

- NMR (79.50 MHz, $[D_6]$ Benzol, 300 K, $\delta((H_3C)_2SiHCl) = 11.7$, extern): $\delta = 22.8$.
- [16] a) H.-U. Siehl in *Dicoordinated Carbocations* (Hrsg.: P. J. Stang, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, 1997, Kap. 5, S. 189–263; b) siehe Lit. [9c,d].
- [17] a) M. Kira, T. Hino, H. Sakurai, *Chem. Lett.* 1993, 153; b) S. R. Bahr, P. Boudjouk, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 4514; c) Z. Xie, D. J. Liston, T. Jelinek, V. Mitro, R. Bau, C. A. Reed, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993, 384; d) J. B. Lambert, S. Zhang, S. M. Ciro, *Organometallics* 1994, 13, 2430.
- [18] Spektroskopische Daten von **4a** · $[B(C_6F_5)_4]$ (Daten des Anions siehe bei **4b**): 1H -NMR (400.14 MHz, $[D_6]$ Benzol, 300 K, $\delta(C_6D_6H) = 7.20$): $\delta = 1.42$ (s, 3H; C^a -CH₃), 1.26 (m, 2H; H^b), 0.4–0.3 (m, 4H; H^{c/d}), –0.06 (s, 12H; CH₃); ^{13}C -NMR (100.63 MHz, $[D_6]$ Benzol, 300 K, $\delta(C_6D_6) = 128.0$): $\delta = 184.8$ (q, $J(C,H) = 9$ Hz; C^a), 77.7 (s; C^b), 15.9 (t, $J(C,H) = 131$ Hz; C^c), 15.0 (t, $J(C,H) = 126$ Hz; C^d), 9.3 (q, $J(C,H) = 136$ Hz; C^e), –0.8 (q, $J(C,H) = 121$ Hz; Si(CH₃)₂); ^{29}Si -NMR (79.50 MHz, $[D_6]$ Benzol, 300 K, $\delta((H_3C)_2SiHCl) = 11.7$, extern): $\delta = 24.1$.
- [19] Y. Apeloig, T. Müller in *Dicoordinated Carbocations* (Hrsg.: P. J. Stang, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, 1997, Kap. 2, S. 9.
- [20] Die NBO-Analyse wurde auf dem B3LYP/6-31G(d)/B3LYP/6-31G(d)-Niveau durchgeführt. a) NBO 4.0: E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 1996; b) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 1988, 88, 899.
- [21] In der Rechnung zu Gleichung (1b) wurde die Energie des energiereicheren Isomers (*Z*)-**8(H)** verwendet. Die Konformation der Phenylgruppe relativ zur C=C-Bindung in (*Z*)-**8(H)** (*C_{ortho}-C_{ipso}*-C-C-Diederwinkel $\Theta = 33.7^\circ$) gleicht der in **4b(H)** ($\Theta = 31.0^\circ$), während in (*E*)-**8(H)** der Phenylring und die C=C-Bindung coplanar sind ($\Theta = 0^\circ$). Würde zur Berechnung die Energie von (*E*)-**8(H)** zugrunde gelegt werden, würde dies die ausgeprägte Konjugation zwischen der C=C-Bindung und dem Phenylsubstituenten einschließen und damit wäre der Vergleich zwischen **4b** und **8** unausgewogen.

Asymmetrische Synthese eines chiralen sekundären Grignard-Reagens**

Reinhard W. Hoffmann,* Bettina Hölzer,
Oliver Knopff und Klaus Harms

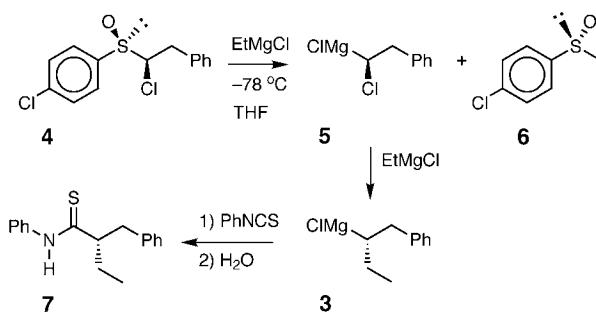
Chirale Organometallverbindungen haben Bedeutung für die stereoselektive Synthese. Dies betrifft vor allem die chiralen α -heterosubstituierten Organolithium- und Organo-magnesiumverbindungen.^[1] Deren Reaktion mit Elektrophilen verlaufen jedoch stereochemisch nicht immer einheitlich. So weiß man oft nicht, ob das Eintreten von Inversion, Retention oder partieller Racemisierung überwiegend von der Natur des Elektrophils bedingt ist oder inwieweit das α -ständige Heteroatom beteiligt ist. Klärung über den intrinsi-

schen stereochemischen Verlauf der Reaktionen von Organolithium- und Grignard-Verbindungen mit Elektrophilen könnten unsubstituierte chirale Organolithium- und Grignard-Verbindungen bringen. Hierzu scheinen die Verbindungen **1**^[2] und **2**^[3] geeignet. Da diese jedoch mehr als ein stereogenes Zentrum enthalten, bleibt es dahingestellt, wie weit bei den Reaktionen von **1** und **2** der Reaktionsverlauf durch die Chiralität des Molekülgerüstes mitbestimmt wird. Unzweideutig wären Untersuchungen an einfachen chiralen sekundären Grignard-Reagentien wie etwa **3**. Wir berichten hier über die „Synthese“ der enantiomeren angereicherten Verbindung **3** (> 90 % ee) und den stereochemischen Verlauf ihrer Oxidation zum sekundären Alkohol **8** (siehe Tabelle 1).



Enantiomerenreine Grignard-Verbindungen definierter Konfiguration wie **3** kann man nicht aus enantiomerenreinen sekundären Halogenalkanen mit Magnesiummetall gewinnen,^[4] weil hier Elektronentransferprozesse und freie Radikale^[5] die stereochemische Information auslöschen. Halogen/Magnesium- oder Sulfoxid/Magnesium-Austauschreaktionen scheiden ebenfalls als Weg zu **3** aus, da **3** als ein einfaches sekundäres Grignard-Reagens zu energiereich ist, um in solchen Prozessen unter Nutzung einer thermodynamischen Triebkraft freigesetzt zu werden.

Eine Reaktion, die sich zur Bildung von **3** eignet und die wir genutzt haben, ist die carbenoide Homologisierung an α -Haloalkyl-Grignard-Reagentien.^[6] Der Weg zu **3** war offen, nachdem wir jüngst ausgehend vom enantiomeren- und diastereomerenreinen Sulfoxid **4** durch einen Sulfoxid-Magnesium-Austausch das α -Chloralkyl-Grignard-Reagens **5** herstellen konnten.^[7] Die weitere Reaktion mit überschüssigem Ethylmagnesiumchlorid bei Temperaturen zwischen –50 und –30 °C lieferte das Grignard-Reagens **3**. *Ethylmagnesiumchlorid* wurde aus zwei Gründen gewählt. Zum einen



verläuft die Racemisierung von **3** mit Chlorid als Gegenion am langsamsten.^[8] Zum anderen ist die Carbenoid-Homologisierung mit Ethyl-Grignard-Reagentien in THF nur geringfügig durch die konkurrierende Bildung eines umgelagerten Grignard-Reagens kompliziert.^[9]

Die so bei –50 °C aus **4** mit Ethylmagnesiumchlorid im Überschuss^[10] (5–10 Äquiv.) erhaltenen Lösung von **3** wurde bei –78 °C mit Phenylisothiocyanat versetzt und anschlie-

[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann, Dipl.-Chem. B. Hölzer, Dipl.-Chem. O. Knopff, Dr. K. Harms
Fachbereich Chemie
Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-282-8917
E-mail: rwho@chemie.uni-marburg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260 und Graduiertenkolleg „Metallorganische Chemie“) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

ßend auf Raumtemperatur erwärmt, wobei 56 % des Thioamids **7** erhalten wurden. Das Thioamid **7** hatte laut HPLC-Analyse einen *ee*-Wert von 93 %. Aus der Lösung von **7** erhielten wir eine geringe Menge an kristallinem Material von **7** mit 78% *ee*. Durch Röntgenstrukturanalyse^[11] einerseits und die HPLC-Analyse des vermessenen Kristalls andererseits wurde die absolute Konfiguration des Überschuss-Enantiomers wie gezeigt zugeordnet. Demzufolge ist die Carbenoid-Homologisierung von **5** zu **3** unter Inversion verlaufen.^[12] Den geringfügigen Verlust an Enantiomerereinheit schreiben wir einer konkurrierenden Racemisierung auf der Stufe von **5** zu. Das Reagens **3** scheint bei -78°C konfigurativ stabil zu sein. Erst beim Erwärmen auf -10°C kommt es zu einer Racemisierung, die nach einem Zeitgesetz erster Ordnung mit $k = (3.46 \pm 0.05) \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ entsprechend einer Halbwertszeit von ca. 5 h verläuft. Dies gilt für das Grignard-Reagens **3** in dem gewählten Lösungsmittel und der Reaktionsmischung. Zum Vergleich: Für die Epimerisierung von **2** zum *exo*-Norbornylmagnesiumbromid in Diethylether fand man bei Raumtemperatur eine Halbwertszeit von ca. 5 h.^[3, 13]

Der Zugang zu **3** mit bekannter absoluter Konfiguration^[12] und die Enantioselektivität von ca. 90% *ee* machen es möglich, den stereochemischen Verlauf von Folgereaktionen zu untersuchen und auf diese Weise Aussagen zum Mechanismus zu erhalten. Dies sei am Beispiel der Oxidation von **3** zum sekundären Alkohol **8** illustriert. Die absolute Konfiguration des linksdrehenden Alkohols ist bekannt.^[14] Die Oxidation von Organolithium- und Grignard-Verbindungen kann durch Übertragung eines Sauerstoffatoms aus dem Oxidationsmittel erfolgen, sie kann aber auch durch einen Elektronentransfer auf das Oxidationsmittel eingeleitet werden. Ein Blick auf die Ergebnisse in Tabelle 1 zeigt, dass je nach Art des Oxidationsmittels der eine oder andere Reaktionsweg dominiert. Das Molybdänperoxid **9**,^[15] das Davis-Oxaziridin **10**^[16] und der Peroxyborsäureester **11**^[17] oxidieren

Tabelle 1. Stereochemischer Verlauf der Oxidation des Grignard-Reagens **3** zum Alkohol **8**.

Oxidationsmittel	Ausb. (8) [%]	<i>ee</i> (8) [%]
$\text{MoO}_5 \cdot \text{Py} \cdot \text{DMPU}^{[a]}$	9	84
$\text{PhSO}_2 \text{N}(\text{Ph})\text{O}$	10	80
$\text{B}(\text{OEt})_3$	11	80
$\text{Me}_3\text{Si}-\text{O}-\text{O}-\text{SiMe}_3$	12	20
$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{tBuOOH}$	13	82
$\text{Li}-\text{O}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$		75
$\text{O}= \text{O}$		89
		15

[a] Py = Pyridin, DMPU = *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff.

3 zu **8** unter Retention der Konfiguration und weitgehender (>90%) Erhaltung der Enantiomerenreinheit. Bei der Oxidation mit Bis(trimethylsilyl)peroxid **12**^[18] tritt bereits merkliche Racemisierung ein. Weitgehende Racemisierung wurde bei der Oxidation mit dem Peroxotitan-Reagens **13**,^[19] mit lithiertem *tert*-Butylhydroperoxid^[20] sowie mit molekularem Sauerstoff beobachtet.

Wir haben damit gezeigt, dass mit dem enantiomerenangereicherten chiralen sekundären Grignard-Reagens **3** eine Sonde zur Verfügung steht, mit der man, wie die Oxidation zum Alkohol **8** zeigt, mechanistische Einblicke in die Art der Folgereaktionen von Grignard-Reagentien gewinnen kann.

Eingegangen am 11. April 2000 [Z14970]

- [1] M. Braun, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E19d, **1993**, S. 853–1138.
- [2] a) M. Tanaka, I. Ogata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 1094; b) H. Schumann, B. C. Wassermann, F. E. Hahn, *Organometallics* **1992**, 11, 2803–2811; c) D. Dakternieks, K. Dunn, D. J. Henry, C. H. Schiesser, E. R. Tiekkink, *Organometallics* **1999**, 18, 3342–3347.
- [3] a) F. R. Jensen, K. L. Nakamaye, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3437–3438; b) J. San Filippo, J. W. Nicoletti, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1940–1944.
- [4] H. M. Walborsky, A. E. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3288–3296.
- [5] a) H. W. H. J. Bodewitz, C. Blomberg, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* **1973**, 29, 719–726; b) H. W. H. J. Bodewitz, C. Blomberg, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1053–1063.
- [6] a) J. Villiéras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1511–1520; b) R. C. Hahn, J. Tompkins, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 937–940; c) C. DeLima, M. Julia, J.-N. Verpeaux, *Synlett* **1992**, 133–134.
- [7] R. W. Hoffmann, P. G. Nell, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 354–355; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 338–340.
- [8] R. W. Hoffmann, P. Nell, R. Leo, K. Harms, *Chem. Eur. J.* **2000**, im Druck.
- [9] R. W. Hoffmann, O. Knopff, A. Kusche, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1521–1523; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1462–1464.
- [10] Bei der Reaktion des Sulfoxids **4** zum Grignard-Reagens **3** werden mindestens drei Äquivalente an Ethylmagnesiumchlorid verbraucht, da das Sulfoxid-Coproduct **6** weiter zu Diethylsulfoxid und *p*-Chlorphenylmagnesiumchlorid umgesetzt wird. Wir haben daher mehr als drei Äquivalente an Ethylmagnesiumchlorid eingesetzt, um die Geschwindigkeit, mit der **5** zu **3** umgesetzt wird, zu erhöhen und so die konkurrierende Racemisierung von **5** weitgehend zu unterdrücken.
- [11] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-143893“ (**7**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)..
- [12] Diese Aussage basiert auf der bislang nicht bewiesenen Annahme, dass die Addition des Grignard-Reagens **3** an Phenylisothiocyanat unter Erhaltung der Konfiguration verläuft.
- [13] A. G. Davies, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. B* **1969**, 317–321.
- [14] S. Nazabadioko, R. J. Pérez, R. Breiva, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1597–1604.
- [15] N. J. Lewis, S. Y. Gabhe, M. R. DeLaMater, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1479–1480.
- [16] F. A. Davis, J. Wei, A. C. Sheppard, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5115–5118.
- [17] R. W. Hoffmann, K. Ditrich, *Synthesis* **1983**, 107–109.
- [18] M. Taddei, A. Ricci, *Synthesis* **1986**, 633–635.
- [19] a) G. Boche, K. Möbus, K. Harms, M. Marsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2770–2771; b) M. Husemann, Dissertation, Universität Marburg, **1996**.
- [20] G. Boche, K. Möbus, K. Harms, J. C. W. Lohrenz, M. Marsch, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 604–607.