

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

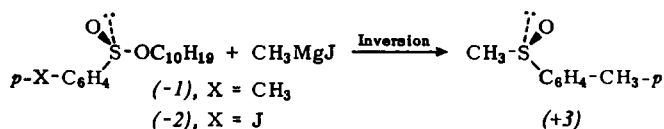
Von H. Hope, U. de la Camp, G. D. Homer, A. W. Messing und L. H. Sommer<sup>[\*]</sup>

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*-CH<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–S\*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 (+)-Methyl-*p*-tolylsulfoxid (+3) feststellen; [α]<sub>D</sub> = +145° (c = 1.1, Aceton). (+3) wurde durch Umsetzung von (–1), [α]<sub>D</sub> = –196° (c = 1.3, Aceton), mit CH<sub>3</sub>MgBr erhalten.

Die Verbindung kristallisiert orthorhombisch, Raumgruppe P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, 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 (CuKα-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-Quadrate-Methode verfeinert. Wenn anomale Streuung in den Streufaktor für Schwefel (Δf<sub>s</sub> = 0.3, Δf<sub>s</sub><sup>2</sup> = 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). (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Zn und (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Cd verändern weder den stereochemischen Reaktionsweg noch die Stereospezifität der Reaktion. Bei Methyl-methoxy-α-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*-tolylsulfoxid aus (–)-Menthyl(–)-(*S*)-*p*-toluolsulfinat (–1) [a].

Reagens [b]	Sulfoxid, Konfiguration	[α] <sub>D</sub> Aceton (°)	Fp (°C)	Ausb. (%)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> MgBr	(R) – (+)	+21.2	90–92	73
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn [c]	(R) – (+)	+21.6	90–92	70
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Cd [c]	(R) – (+)	+21.6	90–92	68

[a] [α]<sub>D</sub> = –198° (in Aceton).

[b] C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Li metalliert die benzyliischen Protonen in (–1).

[c] In Benzol 16 Std. unter Rückfluß.

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>Li eine Inversion herbeiführen<sup>[8]</sup>. Bei derartigen Si-Verbindungen scheinen Inversion und S<sub>N</sub>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. Zachariasen, 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.

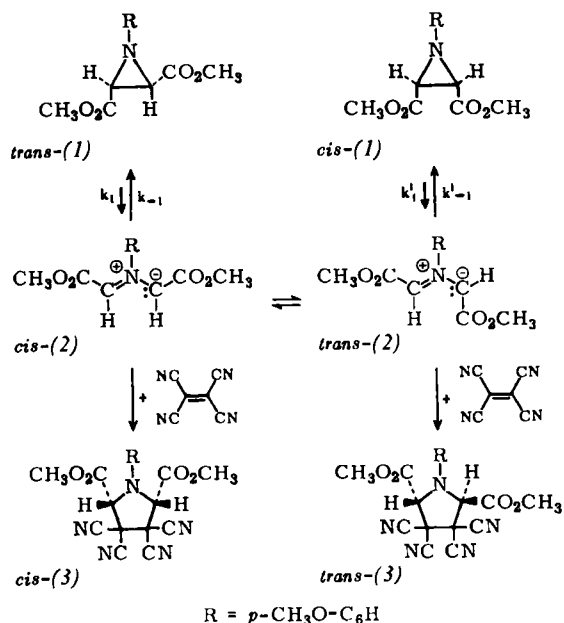
[9] L. H. Sommer: Stereochemistry, Mechanism and Silicon. McGraw-Hill, New York 1965.

[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 °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 Acetylendicarbonsäure-dimethylester beweisen, daß sich der Aziridin-Ring chorotatorisch 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;  $\Delta H^\ddagger = 29.5 \text{ kcal/mol}$ ,  $\Delta S^\ddagger = +0.5 \text{ cal} \cdot \text{grad}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$

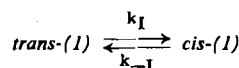
TCNE (Moläquivalente)	10	20	30
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{) bei } 100.2^\circ\text{C}$	5.13	5.16	5.15
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{) bei } 110.0^\circ\text{C}$	15.1	15.0	14.8
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{) bei } 119.7^\circ\text{C}$	39.0	39.1	39.1

*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
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{) bei } 100.0^\circ\text{C}$	6.24	6.12
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{) bei } 110.0^\circ\text{C}$	17.5	17.5
$k_d \cdot 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{) bei } 120.0^\circ\text{C}$	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 electrocyclic Rückbildung von *trans*-(1) bzw. *cis*-(1) völlig unterbunden wird. Die dilatometrischen Geschwindigkeitskonstanten  $k_d$  sind somit die Ringöffnungskonstanten  $k_1$  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



$k_1 + k_{-1}$ , wird von beiden Seiten aus gemessen (Tabelle 2).

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

(°)	$10^5 (k_1 + k_{-1}) \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$10^5 k_1 \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$10^5 k_{-1} \text{ (s}^{-1}\text{)}$
100	2.44	0.71	1.73
110	6.55	1.93	4.62
120	17.04	5.01	12.03

	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (cal · grad <sup>-1</sup> · mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G^\ddagger$ (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 Energietönungen zeigen eine lineare Korrelation zum Polaritätsparameter  $E_T$  [4]. Ein ähnlicher Lösungsmittleinfluß mit noch stärkerer Bevorzugung des *cis*-Isomeren wurde bei 1-Benzyl-2,3-dibenzoyl-aziridin beobachtet [5]. Als Störreaktion tritt eine langsame Dimerisierung von *trans*-(1) und *cis*-(1) zu diastereomeren *N,N'*-Bis(*p*-methoxy-phenyl)piperazin-tetracarbonsäureestern auf [11].

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

Solvens	<i>cis</i> -(1) (%)	$E_T$
Tetrachlorkohlenstoff	22	32.5
Äther	26	34.6
Dioxan	29	36.0
Essigester	30	38.1
Deuteriochloroform	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 Energiemulden der Azomethin-ylide (2) ist nicht bekannt.

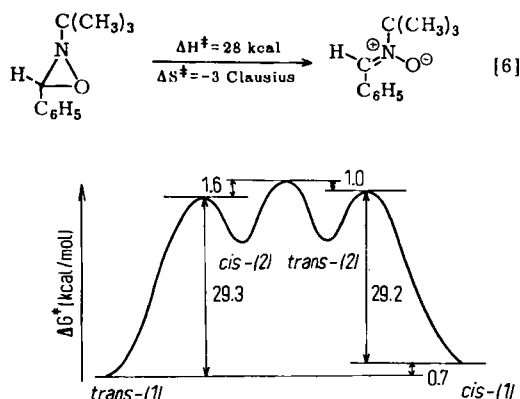


Abb. 1. Energieprofil für die Umwandlungen bei *trans*-(1)  $\rightleftharpoons$  *cis*-(2)  $\rightleftharpoons$  *trans*-(2)  $\rightleftharpoons$  *cis*-(1) bei 100 °C.

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 Nitrone 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 Cycloadditionen von *trans*-(2) bleiben 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 Ester-Gruppen. 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.

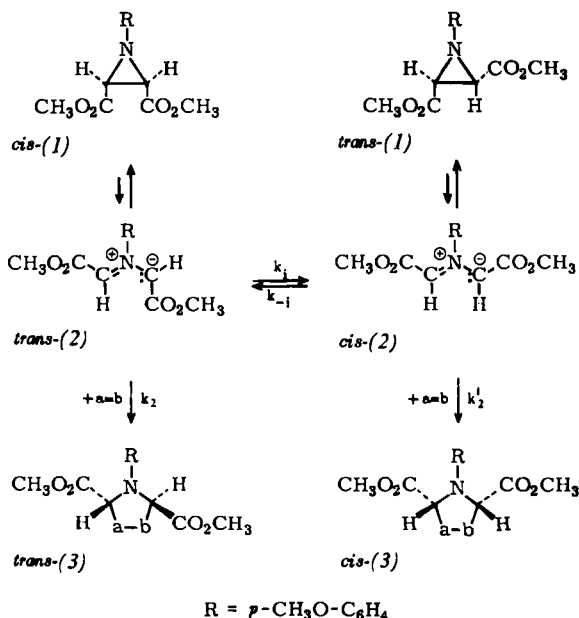


Tabelle 1. Sterischer Ablauf einiger Reaktionen von *cis*-(1) [über *trans*-(2)] und *trans*-(1) [über *cis*-(2)] mit Dipolarophilen bei 100 bis 140 °C [a].

Dipolarophil <i>a=b</i>	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-dimethylester	98	78	0:100
Azodicarbonsäure-diäthylester	96	78	6: 94
Mesoxalsäure-diäthylester	94	75	7: 93
Fumarsäure-dimethylester	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  $k_{-1} \gg k_1$  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*<sup>2</sup>- und *sp*<sup>3</sup>-Hybridisierung – unter dieser Überlappung der Substituenten-Radien. Nur bei sehr aktiven Dipolarophilen bleibt  $k'_2$  groß genug, um die Konkurrenz von  $k_{-1}$  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 planar Azomethin-ylid-System verzichtet.

Die Umsetzung von (1) mit Norbornen bei 100 °C erbrachte 98% eines Gemischs 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