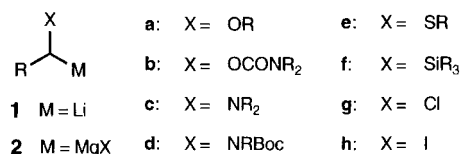


- [13] M. Geoffroy, A. Jouaiti, G. Terron, M. Cattani-Lorente, Y. Ellinger, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 8241–8245.
 [14] J. R. Morton, K. F. Preston, *J. Magn. Reson.* **1978**, *30*, 577–582.
 [15] M. Culcasi, G. Gronchi, J. Escudié, C. Couret, L. Pujol, P. Tordo, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3130–3132; A. J. Bard, A. H. Cowley, J. E. Kilduff, J. K. Leland, N. C. Norman, M. Pakulski, G. A. Heath, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 249–251; S. Shah, S. C. Burdette, S. Swavey, F. L. Urbach, J. D. Protasiewicz, *Organometallics* **1997**, *16*, 3395–3400.
 [16] M. Geoffroy, E. A. C. Lucken, C. Mazeline, *Mol. Phys.* **1974**, *28*, 839–845; B. Çetinkaya, A. Hudson, M. F. Lappert, H. Goldwhite, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 609–610.
 [17] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, M. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, G. Polidori, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435.
 [18] P. T. Beusken, G. Admiraal, G. Beusken, W. P. Bosman, R. de Gelder, R. Israel, J. M. M. Smits, The DIRDIF-94 program system, Technical Report of the Crystallography Laboratory, University of Nijmegen, Niederlande, **1994**.
 [19] Crystal Structure Analysis Package, Molecular Structure Corporation, **1985** und **1992**.

α -Chloralkylmagnesium-Reagentien mit > 90 % ee durch Sulfoxid/Magnesium-Austausch**

Reinhard W. Hoffmann* und Peter G. Nell

α -Heterosubstituierte metallorganische Reagentien wie **1** sind wertvolle chirale d¹-Synthone,^[1] vorausgesetzt, daß sie eine genügend hohe konfigurative Stabilität aufweisen und in hoher stereochemischer Reinheit gebildet werden können (Schema 1). Insbesondere die (α -Alkoxy)alkyllithium-Reagentien **1a, b**^[2] und die (α -Amino)alkyllithium-Reagentien

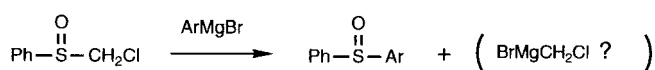


Schema 1. Die lithiumorganischen Verbindungen **1a–h** und die Grignard-Reagentien **2a–h**. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

1c, d^[3] sind bekannte Beispiele. Reagentien **1**, in denen X ein Heteroatom der zweiten Periode ist (also **1e, f**) weisen eine viel geringere Racemisierungsbarriere auf.^[4] Die verminderte konfigurative Stabilität schränkt ihre Anwendung in der stereoselektiven Synthese ein. Eine höhere konfigurative Stabilität erwartet man von den entsprechenden Magnesium-Reagentien **2**, denn wie vorangegangene Studien ergaben^[5, 6]

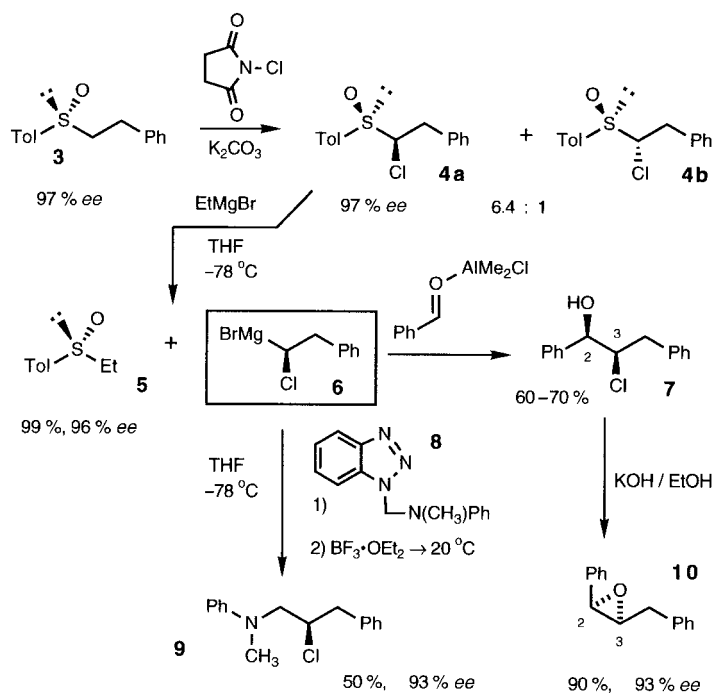
sind Verbindungen des Typs **2h** auch auf makroskopischer Zeitskala bei oder auch oberhalb -78°C konfigurativ stabil. Deshalb haben wir diastereoselektive und enantioselective Routen zu Reagentien des Typs **2** untersucht. Hier berichten wir über einen einfachen Zugang zum α -Chloralkylmagnesium-Reagens **2g** mit einem Enantiomerenüberschuß größer 90 %.

Unser Zugang basiert auf dem Sulfoxid/Magnesium-Austausch,^[7] einer Reaktion, die bisher im wesentlichen zur Modifizierung von Sulfoxiden und zur Bildung von Vinyl-^[8–10] oder Cyclopropyl-Grignard-Reagentien^[11, 12] eingesetzt wurde. Aber auch mit α -Chloralkylsulfoxiden wurden Austauschreaktionen beschrieben (Schema 2).^[13] Wir haben diese Reaktion genutzt, um die enantiomerenangereicherte α -Chlor-



Schema 2. Austauschreaktionen mit α -Chloralkylsulfoxiden.

alkylmagnesium-Verbindung **6** herzustellen: Ausgangspunkt ist (*R*)-(2-Phenylethyl)tolylsulfoxid **3** mit 99 % ee ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +125$ ($c = 2.24$, Aceton); Schema 3). Die Chlorierung von **3**^[11] mit *N*-Chlorsuccinimid/K₂CO₃ lieferte ein 6.4:1-Gemisch aus den diastereomeren α -Chlorsulfoxiden **4**, die durch



Schema 3. Synthese von und Reaktionen mit dem Grignard-Reagens **6**.

einfache Kristallisation aus Aceton getrennt werden konnten. Die Enantiomerenreinheit von **4a** (Schmp. $77–78^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -92$ ($c = 2.00$, Aceton)) betrug 97 % (chirale HPLC). Die relative Konfiguration von **4b** (und damit indirekt auch die von **4a**) wurde durch eine Kristallstrukturanalyse gesichert. Die Reaktion von **4a** mit 1.3 Äquivalenten Ethylmagnesiumbromid in THF bei -78°C lieferte das Sulfoxid **5** (99 %, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +198$ ($c = 1.00$, Aceton); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +202.6$ ^{[11])},

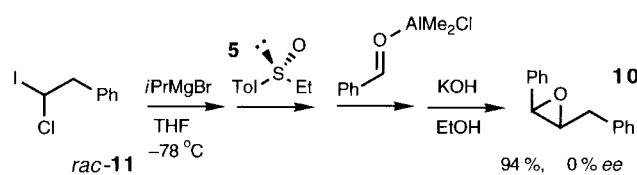
[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann, Dipl.-Chem. P. G. Nell
 Fachbereich Chemie der Universität
 Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
 Fax: (+49) 6421-28-8917
 E-mail: RWHO@ps1515.chemie.uni-marburg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Dr. K. Harms für die Durchführung der Kristallstrukturanalyse.

mit >96% *ee* (HPLC) unter Inversion der Konfiguration am Schwefelzentrum.^[8] Unser Interesse richtete sich auf das Grignard-Reagens **6**, das als Coprodukt bei dieser Reaktion entsteht. Es konnte bei -78°C mit durch Dimethylaluminiumchlorid aktiviertem Benzaldehyd abgefangen werden, wobei man das Chlorhydrin **7** (60–70% Ausbeute) mit einem *syn/anti*-Verhältnis von 90:10 erhielt (nur das Hauptisomer ist gezeigt). Die Chlorhydrine wurden direkt zu den Epoxiden **10** cyclisiert, die mit einem Verhältnis von 88:12 (nur das Hauptdiastereomer ist gezeigt) erhalten wurden. ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen mit $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ ($\text{hfc} = 3\text{-(Heptafluorpropylhydroxymethylen)-D-campherat}$) ergaben eine Enantiomerenreinheit für **10** von 93% *ee* und deuten beim Vergleich mit Material bekannter Konfiguration^[6, 14] darauf hin, daß das Hauptenantiomer von **10** die Konfiguration (2*R*,3*S*) hat. Das Chlorhydrin **7** sollte demnach die gezeigte (2*R*,3*R*)-Konfiguration haben.

Die Reaktionssequenz wurde auch mit dem *p*-Chlorphenyl-Analogon von **4** (*p*-ClC₆H₄ statt *p*-Tol) durchgeführt, wobei man das Chlorhydrin **7** und das Epoxid **10** in ähnlichen Ausbeuten und Enantiomerenreinheiten erhielt. Das auf diese Weise gebildete α -Chloralkyl-Grignard-Reagens **6** wurde mit dem α -Aminomethylbenzotriazol **8** abgefangen.^[15] Das in 50% Ausbeute erhaltene Produkt **9** zeigte nach HPLC-Analyse mit einer chiralen stationären Phase einen *ee*-Wert von 93%. Die absolute Konfiguration von **9** wurde in Analogie zu der des Chlorhydrins **7** zugeordnet.

Wir postulieren, daß das Enantiomerenverhältnis von **6** direkt aus der Diastereomerenreinheit des Sulfoxids **4a** herrührt. Um zu beweisen, daß die Enantiomerenreinheit von **6** nicht in irgendeiner Weise durch das chirale Nebenprodukt **5** induziert wird, wurde racemisches **6** durch Reaktion des racemischen Chloriodalkans **11** mit Isopropylmagnesiumbromid bei -78°C hergestellt. Enantiomerenreines Sulfoxid **5**^[11] wurde nach 10 min zugegeben und nach weiteren 10 min Benzaldehyd/Dimethylaluminiumchlorid. Man erhielt das Chlorhydrin **7** in 94% Ausbeute. Das daraus gebildete Epoxid **10** war racemisch (Schema 4).



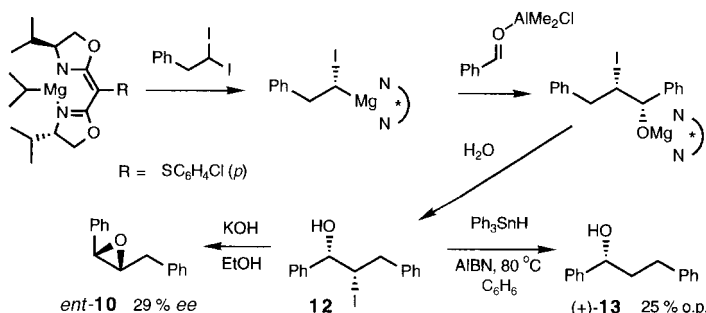
Schema 4. Bildung von und Umsetzung mit *rac*-**6**.

Diese Untersuchungen zeigen, daß sich ein Sulfoxid/Magnesium-Austausch zur Bildung chiraler Grignard-Reagentien **6** eignet, wobei die Reaktion unter Retention der Konfiguration am chloresubstituierten Kohlenstoffzentrum verläuft. Erste Experimente deuten darauf hin, daß **6** unter den Reaktionsbedingungen nur einer langsamen Racemisierung unterliegt. Derzeit wird geprüft, in welchem Umfang es sich hierbei um eine rein thermische Racemisierung oder um einen durch Halogenide induzierten Racemisierungsprozeß handelt.^[10, 16]

Eingegangen am 6. Juli 1998 [Z12094]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 338–340

Stichwörter: Chiralität • Grignard-Reagentien • Konfigurative Stabilität • Sulfoxide

- [1] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239–258.
- [2] Weiterführende Literatur: a) W. C. Still, C. Sreekumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1201–1202; b) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzy, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4336–4339; c) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2376–3410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2282–2316.
- [3] Weiterführende Literatur: a) P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 552–560; b) A. R. Katritzky, M. Qi, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2647–2668.
- [4] Weiterführende Literatur: R. W. Hoffmann, R. K. Dress, T. Ruhland, A. Wenzel, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 861–870.
- [5] a) R. W. Hoffmann, A. Kusche, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1311–1316; b) R. W. Hoffmann, M. Julius, F. Chemla, T. Ruhland, G. Frenzen, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6049–6060; c) W. Klute, M. Krüger, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1996**, 129, 633–638.
- [6] V. Schulze, R. W. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 337–344.
- [7] B. J. Wakefield, *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1995**, S. 58.
- [8] C. Cardellicchio, V. Fiandanese, F. Naso, A. Scilimati, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5121–5124.
- [9] a) C. Cardellicchio, V. Fiandanese, F. Naso, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1718–1722; b) T. Satoh, K. Takano, H. Someya, K. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7097–7100; c) C. Cardellicchio, A. Iacuone, F. Naso, P. Tortorella, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6017–6020.
- [10] T. Satoh, K. Takano, H. Ota, H. Someya, K. Matsuda, K. Yamakawa, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5557–5574.
- [11] T. Satoh, T. Sato, T. Oohara, K. Yamakawa, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3130–3136.
- [12] T. Satoh, K. Horiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8235–8238.
- [13] a) M. Hojo, R. Masuda, T. Saeki, K. Fujimori, S. Tsutsumi, *Synthesis* **1977**, 789–791; b) T. Satoh, Y. Mizu, T. Kawashima, K. Yamakawa, *Tetrahedron* **1995**, 51, 703–710; c) T. Satoh, K. Takano, *Tetrahedron* **1996**, 52, 2349–2358.
- [14] Die *cis*-Anordnung der Substituenten im Epoxid **10** folgt aus dem charakteristischen^[17] ^1H -NMR-Signal bei $\delta = 4.18$ für H-2. Die absolute Konfiguration von **10** wurde im Zuge einer verwandten Untersuchung zum enantioselektiven Iod/Magnesium-Austausch geklärt.^[6] Eine Probe mit enantiomerenangereichertem Iodhydrin **12** wurde zum einen in das Epoxid *ent*-**10** mit 29% *ee* und zum anderen durch Reduktion mit Triphenylzinnhydrid in den rechtsdrehenden Alkohol **13** ($[\alpha]_D^{25} = +3.9$ ($c = 3.60$, Ethanol)) mit bekannter Konfiguration^[18] in 95% Ausbeute überführt (Schema 5).



Schema 5. AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril; o.p. = optische Reinheit.

- [15] Weiterführende Literatur: A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 409–548.
- [16] a) W. T. Miller, D. M. Whalen, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2089–2090; b) J. Villiéras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1511–1520; c) G. Köbrich, F. Ansari, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2011–2020.
- [17] Y. Tamura, S. M. Bayomi, K. Sumoto, M. Ikeda, *Synthesis* **1977**, 693–695.
- [18] J. L. von dem Bussche-Hünnefeld, D. Seebach, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5719–5730.