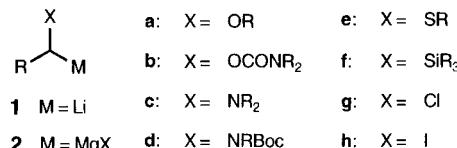


- [13] M. Geoffroy, A. Jouaiti, G. Terron, M. Cattani-Lorente, Y. Ellinger, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 8241–8245.
- [14] J. R. Morton, K. F. Preston, *J. Magn. Reson.* **1978**, *30*, 577–582.
- [15] M. Culcasi, G. Gronchi, J. Escudé, C. Couret, L. Pujol, P. Tordo, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *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. Beuskens, G. Admiraal, G. Beuskens, 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**.

## $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Reagentien mit >90 % ee durch Sulfoxid/Magnesium-Austausch\*\*

Reinhard W. Hoffmann\* und Peter G. Nell

$\alpha$ -Heterosubstituierte metallorganische Reagentien wie **1** sind wertvolle chirale d<sup>1</sup>-Synthone,<sup>[1]</sup> vorausgesetzt, daß sie eine genügend hohe konfigurative Stabilität aufweisen und in hoher stereochemischer Reinheit gebildet werden können (Schema 1). Insbesondere die ( $\alpha$ -Alkoxy)alkyllithium-Reagentien **1a**, **b**<sup>[2]</sup> und die ( $\alpha$ -Amino)alkyllithium-Reagentien



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

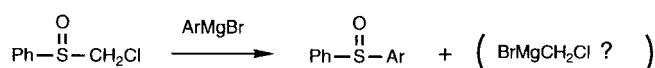
**1c**, **d**<sup>[3]</sup> sind bekannte Beispiele. Reagentien **1**, in denen X ein Heteroatom der zweiten Periode ist (also **1e**, **f**) weisen eine viel geringere Racemisierungsbarriere auf.<sup>[4]</sup> Die verminderte konfigurative Stabilität schränkt ihre Anwendung in der stereoselektiven Synthese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

[\*] 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.

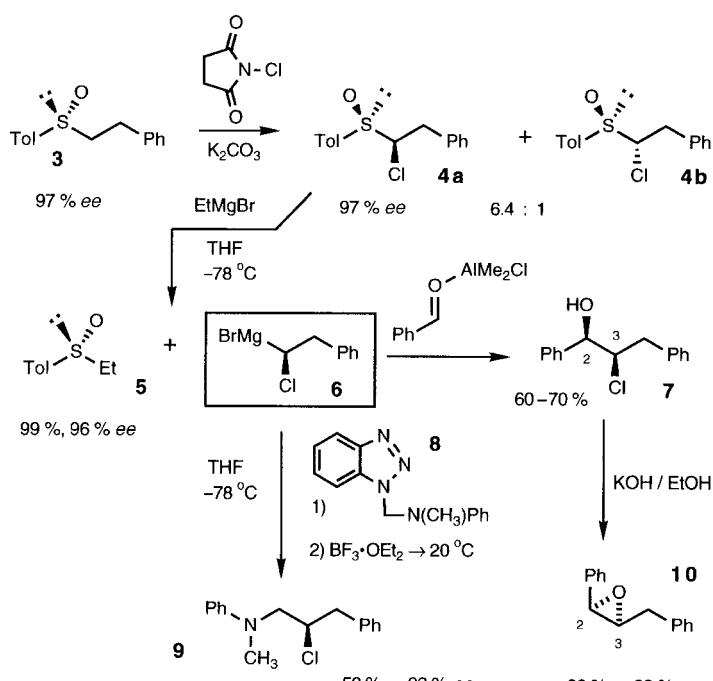
sind Verbindungen des Typs **2h** auch auf makroskopischer Zeitskala bei oder auch oberhalb –78 °C konfigurativ stabil. Deshalb haben wir diastereoselective und enantioselective Routen zu Reagentien des Typs **2** untersucht. Hier berichten wir über einen einfachen Zugang zum  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Reagens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

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



Schema 2. Austauschreaktionen mit  $\alpha$ -Chloralkylsulfoxiden.

alkylmagnesium-Verbindung **6** herzustellen: Ausgangspunkt ist (*R*)-(2-Phenylethyl)tolysulfoxid **3** mit 99 % ee ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +125 (c = 2.24, Aceton); Schema 3). Die Chlorierung von **3**<sup>[11]</sup> mit *N*-Chlorsuccinimid/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> lieferte ein 6.4:1-Gemisch aus den diastereomeren  $\alpha$ -Chlorsulfoxiden **4a**, **4b**, die durch



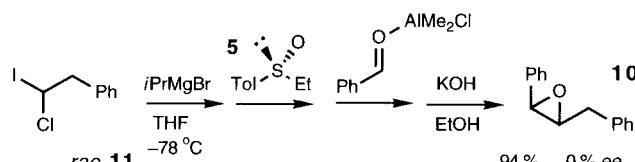
Schema 3. Synthese von und Reaktionen mit dem Grignard-Reagens **6**.

einfache Kristallisation aus Aceton getrennt werden konnten. Die Enantiomerenreinheit von **4a** (Schmp. 77–78 °C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –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%, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +198 (c = 1.00, Aceton); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +202.6<sup>[11]</sup>),

mit >96 % ee (HPLC) unter Inversion der Konfiguration am Schwefelzentrum.<sup>[8]</sup> 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. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchungen mit [Eu(hfc)<sub>3</sub>] (hfc = 3-(Heptafluorpropylhydroxymethylen)-D-campherat) ergaben eine Enantiomerenreinheit für **10** von 93 % ee und deuten beim Vergleich mit Material bekannter Konfiguration<sup>[6, 14]</sup> darauf hin, daß das Hauptenantiomeren 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*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> statt *p*-Tol) durchgeführt, wobei man das Chlorhydrin **7** und das Epoxid **10** in ähnlichen Ausbeuten und Enantiomerenreinheiten erhielt. Das auf diese Weise gebildete  $\alpha$ -Chloralkyl-Grignard-Reagens **6** wurde mit dem  $\alpha$ -Aminomethylbenzotriazol **8** abgefangen.<sup>[15]</sup> 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 Diasteromerenreinheit des Sulfoxids **4a** herührt. 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**<sup>[11]</sup> 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**.

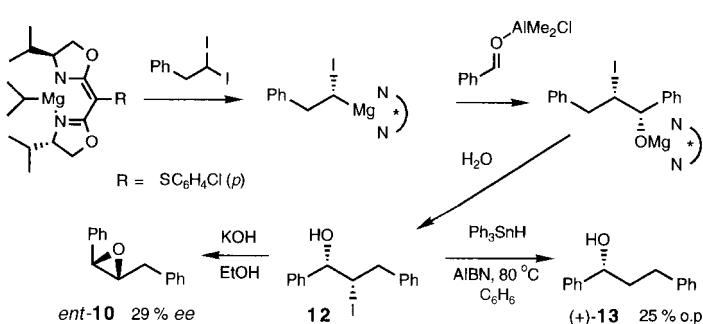
Diese Untersuchungen zeigen, daß sich ein Sulfoxid/Magnesium-Austausch zur Bildung chiraler Grignard-Reagentien **6** eignet, wobei die Reaktion unter Retention der Konfiguration am chlorsubstituierten Kohlenstoffzentrum verläuft. Erste Experimente deuten darauf hin, daß **6** unter den Reaktionsbedingungen 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.<sup>[10, 16]</sup>

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. Rychovsky, D. J. Skalitzky, *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, *Acct. 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. Cardelluccio, V. Fiandanese, F. Naso, A. Scilimati, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5121–5124.
- [9] a) C. Cardelluccio, 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. Cardelluccio, 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<sup>[17]</sup> <sup>1</sup>H-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:<sup>[6]</sup> Eine Probe mit enantiomerenreinem 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<sup>[18]</sup> 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.