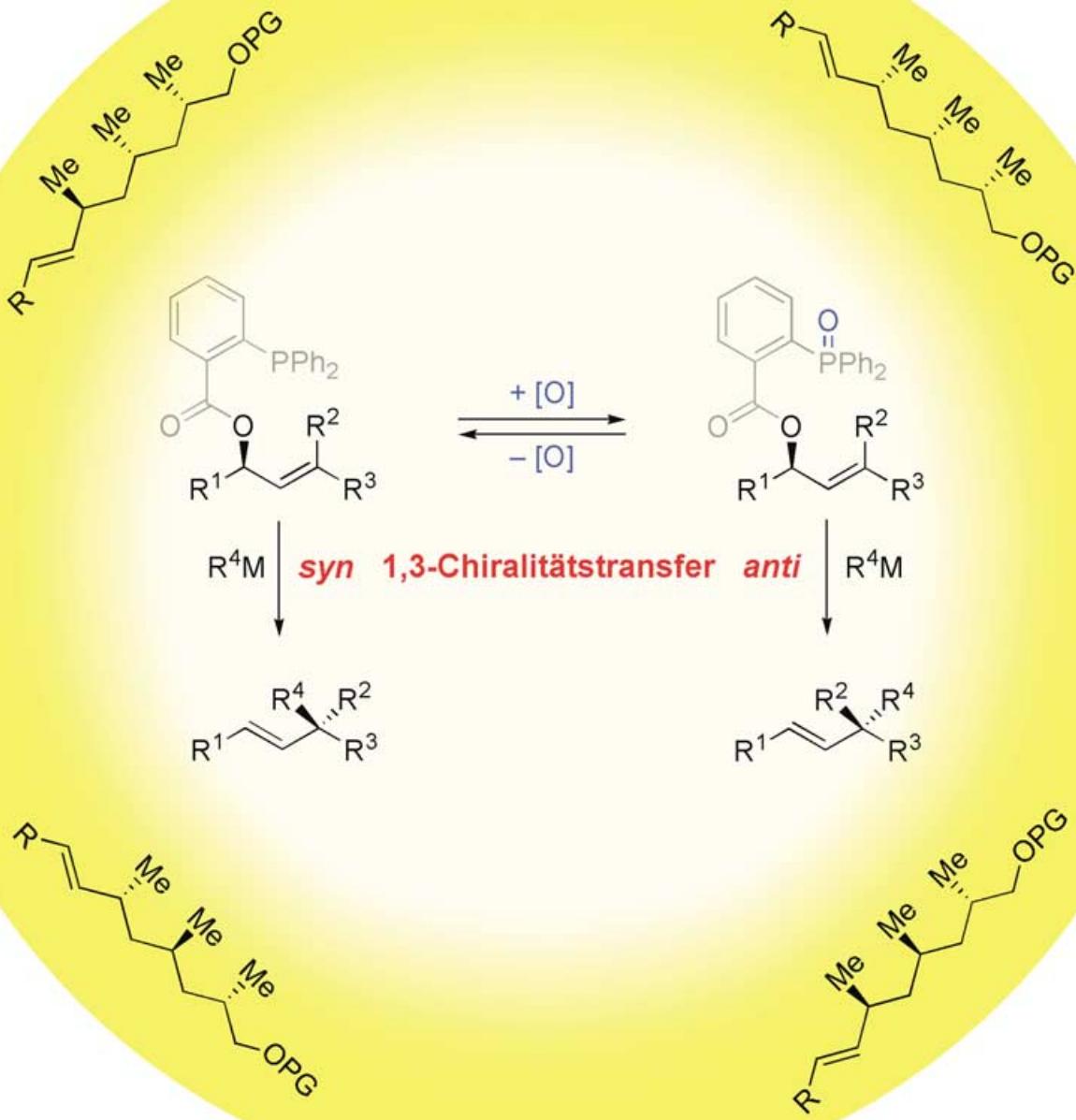


Zuschriften



Ein Umschalten zwischen *syn*- und *anti*-Substitution unter 1,3-Chiralitätstransfer bewirkt die Oxidation der dirigierenden Abgangsgruppe bei der Reaktion von Grignard-Reagentien mit Allylelektronen. Die *syn*-dirigierende Wirkung wurde zum Aufbau von Oligo(desoxypropionaten) genutzt. Mehr dazu finden Sie in den beiden Zuschriften von B. Breit et al. auf den folgenden Seiten.

Asymmetrische Synthesen

Stereospezifischer und stereodivergenter Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren durch eine schaltbare dirigierte/nicht-dirigierte allylische Substitution**

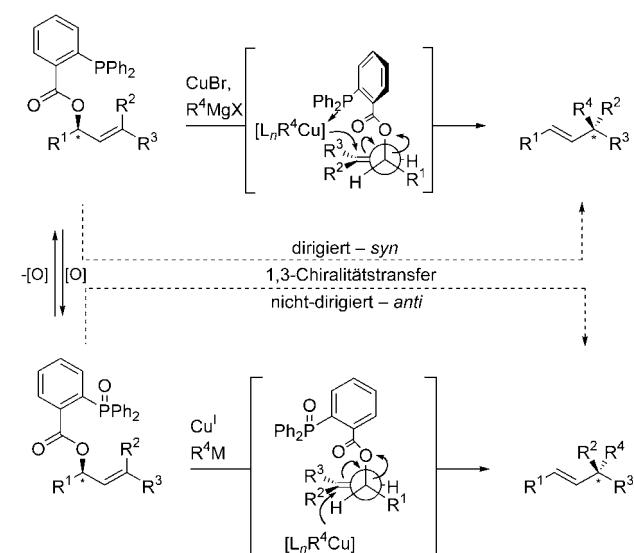
Bernhard Breit,* Peter Demel und Christopher Studte

Der enantioselektive Aufbau quartärer stereogener Kohlenstoffzentren ist eine Herausforderung in der organischen Synthese. Einige Fortschritte wurden durch katalytische enantioselektive Methoden erzielt, doch bis heute gibt es keine generelle Lösung für dieses Syntheseproblem.^[1] Eine Alternative bietet der 1,3-Chiralitätstransfer: Ausgehend von Allylsubstraten mit leicht zugänglichem stereogenem Zentrum, z.B. sekundären Allylalkoholen, kann man mithilfe sigmatroper Prozesse, z.B. der Claisen-Umlagerung, unter 1,3-Chiralitätstransfer zuverlässig ein quartäres Stereozentrum generieren.^[2] Ein Nachteil dieser Vorgehensweise ist die strukturelle Einschränkung, der das transferierbare Kohlenstoffnucleophil reaktionsbedingt unterliegt. Eine generellere Lösung könnte die allylische Substitution mit metallorganischen Nucleophilen liefern, sofern diese unter vollständiger Selektivitätskontrolle verlaufen. Vor allem die kupfervermittelte allylische Substitution ist hier von Interesse, da diese die Einführung harter Nucleophile wie Alkyl-, Alkenyl- und Aryl-Gruppen in ein bestehendes Kohlenstoffgerüst erlaubt.^[3] Diese Reaktionen verlaufen im Allgemeinen unter *anti*-Angriff des Nucleophils bezüglich der Abgangsgruppe.^[3,4] Ein schwer zu lösendes Problem ist allerdings die gleichzeitige Kontrolle des regio- und stereochemischen Verlaufs, und nur wenige erfolgreiche Ausnahmen sind bekannt.^[5]

Fortschritte wurden mithilfe aktiver Substratkontrolle mittels Reagens-dirigierender Abgangsgruppen erzielt. Vor allem Carbamate^[6] und Benzothiazole^[7] haben sich hier als nützlich erwiesen. Aber auch in diesen Fällen ist die Kontrolle der Doppelbindungskonfiguration im Produkt oft unbefriedigend, wodurch der Chiralitätstransfer nur unvollständig stattfindet.^[3] Des Weiteren muss in vielen Fällen ein Überschuss an Organometallreagens eingesetzt werden, was insbesondere bei der Übertragung von wertvollen organischen Resten von Nachteil ist. Wir fanden kürzlich eine Lösung für dieses Problem durch Verwendung der *ortho*-Diphenylphosphanylbenzoat-Funktion (*o*-DPPB) als effizienter Reagens-dirigierender Abgangsgruppe. So konnten kupfervermittelte und -katalysierte allylische Substitutionen

realisiert werden, bei denen äquimolare Mengen an Grignard-Reagentien ausreichen und die unter exzellenter Kontrolle von Chemo-, Regio- und Stereoselektivität verlaufen sowie eine Rezyklierung der Abgangsgruppe ermöglichen.^[8]

Wir berichten hier über den regioselektiven, stereospezifischen und stereodivergenten Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren unter Einsatz der *o*-DPPB-dirigierten und kupfervermittelten allylischen Substitution mit Grignard-Reagentien. Weiterhin zeigen wir, dass sich der stereochemische Verlauf der Titelreaktion durch eine oxidative Ein-/Ausschaltung der dirigierenden Wirkung der *o*-DPPB-Funktion invertieren lässt. Dies ermöglicht den Aufbau beider Enantiomere des Substitutionsproduktes ausgehend von einem Substratantiomer (Schema 1).



Schema 1. Konzept einer stereodivergenten allylischen Substitution mit Organokupferreagentien für den stereospezifischen Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren unter Verwendung des *o*-DPPB/*o*-DPPB-Oxid-Systems.

Zunächst untersuchten wir die Regioselektivität der allylischen Substitution beim Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren. So erhielt man durch Umsetzen des trisubstituierten Allyl-*o*-DPPB-Esters **1**^[9] mit 0.5 Äquiv. CuBr-SMe₂^[10] und 1.1 Äquiv. Grignard-Reagens^[11] die S_N2'-Produkte **2** und **3** mit vollständiger Kontrolle von Regio- und Diastereoselektivität (Tabelle 1, Nr. 1 und 2). Auch die primären trisubstituierten Allylalkohole Geraniol und Nerol konnten über die entsprechenden *o*-DPPB-Ester (*E*)-**4** und (*Z*)-**4** auf analoge Weise glatt mit perfekter Regioselektivität unabhängig von der Doppelbindungsgeometrie des Ausgangsmaterials in die S_N2'-Produkte **5–7** überführt werden (Tabelle 1, Nr. 3–6).

Zur Untersuchung des Chiralitätstransfers wählten wir die *o*-DPPB-Ester (*–*)-**8a** und (*–*)-**8b**, die leicht aus *D*-Mannit zugänglich sind. Die entsprechenden Substitutionsprodukte sind mit geeigneten Funktionalitäten ausgestattet, um einen flexiblen Einbau des quartären Stereozentrums in ein gewünschtes Kohlenstoffgerüst zu ermöglichen. Die

[*] Prof. Dr. B. Breit, Dr. P. Demel, Dipl.-Chem. C. Studte
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-8715
E-mail: bernhard.breit@orgmail.chemie.uni-freiburg.de

[**] Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, den Fonds der Chemischen Industrie sowie durch die Krupp-Stiftung (Alfried Krupp-Förderpreis für junge Hochschullehrer für B.B.).

Tabelle 1: Regioselektivität bei der Bildung quartärer Kohlenstoffzentren durch *o*-DPPB-dirigierte allylische Substitution.

Nr. ^[a]	<i>o</i> -DPPB-Ester	RMgX (Äquiv.)	Produkt	S _N 2':S _N 2 ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]
1	(<i>o</i> -DPPB)O Me Me Me	1 MeMgI (1.1)	Me Me Me	>99:1	68 ^[d]
2	(<i>o</i> -DPPB)O Me Me Me	1 <i>n</i> BuMgBr (1.1)	Me Me Me Me	99:1	99
3	Me Me Me O(<i>o</i> -DPPB)	(E)-4 MeMgI (1.2)	Me Me Me Me	95:5	91
4	Me Me Me O(<i>o</i> -DPPB)	(E)-4 EtMgBr (1.2)	Me Me Me Et Me	>98:2	80
5	Me Me Me O(<i>o</i> -DPPB)	(Z)-4 EtMgBr (1.2)	Me Me Me Et Me	>98:2	95
6	Me Me Me O(<i>o</i> -DPPB)	(E)-4 <i>n</i> BuMgBr (1.2)	Me Me Me <i>n</i> Bu Me	>99:1	87

[a] *c*(*o*-DPPB-Ester) = 0.05 M, *c*(Grignard-Reagens) = 0.51–1.23 M in Et₂O, Zugabezeit 30 min. [b] Bestimmt mittels GC (CPSil5CB, 30 m, 0.32 mm ID, Chrompack). [c] Ausbeute nach destillativer (Nr. 1) oder chromatographischer Aufarbeitung (Nr. 2–6). [d] Die niedrige Ausbeute ist bedingt durch die hohe Flüchtigkeit des Produktes.

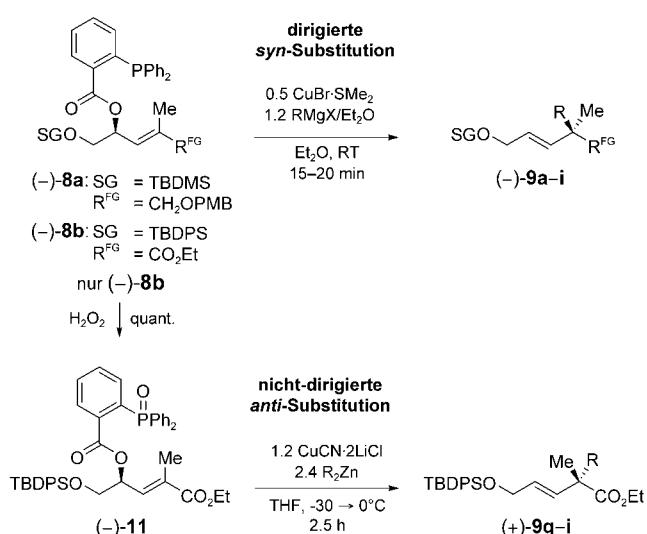
Reaktion des *para*-Methoxybenzyl(PMB)-Ethers (**–8a**) mit einer Reihe von Grignard-Reagentien in Gegenwart von 0.5 Äquiv. CuBr-SMe₂ verlief glatt mit exzellenter Regio- und Stereoselektivität (Schema 2; Tabelle 2, Nr. 1–4) und perfektem 1,3-Chiralitätstransfer unter Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren (Tabelle 2, Nr. 2–4). Beim Einsatz des Benzyl-Grignard-Reagens war der Chiralitätstransfer etwas geringer

(91 %, Tabelle 2, Nr. 5). Die absolute Konfiguration der Substitutionsprodukte wurde anhand der Umwandlung von (**–9b**) in den bekannten Ester (**–10**) bestimmt [Gl. (1); DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon].^[5b]

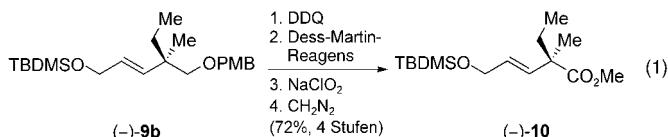
Tabelle 2: Stereospezifischer und stereodivergenter Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren – acyclische Substrate.

Nr. ^[a]	Reaktant ^[b]	R ²	S _N 2':S _N 2 ^[c]	E:Z ^[c]	Produkt (ee [%]) ^[c]	CT [%] ^[d]	Ausb. [%] ^[e]
1	8a (94)	Me	>95:5	>95:5	9a	–	72
2	8a (94)	Et	>99:1	>99:1	(–9b) (94)	100	86
3	8a (93)	<i>n</i> Bu	>99:1	>99:1	(–9c) (93)	100	99
4	8a (93)	<i>i</i> Pr	>99:1	>99:1	(–9d) (93)	100	89
5 ^[f]	8a (93)	Bn	>99:1	>99:1	(–9e) (85)	91	53
6	8a (92)	<i>t</i> Bu	14:86 ^[g]	80:20 ^[g]	9f (nb)	nb	90
7	8b (>99)	Et	>99:1	>99:1	(–9g) (98)	98	84
8	8b (>99)	<i>n</i> Bu	>99:1	>99:1	(–9h) (97)	98	87
9	8b (>99)	<i>i</i> Pr	>99:1	>99:1	(–9i) (97)	98	84
10	11 (>99)	Et	>99:1	>99:1	(+) 9g (99)	100	85
11	11 (>99)	<i>n</i> Bu	>98:2	>98:2	(+) 9h (99)	100	87
12 ^[h]	11 (>99)	<i>i</i> Pr	97:3 ^[g]	>95:5	(+) 9i (>99)	100	94

[a] *c*(*o*-DPPB-Ester) = 0.05 M, *c*(Grignard-Reagens) = 0.76–1.23 M in Et₂O, Zugabezeit 15–20 min. [b] Die *o*-DPPB-Ester wurden aus den entsprechenden Allylalkoholen^[12] nach einem bekannten Veresterungsprotokoll hergestellt.^[9] Die Enantiomerenreinheit (ee) wurde auf der Stufe der entsprechenden Allylalkohole bestimmt [Chiralpak-AD (**8a**), Chiralcel-OD-H (**8b**)]. [c] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie (Nr. 1) oder HPLC-Analyse (Nr. 2,3,5,7,9: Chiralcel-OD-H; Nr. 4: Chiralpak-AD nach Entfernen der TBDMS-Gruppe; Nr. 9,12: Chiralcel-OD-H nach Entfernen der TBDPS-Gruppe). [d] Der Chiralitätstransfer (CT) wurde berechnet als CT = [ee(**9**)/ee(**8/11**)]100. [e] Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [f] *c*(**8a**) = 0.01 M in Et₂O. Das Grignard-Reagens (*c* = 0.07 M in Et₂O) wurde während 90 min zugegeben. [g] Produktverhältnisse wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. [h] Mit N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) als Cosolvens (ein Drittel des Gesamtlösungsmittelvolumens).



Schema 2: Stereospezifischer und stereodivergenter Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren durch eine schaltbare dirigierte/nicht-dirigierte allylische Substitution ausgehend von den acyclischen Substraten (**–8a/b** und **–11**) (siehe Tabelle 2; SG = Schutzgruppe, PMB = *para*-Methoxybenzyl, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl).

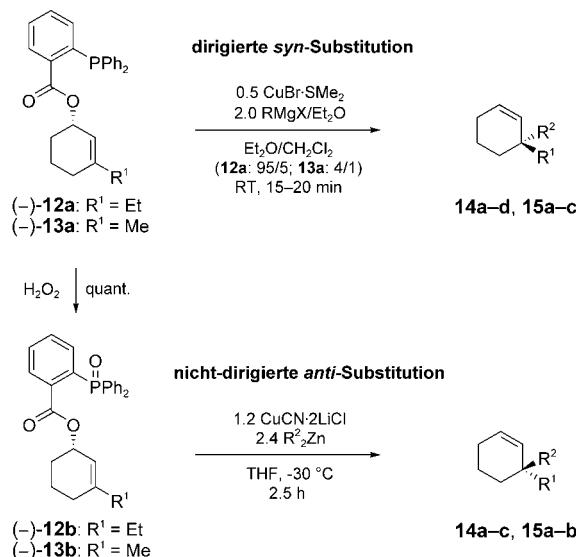


Dies zeigte, dass alle Reaktionen erwartungsgemäß als *syn*-Substitution bezüglich der Abgangsgruppe verlaufen waren. Damit agiert die *o*-DPPB-Funktion als dirigierende Abgangsgruppe durch Phosphan-Koordination des Organkupferreagens. Ein Übergangszustand, mit dem der beobachtete stereochemische Verlauf erklärt werden kann, ist in Schema 1 gezeigt. Die entsprechende allylische Substitution mit dem Enoat (*-*8b) birgt die Schwierigkeit einer thermodynamisch ungünstigen Enoatdekonjugation sowie das Problem der schlechten Chemoselektivität wegen der gegenüber nucleophilen Grignard-Verbindungen reaktiven Ethylesterfunktion.^[3,5a,b] Interessanterweise gelingt sogar in diesem Fall eine vollständig chemo-, regio- und stereoselektive allylische Substitution mit exzellentem Chiralitätstransfer unter Bildung der Substitutionsprodukte (*-*9g–i) (Tabelle 2, Nr. 7–9).

Um ausgehend vom gleichen Allyl-*o*-DPPB-Ester-Enantiomer einen Zugang zu den entsprechenden anderen Enantiomeren dieser Substitutionsprodukte zu erreichen, müsste es gelingen, den stereochemischen Verlauf der allylischen Substitution zu invertieren, d.h., man müsste von einer dirigierten *syn*-Substitution zu einem nicht-dirigierten *anti*-Angriff des Nucleophils bezüglich der Abgangsgruppe umschalten können. Dies erfordert ein Abschalten der dirigierenden Wirkung der *o*-DPPB-Funktion, z.B. durch Oxidation der Phosphanfunktion im *o*-DPPB-Enoat (*-*8b) zum entsprechenden Phosphanoxid (*-*11). In diesem sollte die Fähigkeit der Kupferreagens-Koordination unterdrückt sein, wobei gleichzeitig die Abgangsgruppenqualität der Benzoatfunktion erhöht wird.

Behandelt man den Allyl-*o*-DPPB-Oxid-Ester (*-*11) mit Dialkylzinkreagentien in Gegenwart von CuCN·2LiCl in THF, so erhält man die S_N2'-Produkte (*+*-9g–i) in guten Ausbeuten und perfekter Regioselektivität sowie exzellentem 1,3-*anti*-Chiralitätstransfer.^[13] Setzt man dagegen den *o*-DPPB-Ester (*-*8b) den identischen Reaktionsbedingungen (Tabelle 2, Nr. 10–12) aus, so findet man selbst nach verlängerter Reaktionszeit (24 h) und Erwärmen auf Raumtemperatur keinerlei Substitutionsprodukte. Demzufolge erfüllt die Oxidation der Phosphanfunktion zum Phosphanoxid zwei Aufgaben: So wird einerseits die dirigierende Wirkung der *o*-DPPB-Funktion ausgeschaltet und somit der dirigierte *syn*-Substitutionsweg unterdrückt. Gleichzeitig wird die Qualität der *o*-DPPB-Abgangsgruppe durch Oxidation zum *o*-DPPB-Oxid erhöht, was den nicht-dirigierten *anti*-Substitutionsweg unter diesen Reaktionsbedingungen erst ermöglicht. Außer für acyclische Substrate kann diese Methode mit gleicher Effizienz auch für cyclische Substrate, z.B. die Sechsringssysteme **12a/b** und **13a/b**, verwendet werden (Schema 3, Tabelle 3).

Damit haben wir gezeigt, dass das *o*-DPPB/*o*-DPPB-Oxid-System als schaltbare dirigierende/nicht-dirigierende Abgangsgruppe in einer kupfervermittelten allylischen Sub-



Schema 3: Stereospezifischer und stereodivergenter Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren durch eine schaltbare dirigierte/nicht-dirigierte allylische Substitution ausgehend von den cyclischen Substraten (*-*12a/b und *-*13a/b) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Stereospezifischer und stereodivergenter Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren – cyclische Substrate.

Nr.	Reaktant ^[a]	R	S _N 2':S _N 2 ^[b]	Produkt (ee [%]) ^[b]	CT [%] ^[c]	Ausb. [%] ^[d]
1 ^[e]	12a (97)	Me	99:1	(+)- 14a (96)	99	> 95
2 ^[e]	12a (97)	<i>n</i> Bu	> 99:1	(+)- 14b (96)	99	> 95
3 ^[e]	12a (97)	<i>i</i> Pr	98:2	(-)- 14c (96)	99	> 95
4 ^[e]	12a (97)	Ph	40:60	(+)- 14d (92)	95	> 95
5 ^[f]	13a (94)	Et	96:4	(-)- 14a (91)	97	> 95
6 ^[f]	13a (94)	<i>n</i> Bu	98:2	(+)- 15a (94)	100	> 95
7 ^[f]	13a (94)	<i>i</i> Pr	96:4	(-)- 15b (91)	97	> 95
8 ^[f]	13a (94)	Ph	41:59	(+)- 15c (82)	87	> 95
9 ^[g]	12b (97)	Me	99:1	(-)- 14a (93)	96	> 95
10 ^[g]	12b (97)	<i>n</i> Bu	> 99:1	(-)- 14b (96)	99	> 95
11 ^[g]	12b (97)	<i>i</i> Pr	97:3	(+)- 14c (94)	97	> 95
12 ^[g]	13b (94)	Et	> 99:1	(+)- 14a (93)	99	> 95
13 ^[g]	13b (94)	<i>n</i> Bu	99:1	(-)- 15a (94)	100	> 95
14 ^[g]	13b (94)	<i>i</i> Pr	99:1	(+)- 15b (93)	99	> 95

[a] Die Enantiomerenreinheit (ee) wurde mittels HPLC bestimmt [Chiralpak-AD-H (**12a**), Chiralcel-OD-H (**13a**)]. [b] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie und GC-Analyse [Supelco Beta Dex 110 (**14a**, **14d**, **15c**), C.E.I. G-TA (**14b**, **14c**, **15a**, **15b**)]. [c] Der Chiralitätstransfer (CT) wurde berechnet als CT = [ee(Produkt)/ee(Reaktant)] · 100. [d] Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [e] Die Cu-komplexierten *o*-DPPB-Ester wurden in Et₂O/CH₂Cl₂ (95:5, *c* = 0.01 M) zum Grignard-Reagens (*c* = 0.05 M in Et₂O) mittels Spritzenpumpe zugegeben (6 mL h⁻¹). [f] Wie [e], aber Et₂O/CH₂Cl₂ (4:1, *c* = 0.01 M). [g] Die oxidierten *o*-DPPB-Ester (*c* = 0.07 M in THF) wurden zu den Zink-Kupfer-Reagentien (*c* = 1.00 M in THF) zugegeben (Spritzenpumpe, 12 mL h⁻¹).

stitution mit Grignard- und Organozinkreagentien dienen kann. Mit diesem System gelingt der regioselektive, stereospezifische und stereodivergente Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren, d.h., ausgehend von einem Substratenantiomer sind beide Enantiomere des entsprechenden Substitutionsproduktes auf einfache Weise erhältlich.

Experimentelles

Repräsentative Arbeitsvorschriften:

(*-*)**9h** – *syn*-Substitution: Zu einer Lösung von frisch gereinigtem (*-*)**8b** (82 mg, 0.117 mmol, *ee* > 99%) in Diethylether (2.3 mL) gab man CuBr·SMe₂ (11.9 mg, 0.058 mmol). Nach Rühren (5 min) bei RT erhielt man eine gelbe Lösung. Dazu gab man innerhalb von 20 min mittels Spritzenpumpe *n*BuMgBr (0.11 mL, 0.140 mmol, 1.23 M Lösung in Diethylether). Nach vollständiger Zugabe des Grignard-Reagens wurde mit ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (2.5 mL), gefolgt von Diethylether (10 mL) und wässr. NH₃-Lösung (12.5 %, 1 mL) versetzt. Diese Mischung wurde mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden sukzessive mit Wasser (10 mL) sowie ges. wässr. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether (60/70)/Diethylether (95:5) ergab 45 mg analysenreines (*-*)**9h** (85 %, S_N2':S_N2 > 99:1, *E*:*Z* > 99:1, *ee* > 97%) als farbloses Öl. HPLC (Chiralcel OD-H, 15°C, 0.8 mL *n*-Heptan/min, 227 nm): *t*_R(*-*)**9h** 20.01 min (98.7%), *t*_R(*+*)**9h** 21.90 min (1.3%). [α]_D²⁰ = -3.7 (*c* = 1.75 in CHCl₃). ¹H-NMR (400.136 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.06 (s, 9H, 3 × CH₃), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.28 (m, 4H, 2 × CH₂), 1.53 (m, 1H, CH₂), 1.67 (m, 1H, CH₂), 4.10 (m, 1H, CH₂), 4.13 (m, 1H, CH₂), 4.22 (dd, 2H, *J* = 5.5, 1.7 Hz, CH₂), 5.58 (m, 1H, CH), 5.90 (dt, 1H, *J* = 15.9, 1.7 Hz, CH), 7.39 (m, 6H, ArH), 7.68 ppm (m, 4H, ArH). ¹³C-NMR (100.624 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 14.2, 19.2, 21.0, 23.1, 26.81 (3C), 26.84, 39.2, 47.6, 60.5, 64.5, 127.60 (4C), 127.64, 129.6 (2C), 133.9, 134.2 (2C), 135.6 (4C), 176.0 ppm. Elementaranalyse für C₂₈H₄₀O₃Si (452.70): ber.: C 74.29, H 9.01; gef.: C 74.38, H 8.91.

(*+*)**9h** – *anti*-Substitution: Eine frisch hergestellte Lösung von CuCN·2LiCl in THF (52 μL, 0.052 mmol, 1M Lösung, eine Mischung der beiden Salze wurde vor Verwendung 2 h bei 120°C im Ölumpenvakuum getrocknet) wurde auf -30°C gekühlt, mit THF verdünnt (0.5 mL), mit *n*Bu₂Zn (0.1 mL, 0.1 mmol, 1.0M Lösung in Heptan) tropfenweise versetzt und weitere 10 min bei dieser Temperatur unter Bildung einer farblosen Lösung gerührt. Hierzu gab man innerhalb von 5 min das Phosphanoxid (*-*)**11** (31 mg, 0.043 mmol, *ee* > 99%) in THF (1 mL). Die resultierende farblose Reaktionslösung ließ man 2.5 h auf 0°C aufwärmen, wobei sich eine beigefarbene Suspension bildete (DC-Kontrolle zeigte quantitativen Umsatz). Die Reaktionsmischung wurde mit ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (2 mL), Diethylether (20 mL) und wässr. NH₃-Lösung (12.5 %, 0.5 mL) versetzt und mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden sukzessive mit Wasser (10 mL) sowie ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung des Rückstands durch Flash-Chromatographie mit Petrolether (60/70)/Eissigsäureethylester (95:5) lieferte 17 mg analysenreines (*+*)**9h** (87 %, S_N2':S_N2 > 99:1, *E*:*Z* > 98:2, *ee* > 99%) als farbloses Öl. HPLC (Chiralcel OD-H, 15°C, 0.5 mL *n*-Heptan/min, 227 nm): *t*_R(*-*)**9h** 20.01 min (0.5%), *t*_R(*+*)**9h** 21.90 min (99.5%). [α]_D²⁰ = +9.1 (*c* = 0.87 in CHCl₃).

Eingegangen am 11. Februar 2004 [Z53991]

Stichwörter: Allylierungen · Asymmetrische Synthesen · Enantioselektivität · Grignard-Reaktionen · Organokupferreagentien

- [1] a) S. F. Martin, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419–460; b) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066; c) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; d) C. Spino, C. Beaulieu, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2006–2008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1930–1932; e) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725–4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591–4597; f) J. Christoffers, A.

Baro, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1726–1728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688–1690.

- [2] a) [3,3']-Sigmatrope Prozesse: H. Frauenrath, *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. E21, Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 3301–3756; b) [2,3']-Sigmatrope Prozesse: J. Kallmerten, *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. E21, Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 3757–3809; c) Wittig-Umlagerung: T. Nakai, K. Mikami, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 885–902.
[3] Y. Yamamoto, *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. E21, Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 2011–2040; b) B. Breit, P. Demel in *Modern Organocupper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 188–223.
[4] E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3063–3066.
[5] a) T. Ibuka, M. Tanaka, S. Nishii, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1596–1598; b) T. Ibuka, N. Akimoto, M. Tanaka, S. Nishii, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4055–4061; c) N. Harrington-Frost, H. Leuser, M. I. Calaza, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2111–2114.
[6] a) C. Gallina, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3094–3096; b) H. L. Goering, S. S. Kantner, C. C. Tseng, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 715–721; c) J. H. Smitrovich, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12998–12999; d) J. H. Smitrovich, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1601–1614.
[7] a) P. Barsanti, V. Calò, L. Lopez, G. Marchese, F. Naso, G. Pesce, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 1085–1086; b) V. Calò, L. Lopez, W. F. Carlucci, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2953–2956; c) S. Valverde, M. Bernabé, S. Garcia-Ochoa, A. M. Gómez, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2294–2298.
[8] B. Breit, P. Demel, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 429–432.
[9] Die in dieser Arbeit verwendeten *o*-DPPB-Ester wurden in Anlehnung an publizierte Vorschriften hergestellt: B. Breit, G. Heckmann, S. K. Zahn, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 425–434.
[10] Kupferbromid-Dimethylsulfid (99%) wurde von Aldrich bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.
[11] Alle Grignard-Reagenzien wurden frisch nach Standardvorschriften unter Verwendung von aktivierten Magnesiumspänen nach der Dry-Stir-Methode hergestellt: K. V. Baker, J. M. Brown, N. Hughes, A. J. Skarmilis, A. Sexton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 698–703.
[12] J. H. Hong, M.-Y. Gao, Y. Choi, Y.-C. Cheng, R. F. Schinazi, C. K. Chu, *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 37–48.
[13] Experimente mit Magnesiumcupraten ergaben ebenfalls exzellente 1,3-Chiralitätstransfer via *anti*-Substitution. Allerdings war die Regioselektivität zugunsten des S_N2'-Produktes unvollständig. Ein Überschuss an Organozinkreagens war erforderlich, um vollständigen Umsatz zu erreichen.