

Table 2. Reaction of benzaldehyde with CH_3MgI in a magnetic field flux of 0.3 T.

Run	CH_3MgI	Benzaldehyde	Addition time [min]	Conversion [%]	Isolated yield [%]
1 [a]	1.4 mmol in 1 mL Et_2O	100 μL in 0.2 mL C_6H_6 /1 mL Et_2O	60	100	80
2	Run 1 repeated; addition over 90 min; comparable conversion				
3 [b]	2.7 mmol in 3 mL Et_2O	300 μL in 0.2 mL C_6H_6 /1 mL Et_2O	90	100	80

[a] The solution of benzaldehyde was added to the Grignard reagent. [b] The Grignard reagent was added to the solution of benzaldehyde.

Two magnets were used in Groningen: a 0.3 T permanent horseshoe magnet with a homogeneous magnetic field between the poles, dimensions: 4 cm (diameter) \times 3 cm (separation); and an electromagnet (Bruker B-E 20 C8) adjusted to 1.2 T with a homogeneous field between the poles, dimensions: diameter 7.8 cm (diameter) \times 3 cm (separation). The field strengths were checked with a Gaussian meter. The magnets used in Bonn were like those described in reference [1]; the Bruker magnet was adjusted to 2.3 T. The field strengths were not checked.

The reaction mixtures were quenched with an excess of water and extracted with ether. Conversions were determined by

^1H NMR spectroscopy (300 MHz, recorded in CDCl_3) or gas chromatography (GC). Optical rotations were measured in methanol or toluene, and the enantiomeric excesses were determined by GC using a chiral column (WCOT fused silica, CP-cyclodextrine- β -2,3,6-M-19, 0.25 mm \times 50 m, 7501 Chrompack). Baseline separations were obtained in all cases. The experimental error in the *ee* determination is estimated to be 1 %. In no case did we observe a distribution of enantiomers that deviated within experimental error from a 50:50 ratio.

At this time on the basis of the experiments that have been carried out, we must conclude that we have been unsuccessful in reproducing the Breitmaier results. At the request of the editor of *Angewandte Chemie* we make these initial results available.

Received: June 3, 1994 [C20005]

- [1] G. Zadel, C. Eisenbraun, G.-J. Wolff, E. Breitmaier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 454.
- [2] a) C. A. Mead, A. Moscovitz, H. Wynberg, F. Meuwese, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1063; b) W. Rhodes, R. C. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6247.
- [3] F. Takahashi, K. Tomii, H. Takahashi, *Electrochim. Acta*, **1986**, *31*, 127.
- [4] W. A. Bonner, *Origins Life and Evol. Biosphere* **1990**, *20*, 1.
- [5] L. D. Barron, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5539.
- [6] H. Wynberg, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2831.
- [7] A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7265.

Absolute asymmetrische Synthese allein durch ein statisches homogenes Magnetfeld?

Gerd Kaupp* und Thorsten Marquardt

Die absolute asymmetrische Synthese ist von größter Bedeutung für das Entstehen von Chiralität auf der Erde. Die physikalischen und chemischen Grundlagen für die Erzeugung von Chiralität ohne chirale Hilfsstoffe sind wohlbekannt^[1]. Von daher überraschte eine Veröffentlichung von Breitmaier et al.^[2], wonach aus homogener Lösung allein durch Anlegen eines statischen homogenen Magnetfelds (0.2–2.1 T) eine effiziente (*Re*)/(*Si*)-Differenzierung prochiraler aromatischer Aldehyde und Ketone bei Reduktion bzw. Grignard-Reaktion (Schema 1) eintreten soll, wobei die gebildeten Alkoholate gallertartig ausfallen. Die *ee*-Werte der isolierten Alkohole sollen sehr hoch (bis 98 %) und leicht reproduzierbar sein^[2]. Regellos sollen die

(*R*)- und (*S*)-Produkte mit jeweils gleichem *ee*-Wert entstehen^[2]. Entgegen wissenschaftlichem Brauch verzichtete die Darstellung völlig auf Erklärungsversuche oder Erläuterungen zur Frage, wie durch ein homogenes Magnetfeld ohne weitere Vorkehrungen Seitendifferenzierungen erreicht werden könnten, obwohl dabei grundlegende Prinzipien verletzt würden. Dies hätte die Veröffentlichung der Arbeit aufhalten müssen, nicht aber ihre schnelle Verbreitung in der Sekundärliteratur^[3] nach dem Erscheinen. Eine Klärung der Sachverhalte hinsichtlich der absoluten asymmetrischen Synthese^[1] ist auch aus förderungspolitischen Gründen erforderlich, denn dieses wichtige Forschungsgebiet darf bei Drittmittelgebern und deren Gutachtern nicht in den Verdacht der unnötigen Kompliziertheit geraten.

Die theoretische Analyse führt zu schwerwiegenden inneren Widersprüchen in der Arbeit von Breitmaier et al.^[2]. Ein statisches Magnetfeld im homogenen Bereich ist gerichtet, aber keinesfalls chiral. Es kann also für sich allein keine Chiralität in Form von *ee*-Werten bei der Reaktion achiraler Moleküle erzeugen, etwa nach dem vom magnetischen Circulardichroismus



Schema 1.

[*] Prof. Dr. G. Kaupp, T. Marquardt
FB9 – Organische Chemie I der Universität
Postfach 2503, D-26111 Oldenburg
Telefax: Int. + 441/798-3409

oder der magnetooptischen Rotationsdispersion bekannten Faraday-Effekt. Dazu bedürfte es der Überlagerung gerichteter Zusatzfelder, so daß die Summe der Feldwirkungen chiral wäre^[4]. Nun wurde berichtet^[2], daß immer in demselben Magnetfeld für dieselbe Reaktion regellos (*R*)- oder (*S*)-Produkte mit genau denselben *ee*-Werten entstehen. Dies würde aus Symmetriegründen bedeuten, daß sich die Richtung der unerkannten chiralitätsgebenden Zusatzfelder vor jedem Versuch nach dem Zufallsprinzip relativ zum Magnetfeld neu einstellte, eine Vorstellung, die nicht ernsthaft erwogen werden kann. Die Auseinandersetzung mit der Arbeit von Breitmaier et al.^[2] zwingt also zur Erwägung chemischer Gründe. Sehr kurz wird in der Publikation die Bildung gallertartiger Niederschläge nach dem Eintropfen der Reagentien in homogene Lösungen erwähnt. Versuchen wir, darauf aufbauend ein Modell für den Eingriff des Magnetfelds in die chemischen Reaktionen zu entwerfen, so müssen wir auch hier aus Symmetriegründen scheitern. Anders als bei Keimbildungen für die Kristallisation achiraler Moleküle in chiralen Raumgruppen, die bei wirksamer Selbstimpfung nur eine Sorte enantiomorpher Kristalle liefern kann^[1–5], gibt es keinen entsprechenden Mechanismus für das selektive Ausfällen chiraler Alkoholate aus homogener Lösung, auch nicht unter der Wirkung eines homogenen Magnetfelds, denn die möglicherweise mikrokristallin ausfallenden Produkte müssen zuerst chemisch erzeugt werden. Das heißt, die Seitendifferenzierung müßte vor dem Ausfällen gelingen. Bei gleicher Feldrichtung (man beachte den Bezug auf etwaige Zusatzfelder) sollen wahllos entweder (*Re*)- oder (*Si*)-Reaktionen von Anfang bis Ende begünstigt sein^[2], und die Reagentien tropfen in die homogene Lösung ein. Das Gravitationsfeld kann daher beim besten Willen nicht bemüht werden. Da das Magnetfeld nicht chiral ist, gibt es in diesem Stadium keine (*Re*)/(*Si*)-Differenzierung und die (lokale) Überschreitung des Löslichkeitsprodukts für das (*R*)-Alkoholat tritt zum gleichen Zeitpunkt ein wie die für das (*S*)-Alkoholat. Wenn nicht amorphe Phasen oder racemische Mischkristalle ausfallen, werden die enantiomeren (*R*)- und (*S*)-Kristallite nebeneinander gebildet. Für diesen letzten Fall ließe sich durchaus denken, daß das gerichtete Magnetfeld zwischen den enantiomeren Kristallsorten selektieren kann, wenn man annimmt, daß diese in irgendeiner Weise die Primärreaktion mit dem nachfolgend zugetropften Reagens seitendifferenzierend katalysieren. Aber auch dieses Modell für eine magnetische Aktivierung chiraler Katalysatoren ist hier nicht anwendbar, denn wahllos sollen entweder die (*R*)- oder die (*S*)-Produkte im Überschuß entstehen und durch Impfung soll man (nur im Magnetfeld) das (*R*)-Produkt mit hohem *ee*-Wert erhalten, wenn dieses zugesetzt war, aber auch umgekehrt das (*S*)-Produkt, wenn mit jenen geimpft worden war^[2]. Diese inneren Widersprüche würden sich aus Symmetriegründen auch bei anders konstruierten Erklärungsschemata ergeben. Daher ist zu schließen, daß die Experimente von Breitmaier et al.^[2] nicht reproduziert werden können, wenn nicht weitere Voraussetzungen geschaffen waren, die nicht mitgeteilt wurden.

Dementsprechend schlugen unsere *Nacharbeitungsversuche* fehl. Auf private Rückfrage nach besser spezifizierten Reaktionsbedingungen erhielten wir vom Korrespondenzautor einige über die Angaben in Lit.^[2] hinausgehende „Tips“^[6], die wir soweit wie möglich berücksichtigten, ohne ihren Sinn immer zu verstehen (Eintropfstelle innerhalb des Feldes ca. 0.5 cm ober-

halb der Lösung von Substrat oder Reagens zentriert; sehr langsam eintropfen; nicht rühren, sondern sehr langsam Stickstoff durchleiten oder gelegentlich das Körbchen bewegen; Diethylether oder Tetrahydrofuran (THF) können Diisoamylether ersetzen; der Aldehyd kann zur im Feld zentrierten Lösung von RMgX in Ether/Benzol getropft werden; die Wahl des Magneten war in Bonn nicht kritisch: Permanentmagnet 0.35 T, 7 cm, oder Elektromagnet 0.2–1.4 T, 7 cm, oder Kryomagnet 2.1 T, 15 cm, waren in Bonn erfolgreich). Wir nutzten das homogene Magnetfeld eines 90 MHz-Perkin-Elmer-R32-NMR-Spektrometers nach Herausnahme der Probeneinsätze. Da es erklärtermaßen darum ging zu zeigen, daß entgegen elementaren Prinzipien^[4] ein achirales Magnetfeld allein die *ee*-Werte erzeuge^[2], ließen wir das Magnetfeld so effektiv wie möglich einwirken und nutzten ein Reaktionsgefäß, das den homogenen Feldbereich für die publizierte Ansatzgröße so vollständig wie möglich ausfüllte. Diese Abweichung von den Bonner Bedingungen (50 mL-Dreihalskolben im homogenen Bereich zentriert) müßte jedweide Magnetfeldwirkung verstärken, nicht verringern. In keinem Fall ließ sich optische Drehung des Reaktionsprodukts [reines Enantiomer: $[\alpha]_D = \pm 46.3$ ($c = 1$, Toluol)] bei den Reaktionen von Acetophenon mit LiAlH₄ und Benzaldehyd mit CH₃MgI beobachten (Nachweisgrenze des Polarotronic Universal von Schmidt und Hensch: $\alpha = \pm 0.01$; $d = 20$ cm), wenn der schonend aufgearbeitete Gesamtansatz polarimetrisch untersucht wurde. Dies umfaßte acht Versuche mit zahlreichen Variationen entsprechend Lit.^[2] und später unter Berücksichtigung der aus Bonn erhaltenen Tips^[6].

Unser *Reaktionsgefäß* bestand aus einem am Ende plattgedrückten Glasrohr (Breite 5.0 cm, Dicke außen 1.00 ± 0.01 cm, innen 0.60 ± 0.01 cm; Füllhöhe vor dem Zutropfen 2.0 cm, nachher 4.0 cm, Eintropfdauer ≥ 2 h; Polabstand 1.4 cm, Poldurchmesser 7.5 cm; Tropfhöhe 6–8 cm und 0.5–1.5 cm), das mit einer externen Klammer möglichst zentrisch im Magnetfeld fixiert wurde und mit Argon gespült war. Durch die Lösung perlte ein starker, schwacher oder gar kein Strom von Argon (dann Schütteln alle 15 min). Die Ansatzgrößen waren wie in Lit.^[2] beschrieben. CH₃MgI wurde in THF oder Diethylether hergestellt und im letzten Fall die Lösung auch 1:1 mit Benzol verdünnt. Die chemischen Ausbeuten waren quantitativ bei den LiAlH₄-Reduktionen und 85–95 % bei den Grignard-Reaktionen. Alle Reaktionen wurden noch im Magnetfeld durch Wasserzugabe beendet. Neutralisiert wurde mit NH₄Cl. Die Diethylether-Extrakte wurden im Vakuum rotierend eingedampft, mit Toluol auf 10 mL verdünnt und polarimetrisch analysiert.

Angesichts des völligen Mißlingens der Nacharbeitung beider absoluten asymmetrischen Synthesen im homogenen Magnetfeld wurde aus Kostengründen davon abgesehen, auch die anderen Reaktionsbeispiele von Breitmaier et al.^[2] außerhalb Bonns nachzuarbeiten, weil nicht zu erwarten war, daß dabei von Null verschiedene *ee*-Werte erhalten würden.

Als *Schluffolgerung* ist folgendes festzuhalten: Bei den Experimenten zu Abbildung 1 in Lit.^[2] müssen Bedingungen vorgelegen haben, über die weder in der Publikation^[2] noch in der Privatmitteilung^[6] berichtet wurde. Absolute asymmetrische Synthesen unter dem Einfluß von physikalischen Feldern erfordern nach wie vor, daß diese chiral sind^[4]. Ein homogenes Magnetfeld allein ist nicht chiral und kann daher auch keine (*Re*)/(*Si*)-Differenzierung bewirken. Dies muß angesichts des Aufsehens, das die Publika-

tion von Breitmaier et al.^[2] erregte^[3], mit aller Deutlichkeit noch einmal festgestellt werden.

Eingegangen am 12. Juni 1994

- [1] Literaturzitate in G. Kaupp, M. Haak, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 727; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 694, und L. Caswell, M. Garcia-Garibay, J. R. Scheffer, J. Trotter, *J. Chem. Educ.* **1993**, *70*, 785.

- [2] G. Zadel, C. Eisenbraun, G.-J. Wolff, E. Breitmaier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 454.
[3] *Chem. Eng. News* **1994**, *72* (9), 36.
[4] R. C. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 380; E. Edwards, K. Cooper, R. C. Dougherty, *ibid.* **1980**, *102*, 381, zit. Lit.
[5] J. M. McBride, R. L. Carter, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 298; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 293.
[6] E. Breitmaier, persönliche Mitteilung, 12. Mai 1994.

Keine enantioselektiven Reaktionen im statischen Magnetfeld

Aus der Dissertation von G. Zadel (abgeschlossen 1993) und Paralleluntersuchungen von Catja Eisenbraun erschien unter meiner Federführung zusammen mit G. Zadel, C. Eisenbraun und G.-J. Wolff in dieser Zeitschrift (*Angew. Chem.* **1994**, *106*, 460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 454) die Zuschrift „Enantioselektive Reaktionen im statischen Magnetfeld“. Mehrere auswärtige Arbeitsgruppen teilten mir danach mit, daß die beschriebenen Experimente (1,2-Addition von Grignard-Verbindungen an Aldehyde; Reduktion prochiraler Ketone mit Lithiumaluminiumhydrid) im Gegensatz zu den von uns publizierten Ergebnissen keine Enantiomerenüberschüsse ergaben. Daraufhin veranlaßte ich, daß drei erfahrene Mitarbeiter meiner Arbeitsgruppe (F. Keller, K. Berlin und T. Marx) völlig unabhängig vom Hauptexperimentator (G. Zadel) die wichtigsten Experimente [Reduktion von 2-Acetylnapthalin mit Lithiumaluminiumhydrid zu (*R*)- oder (*S*)-1-(2-Naphthyl)ethanol; 1,2-Addition von Methylmagnesiumiodid an Benzaldehyd zu (*R*)- oder (*S*)-1-Phenylethanol] wiederholten. Mehrere, teilweise in meinem Beisein, jedoch in Abwesenheit von G. Zadel, in Bonn und Karlsruhe durchgeführte Versuche dieser Mitarbeiter ergaben keine meßbaren Enantiomerenüber-

schüsse (NMR mit $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$, GC mit β -Cyclodextrin, Polarimetrie). In einem Fall konnten wir eindeutig (GC-MS, Polarimetrie) nachweisen, daß die von G. Zadel vorbereitete Eduktlösung zur Reduktion von Propiophenon mit Lithiumaluminiumhydrid neben Propiophenon auch erhebliche Mengen (+)-1-Phenylpropanol enthielt. Diese Täuschung und zwei weitere Manipulationen hat G. Zadel vor Zeugen eingestanden. Danach müssen wir leider davon ausgehen, daß auch die Daten der Publikation sowie „erfolgreiche“ Reproduktionsversuche durch andere Mitarbeiter meiner Arbeitsgruppe und Gastwissenschaftler in Gegenwart von G. Zadel durch konsequente und besonders geschickt getarnte Manipulationen zustande kamen. Daher distanziere ich mich auch im Namen der Mitautoren C. Eisenbraun und G. J. Wolff von allen experimentellen Ergebnissen dieser Veröffentlichung.

E. Breitmaier
Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn
Eingegangen am 21. Juni 1994