTs	77	87:13
PhC≡CMgOSO ₂ C ₆ H ₅ (CH ₃) ₃	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!

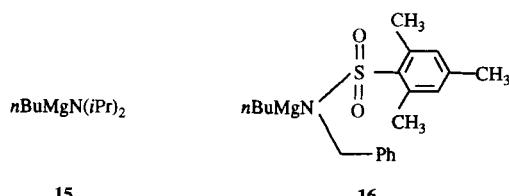


Schema 3. 12–14: R¹ = *t*Bu, R² = H (a); R¹ = H, R² = CH₃ (b).

Tabelle 2. Additionen an Cyclohexanonderivate 12.

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

Schließlich wurden auch stickstoffhaltige Liganden getestet. So reagieren die Agentien 15^[15] und 16^[16] 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 Chemoselektivitätstest mit dem Aldehyd/Keton-Paar 5/6 durchge-



15

16

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^[17]. 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]₂ (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 kühl 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 Röhren die Temperatur auf 0 °C steigen und arbeitet mit gesättigter NH₄Cl-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. Laermann, 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 α -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' 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 CH₃MgOC(O)CF₃; 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 Elhafiz, *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 (nBu)₂Mg. 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 (nBu)₂Mg (*in situ* aus nBuMgCl und nBuLi).
- [17] Salzeffekte können ebenfalls eine Rolle spielen (vgl. auch [6,15]).