

## Stereochemischer Verlauf von Grignardreaktionen am asymmetrischen Schwefelatom<sup>[\*\*\*]</sup>

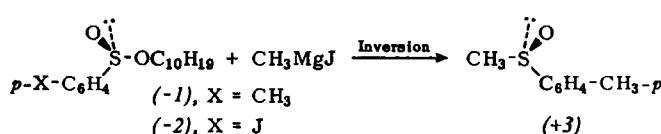
Von H. Hope, U. de la Camp, G. D. Homer, A. W. Messing und L. H. Sommer<sup>[\*]</sup>

Die nucleophile Verdrängung der Alkoxygruppe vom Schwefel in einem Sulfinat mit einem Grignardreagens macht Sulfoxide allgemein zugänglich; (*-*)-Menthyl(*-*)-*p*-toluolsulfinat (*-1*) ist ein leicht darstellbares diastereomeres Vorprodukt, das optisch aktive Sulfoxide,  $p\text{-CH}_3\text{---C}_6\text{H}_4\text{---S}^*\text{O---R}$ , liefert<sup>[1,2]</sup>. Ob diese Grignard-Synthese unter Retention oder Inversion am asymmetrischen Schwefelatom abläuft, ist am sichersten durch röntgenographische Bestimmung der absoluten Konfiguration am Schwefelatom in (*-1*) und einem daraus erhaltenen optisch aktiven Sulfoxid nachzuweisen. Die absolute Konfiguration von (*-*)-Menthyl(*-*)-*p*-jodbenzolsulfinat (*-2*), das die gleiche Konfiguration wie (*-1*) hat<sup>[2,3]</sup>, ist bereits bekannt. Wenn man aus Nomenklaturgründen annimmt, daß die SO-Bindungen in (*-1*) und (*-2*) Einfachbindungen sind, muß beiden Molekülen die (*S*)-Konfiguration zugeordnet werden.

Wir konnten jetzt durch röntgenographische Bestimmung die absolute Konfiguration am Schwefelatom in (+)-Menthyl-*p*-tolylsulfoxid (*+3*) feststellen;  $[\alpha]_D = +145^\circ$  ( $c = 1.1$ , Aceton). (*+3*) wurde durch Umsetzung von (*-1*),  $[\alpha]_D = -196^\circ$  ( $c = 1.3$ , Aceton), mit  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  erhalten.

Die Verbindung kristallisiert orthorhombisch, Raumgruppe  $P_{2}12_12_1$ , mit vier Molekülen in der Elementarzelle;  $a = 5.826$  (6),  $b = 8.621$  (8) und  $c = 16.433$  (3) Å. Dreidimensionale Intensitätsdaten wurden mit einem automatischen Picker-Diffraktometer ( $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung) erhalten. Bei der Strukturbestimmung mit Schwefel als Schweratom wurden die Lageparameter für alle Atome mit anisotropen Temperaturfaktoren für Nicht-Wasserstoffatome sowie isotropen für die Wasserstoffatome nach der Vollmatrix-Kleinste-Quadrat-Methode verfeinert. Wenn anomale Streuung in den Streufaktor für Schwefel ( $\Delta f_S = 0.3$ ,  $\Delta f'_S = 0.6$ ) einbezogen wurde<sup>[4]</sup>, konnte nach der Korrektur für sekundäre Auslöschung<sup>[5]</sup> schließlich für die (*R*)-Konfiguration der R-Faktor 3.4% erreicht werden, während der niedrigste Wert für die (*S*)-Konfiguration 4.4% war. Die Anwendung des Hamiltonschen „R-Faktor-Tests“<sup>[6]</sup> zeigte, daß (*+3*) mit einer Genauigkeit von mehr als 99.99% die (*R*)-Konfiguration zukommt<sup>[7]</sup>. Frühere Ergebnisse von Mislow et al., die auf ORD- und CD-Daten für (*-1*), (*+3*) und andere Sulfoxide beruhten, sind mit unseren Ergebnissen im Einklang.

Demnach ist die Grignard-Synthese optisch aktiver Sulfoxide unter *Inversion* der Konfiguration am Schwefelatom zu formulieren.



Mislow et al.<sup>[2]</sup> haben (+)-Phenyl-*p*-tolylsulfoxid, das aus (*-1*) unter Inversion bei der Grignard-Synthese entsteht, die (*R*)-Konfiguration zugeschrieben. Wir setzten (*-1*) auch mit anderen metallorganischen Reagentien um (Tabelle 1).  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Zn}$  und  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Cd}$  verändern weder den stereochemischen Reaktionsweg noch die Stereospezifität der Reaktion. Bei Methyl-methoxy- $\alpha$ -naphthyl-phenylsilan hängt dagegen der sterische Verlauf von der Art des organometallischen Reagens für die nucleophile Verdrängung der Methoxygruppe ab. Einfache organometallische Alkyl- oder Arylreagentien (Grignard- oder Lithiumverbindungen) reagieren mit dem Methoxysilan unter *Retention* der Konfiguration, während Reagentien mit delokalisierte Ladung wie

Tabelle 1. Phenyl-*p*-tolyl-sulfoxid aus (*-*)-Menthyl(-)(*S*)-*p*-toluolsulfinat (*-1*) [a].

Reagens [b]	Sulfoxid, Konfiguration	$[\alpha]_D$ Aceton (°)	Fp (°C)	Ausb. (%)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$	( <i>R</i> ) — (+)	+21.2	90–92	73
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Zn}$ [c]	( <i>R</i> ) — (+)	+21.6	90–92	70
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Cd}$ [c]	( <i>R</i> ) — (+)	+21.6	90–92	68

[a]  $[\alpha]_D = -196^\circ$  (in Aceton).

[b]  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$  metalliert die benzylichen Protonen in (*-1*).

[c] In Benzol 16 Std. unter Rückfluß.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Li}$  eine *Inversion* herbeiführen<sup>[8]</sup>. Bei derartigen Si-Verbindungen scheinen Inversion und  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion am häufigsten aufzutreten; es sind aber auch Beispiele von Retentionen bei Reaktionen mit schwer zu verdrängenden Austrittsgruppen bekannt<sup>[9]</sup>. Bei Schwefelverbindungen scheinen die nucleophilen Verdrängungen am asymmetrischen Schwefelatom dagegen nur unter Inversion der Konfiguration abzulaufen<sup>[10]</sup>.

Eingegangen am 27. Mai 1967 [Z 39]

[\*] Prof. Dr. H. Hope, Dr. U. de la Camp, G. D. Homer [\*\*], A. W. Messing und Prof. Dr. L. H. Sommer  
Department of Chemistry, University of California  
Davis, Calif. 95616 (USA)

[\*\*] National Institutes of Health Predoctoral Fellow.

[\*\*\*] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation unterstützt.

[1] K. K. Andersen, Tetrahedron Letters 1962, 93.

[2] K. Mislow, M. M. Green, P. Lauer, J. T. Melillo, T. Simmons u. A. L. Ternay jr., J. Amer. chem. Soc. 87, 1958 (1965).

[3] E. B. Fleisher, M. Axelrod, M. Green u. K. Mislow, J. Amer. chem. Soc. 86, 3394 (1964).

[4] International Tables for X-ray Crystallography. Bd. III, Kynoch Press, 1962.

[5] W. H. Zachariassen, Acta crystallogr. 16, 1139 (1963).

[6] W. C. Hamilton, Acta crystallogr. 18, 502 (1965).

[7] In vielen Fällen scheinen absolute Konfigurationen röntgenographisch genauer und billiger bestimmt werden zu können als durch die gebräuchlichsten Methoden der organischen Chemie.

[8] L. H. Sommer u. W. D. Korte, J. Amer. chem. Soc. 89, 5802 (1967). Einige dort veröffentlichten Angaben veranlaßten uns, die Inversion bei der Reaktion (*1*) → (*3*) zu beweisen.

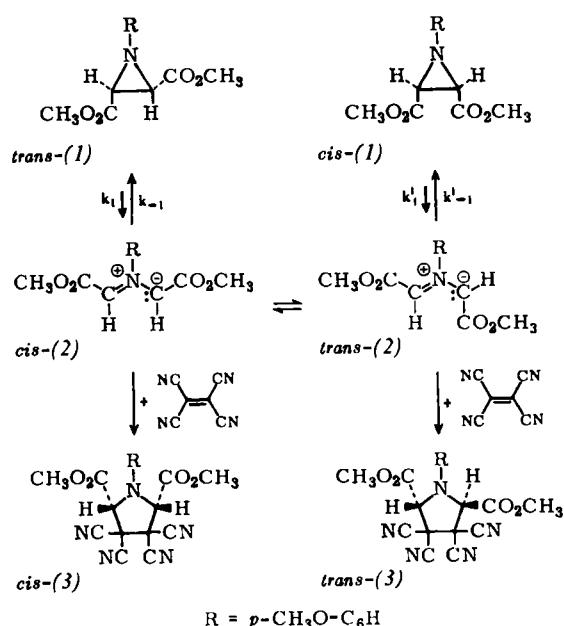
[9] L. H. Sommer: Stereochemistry, Mechanism and Silicon. McGraw-Hill, New York 1965.

[10] Siehe z. B. C. R. Johnson u. D. McCants jr., J. Amer. chem. Soc. 87, 5404 (1965), und dort zitierte Arbeiten; A. Nudelman u. D. J. Cram, ibid. 90, 3869 (1968).

## Azomethin-ylide aus Aziridin-dicarbonsäureestern: Kinetik der *cis-trans*-Isomerisierung und der Ringöffnung

Von R. Huisgen, W. Scheer und H. Mäder<sup>[\*]</sup>

Die epimeren 1-(4-Methoxy-phenyl)aziridin-2,3-dicarbonsäure-dimethylester *cis*-(*1*) und *trans*-(*1*) sind bei Raumtemperatur stabil, setzen sich aber bei  $100^\circ\text{C}$  ins Gleichgewicht. Daß diese *cis-trans*-Isomerisierung über eine neuartige Aziridin-Ringöffnung an der CC-Bindung zu geometrisch isomeren Azomethin-ylid-dicarbonsäureestern *trans*-(*2*) und *cis*-(*2*) stattfindet, beweisen die 1,3-dipolaren Cycloadditionen von (*2*) an Dipolarophile  $a=b$ <sup>[1,2]</sup>. Aktive Dipolarophile unterdrücken die Stereoisomerisierung *trans*-(*2*) ⇌ *cis*-(*2*); stereospezifisch gebildete Addukte an Acetylendi-carbonsäure-dimethylester beweisen, daß sich der Aziridin-Ring conrotatorisch öffnet<sup>[2]</sup>. Diesen Ablauf sagten Woodward und Hoffmann<sup>[3]</sup> für die Ringöffnung des isoelektronischen Cyclopropyl-Anions zum Allyl-Anion voraus.



**Kinetik der Ringöffnung:** Die dilatometrische Verfolgung der Bildung von *cis*-(3) und *trans*-(3) aus *trans*-(1) bzw. *cis*-(1) mit überschüssigem Tetracyanäthylen in Essigester ergibt Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung, die überraschenderweise von der Tetracyanäthylen-Konzentration unabhängig sind (Tabelle 1). Nicht die bimolekulare

Tabelle 1. Kinetik der Ringöffnung von (1) in Äthylacetat; Messung der Adduktbildung mit Tetracyanäthylen (TCNE).

*trans*-(1), 30.6 mmol/l;  $\Delta H^\ddagger = 29.5 \text{ kcal/mol}$ ,  $\Delta S^\ddagger = +0.5 \text{ cal} \cdot \text{grad}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$

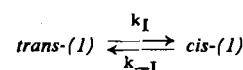
TCNE (Moläquivalente)	10	20	30
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{)}$ bei 100.2 °C	5.13	5.16	5.15
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{)}$ bei 110.0 °C	15.1	15.0	14.8
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{)}$ bei 119.7 °C	39.0	39.1	39.1

*cis*-(1), 40 mmol/l;  $\Delta H^\ddagger = 28.6 \text{ kcal/mol}$ ,  $\Delta S^\ddagger = -1.7 \text{ cal} \cdot \text{grad}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$

TCNE (Moläquivalente)	7.5	15
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{)}$ bei 100.0 °C	6.24	6.12
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{)}$ bei 110.0 °C	17.5	17.5
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{)}$ bei 120.0 °C	46.2	46.1

Vereinigung mit dem Dipolarophil, sondern eine vorgelagerte Reaktion erster Ordnung ist allein geschwindigkeitsbestimmend. Tetracyanäthylen ist ein so aktives Abfangreagens für die Azomethin-ylide, daß nicht nur die Isomerisierung *cis*-(2)  $\rightleftharpoons$  *trans*-(2), sondern auch die elektrocyclische Rückbildung von *trans*-(1) bzw. *cis*-(1) völlig unterbunden wird. Die dilatometrischen Geschwindigkeitskonstanten  $k_d$  sind somit die Ringöffnungsreaktions  $k_1$  bzw.  $k'_1$ . Die Eyring-Parameter (Tabelle 1) sind für *cis*- und *trans*-Form ähnlich; die kleine Aktivierungsentropie spricht für den Übergang eines starren Moleküls in ein neues starres Molekül. NMR-Spektren und Analysen sichern die Struktur der Addukte (3).

**Aziridin-Gleichgewicht und Geschwindigkeit der *cis-trans*-Isomerisierung:** Der zeitliche Ablauf der Isomerisierung läßt sich NMR-spektroskopisch anhand der Singulets der Ringprotonen von *trans*-(1) und *cis*-(1) verfolgen. Die Konstante der Gleichgewichtseinstellung



$k_I + k_{-I}$ , wird von beiden Seiten aus gemessen (Tabelle 2).

Tabelle 2. Kinetik der *cis-trans*-Isomerisierung von (1) in Essigester.

(°)	$10^5 (k_I + k_{-I}) \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$10^5 k_I \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$10^5 k_{-I} \text{ (s}^{-1}\text{)}$
100	2.44	0.71	1.73
110	6.55	1.93	4.62
120	17.04	5.01	12.03

	$\Delta H^\ddagger \text{ (kcal/mol)}$	$\Delta S^\ddagger \text{ (cal} \cdot \text{grad}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}\text{)}$	$\Delta G^\ddagger \text{ (kcal/mol)}$
<i>trans</i> -(1) $\rightarrow$ <i>cis</i> -(1)	28.6	-6.1	30.9 (100 °C)
<i>cis</i> -(1) $\rightarrow$ <i>trans</i> -(1)	28.1	-5.6	30.2 (100 °C)

Der Unterschied der freien Aktivierungsenthalpien stimmt mit dem aus der Gleichgewichtskonstanten  $K = 0.42$  ermittelten  $\Delta G^\ddagger = 0.65 \text{ kcal/mol}$  überein.

Der Gleichgewichtsanteil an *cis*-(1) nimmt mit steigender Polarität des Lösungsmittels zu (Tabelle 3). Die errechneten freien Energiedifferenzen zeigen eine lineare Korrelation zum Polaritätsparameter  $E_T$ <sup>[4]</sup>. Ein ähnlicher Lösungsmittel-Einfluß mit noch stärkerer Bevorzugung des *cis*-Isomeren wurde bei 1-Benzyl-2,3-dibenzoyl-aziridin beobachtet<sup>[5]</sup>. Als Störreaktion tritt eine langsame Dimerisierung von *trans*-(1) und *cis*-(1) zu diastereomeren *N,N'*-Bis(*p*-methoxy-phenyl)piperazin-tetracarbonsäureestern auf<sup>[1]</sup>.

Tabelle 3. Anteil *cis*-(1) im *cis-trans*-Gleichgewicht bei 120 °C.

Solvans	<i>cis</i> -(1) (%)	$E_T$
Tetrachlorkohlenstoff	22	32.5
Äther	26	34.6
Dioxan	29	36.0
Essigester	30	38.1
Deuterochloroform	32	39.1
Methylenchlorid	32	41.1
Aceton	36	42.2
1,3-Dioxolan-2-on	47	46.6

**Energieprofil:** Die Kombination der kinetischen Daten ermöglicht die Aufstellung des Energieprofils (Abb. 1) für Ringöffnung und Isomerisierung. Von acht Molekülen *trans*-(1), die die Mulde von *cis*-(2) erreichen, rollen sieben zurück; eines überwindet den zu *trans*-(2) führenden nächsten Berg. Bei *trans*-(2) ist die Cyclisierung zu *cis*-(1) viermal rascher als der Übergang in *cis*-(2). Die Tiefe der Energiedalen der Azomethin-ylide (2) ist nicht bekannt.

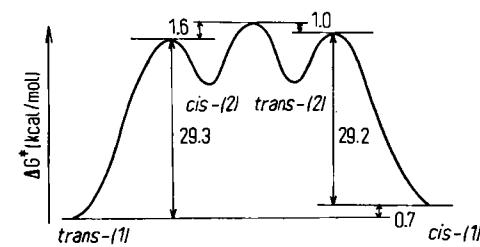
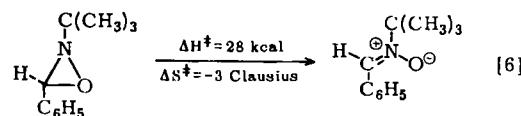


Abb. 1. Energieprofil für die Umwandlungen bei *trans*-(1)  $\rightleftharpoons$  *cis*-(2)  $\rightleftharpoons$  *trans*-(2) bei 100 °C.

In Azomethin-oxiden (Nitronen) ermöglicht der Sauerstoff eine bessere Stabilisierung der negativen Ladung als der Kohlenstoff des Carbanions in Azomethin-yliden. Dies trägt

dazu bei, daß Oxazirane in die offenkettigen Nitronen übergehen.

Eingegangen am 4. Juni 1969 [Z 29a]

[\*] Prof. R. Huisgen, Dr. W. Scheer und

Dipl.-Chem. H. Mäder

Institut für Organische Chemie der Universität  
8 München 2, Karlstraße 23

[1] R. Huisgen, W. Scheer, G. Szeimies u. H. Huber, Tetrahedron Letters 1966, 397.

[2] R. Huisgen, W. Scheer u. H. Huber, J. Amer. chem. Soc. 89, 1753 (1967).

[3] R. B. Woodward u. R. Hoffmann, J. Amer. chem. Soc. 87, 395 (1965).

[4] C. Reichardt u. K. Dimroth, Fortschr. chem. Forsch. 11, 1 (1968).

[5] R. E. Lutz u. A. B. Turner, J. org. Chemistry 33, 516 (1968).

[6] M. F. Hawthorne u. R. D. Strahm, J. org. Chemistry 22, 1263 (1957).

### Unterschiedliche 1,3-dipolare Aktivität cis-trans-isomerer Azomethin-ylid-dicarbonsäureester [\*\*]

Von R. Huisgen, W. Scheer, H. Mäder und E. Brunn [\*]

Die stereoisomeren Azomethin-ylid-dicarbonsäureester *cis*-(2) und *trans*-(2), die durch Conrotation aus den Aziridin-dicarbonsäureestern *trans*-(1) und *cis*-(1) hervorgehen, vereinigen sich stereospezifisch mit hochaktiven Dipolarophilen wie Acetylendicarbonsäureester<sup>[1]</sup> oder Tetracyanäthylen<sup>[2]</sup>. Vermindert man die dipolarophile Aktivität des Mehrfachbindungssystems  $a=b$ , dann konkurriert die *cis-trans*-Isomerisierung der Azomethin-ylide (2) mit der Cycloaddition an  $a=b$ .

Hier tritt ein charakteristischer Unterschied zwischen *trans*-(2) und *cis*-(2) auf. Die Cycloaddition von *trans*-(2) bleibt stereospezifisch auch mit sehr „schlechten“ Dipolarophilen (Tabelle 1); *trans*-(3) ist das einzige NMR-spektroskopisch nachweisbare Addukt. Dagegen liefert *cis*-(2) umso mehr von der sterisch „falschen“ Adduktreihe *trans*-(3), je geringer die Aktivität des Dipolarophils ist. Bei Norbornen isomerisiert fast die Hälfte von *cis*-(2) zu *trans*-(2), bevor es die Cycloaddition an  $a=b$  eingeht; das Cyclohexen-Addukt ist sogar zu 83% *trans*-konfiguriert bezüglich der Estergruppen. Beim Phenanthren schließlich wird über die Folge *trans*-(1) → *cis*-(2) → *trans*-(2) nur noch der Addukt-2,5-trans-diester, *trans*-(3), erhalten. Eine nachträgliche Stereoisomerisierung der Addukte (3) unter den Bedingungen der Reaktion und Aufarbeitung war nicht nachweisbar.

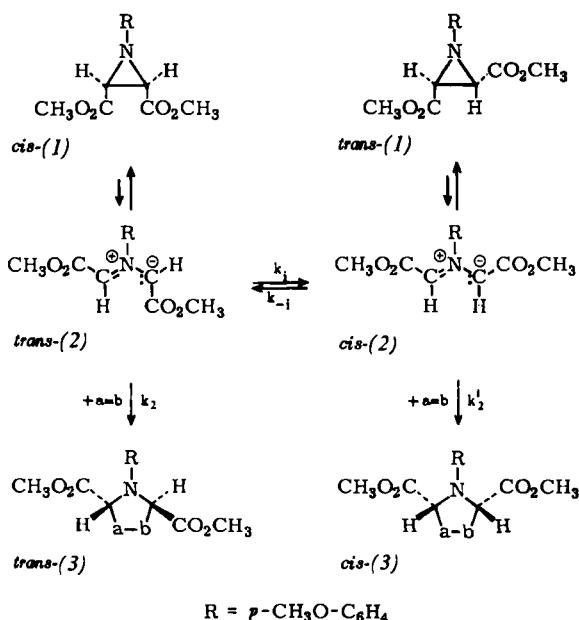


Tabelle 1. Sterischer Ablauf einiger Reaktionen von *cis*-(1) [über *trans*-(2)] und *trans*-(1) [über *cis*-(2)] mit Dipolarophilen bei 100 bis 140 °C [a].

Dipolarophil $a=b$	Aus <i>cis</i> -(1) [b] (3), Ausb. (%)	Aus <i>trans</i> -(1)	
		(3), Ausb. (%)	<i>trans</i> -(3): <i>cis</i> -(3) (%)
Tetracyanäthylen	88	100	0:100
Acetylendicarbonsäure-dimethyl-ester	98	78	0:100
Azodicarbonsäure-diäthylester	96	78	6: 94
Mesoxalsäure-diäthylester	94	75	7: 93
Fumarsäure-diäthylester	100	93	9: 91
Äthylentetracarbonsäure-tetraäthylester	99	90	25: 75
Norbornen	86	98	45: 55
Cyclohexen	78	71	83: 17
Phenanthren	36	100	0

[a] Die meisten Addukte (3) der Tabelle sind neu und ergaben korrekte Analysen.

[b] Das Verhältnis von *trans*-(3) zu *cis*-(3) betrug in allen Fällen 100:0.

Was ist die Ursache des auffallenden Phänomens? Wir vermuteten zunächst, daß das Gleichgewicht der Azomethin-ylide weitgehend aufseiten von *trans*-(2) liege, also  $k_{-i} \gg k_i$  sei. Das Energieprofil der Ringöffnung und Isomerisierung<sup>[2]</sup> vermag nun die Annahme eines energetischen Vorzugs von *trans*-(2) vor *cis*-(2) nicht zu stützen; somit müssen unterschiedliche Geschwindigkeitskonstanten der Cycloaddition, nämlich  $k_2 > k'_2$ , verantwortlich sein. Das Molekülmodell läßt eine kräftige van-der-Waals-Abstoßung und Rotations-einschränkung der *cis*-ständigen Estergruppen in *cis*-(3) erkennen. Möglicherweise leidet schon der Übergangszustand der Cycloaddition – hier befinden sich die Kohlenstoffatome von (2) zwischen  $sp^2$ - und  $sp^3$ -Hybridisierung – unter dieser Überlappung der Substituenten-Radien. Nur bei sehr aktiven Dipolarophilen bleibt  $k'_2$  groß genug, um die Konkurrenz von  $k_{-i}$  auszuschalten.

Eingegangen am 4. Juni 1968 [Z 29b]

[\*] Prof. R. Huisgen, Dr. W. Scheer, Dipl.-Chem. H. Mäder und Dr. E. Brunn  
Institut für Organische Chemie der Universität  
8 München 2, Karlstraße 23

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

[1] R. Huisgen, W. Scheer u. H. Huber, J. Amer. chem. Soc. 89, 1753 (1967).

[2] R. Huisgen, W. Scheer u. H. Mäder, Angew. Chem. 81, 619 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, Heft 8 (1969).

### Zur Konfiguration eines *cis*-disubstituierten Azomethin-ylids

Von R. Huisgen und H. Mäder [\*]

Die conrotatorische Ringöffnung des 1-(4-Methoxy-phenyl)-aziridin-*cis*-2,3-dicarbonsäure-dimethylesters<sup>[1]</sup> zum Azomethin-ylid-*trans*-dicarbonsäureester ist strukturell eindeutig. Dagegen kann aus der Conrotation des *trans*-Isomeren (1) der Azomethin-ylid-dicarbonsäureester in der Hufeisen-Form (2) oder in der W-Form (3) hervorgehen. Die van-der-Waals-Spannung ist in der W-Form geringer, wenn man auf die Koplanarität des Methoxyphenyl-Restes mit dem planen Azomethin-ylid-System verzichtet.

Die Umsetzung von (1) mit Norbornen bei 100 °C erbrachte 98% eines Gemisches der *exo*-Addukte (5) und (7) im Verhältnis 55:45, deren Konfiguration sich aus den NMR-Spektren ergab<sup>[2]</sup>. Die Hauptkomponente ist der *cis*-Diester (5) mit „abwärts“ gerichteten Ester-Gruppen. Der Bildung