

ENDOR-Spektren^[17] der Radikalionen selektiv deuterierter Lumiflavine^[18] in diesen inversen Micellen (ähnliche ENDOR-Spektren wurden für die Radikalionen von Riboflavin, FMN und FAD erhalten). Die Spektren zeigen ein gutes Signal/Rausch-Verhältnis und eine gute Auflösung mit Linienbreiten von etwa 150 kHz. Wir führen dies darauf zurück, daß Austauschprozesse („chemischer Austausch“ und „Heisenberg-Austausch“) weitgehend unterdrückt werden; dies ist unter der Annahme plausibel, daß eine Micelle maximal ein Radikalion enthält. Derartige Austauschprozesse würden den ENDOR-Effekt drastisch reduzieren^[7]; es ist wahrscheinlich, daß gerade wegen dieser Effekte bei den in flüssigem Wasser erforderlichen hohen Radikalkonzentrationen ENDOR-Signale nicht nachgewiesen werden können.

Während Neutralradikale in flüssiger wäßriger Lösung nicht in für ENDOR-Messungen ausreichender Konzentration zu erzeugen sind (um Flavin-Neutralradikale untersuchen zu können, muß N5 des Isoalloxazinrings alkyliert werden^[19]), können sie in inversen Micellen angereichert werden. Offensichtlich dimerisieren oder disproportionieren sie in diesem Milieu nicht. In orientierenden Versuchen konnten wir das ENDOR-Spektrum des Neutralradikals von Lumiflavin-3-acetat in Hexan mit AOT als Tensid problemlos aufnehmen^[20]. Es gelang auch, EPR-Spektren invers-micellarer Lösungen von Flavoproteinen wie den Radikalen von Flavodoxinen und der Glucoseoxidase aufzunehmen. Bisher konnten allerdings von diesen Lösungen keine ENDOR-Signale erhalten werden.

Arbeitsvorschrift

Eine 0.3 molare Lösung von CTAB (umkristallisiert aus Ethanol und über Silicagel im Vakuum getrocknet) in Hexan/Hexanol (6/1 v/v), w_0 -Wert [2d] ($[H_2O]/[CTAB]$) von 15, wurde hergestellt durch Zugabe des berechneten Volumens an Pufferlösung (typische Zusammensetzung: 25 mM Flavin-Derivat, 75 mM Ethyleniamintetraacetat (EDTA) und 50 mM 2-Amino-2-hydroxy-methyl-1,3-propandiol (Tris; pH 10) oder Pyrophosphat (pH 11) oder NaOH (pH 12)). Die durch kräftiges Schütteln (ca. 1 min) und durch Beschallung (2 × 25 s) homogenisierte, phasenstabile Lösung wurde in das EPR/ENDOR-Probenröhrchen überführt, entgast und unter Hochvakuum abgeschmolzen. Die Probe wurde im EPR-Resonator so lange bestrahlt (Halogenlampe 250 W, 15-s-Intervalle, 313 K), bis eine optimale EPR-Signalintensität der gebildeten Radikalionen erreicht war. Für die ENDOR-Messungen wurde das Probenröhrchen in einen ENDOR-Resonator überführt (mit unseren Geräten ist eine in-situ-Erzeugung der Radikale im ENDOR-Resonator nicht möglich).

Eingegangen am 5. November,
veränderte Fassung am 30. Dezember 1986 [Z 1981]

- [1] H. H. Weetall, W. P. Vann, *Biotechnol. Bioeng.* 18 (1976) 105; K. Martinek, A. V. Levashov, N. L. Klyachko, V. I. Pantin, I. V. Berezin, *Biochim. Biophys. Acta* 657 (1981) 277; F. M. Menger, K. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6731; P. Lüthi, P. L. Luisi, *ibid.* 106 (1984) 7285; C. Laane, R. Hilhorst, R. Spruijt, K. Dekker, C. Veeger in R. C. Bray, P. C. Engel, S. G. Mayhew (Hrsg.): *Flavins and Flavoproteins*, Walter de Gruyter, Berlin 1984.
- [2] a) M. H. Hilhorst, *Dissertation*, Universität Wageningen, Niederlande 1984; b) R. Hilhorst, C. Laane, C. Veeger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79 (1982) 3927; c) *FEBS Lett.* 159 (1983) 225; d) P. L. Luisi, *Angew. Chem. 97* (1985) 449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 439.
- [3] L. J. Berliner (Hrsg.): *Spin Labeling. Theory and Applications*, Vol. 1, Academic Press, New York 1976.
- [4] Yau Yan Lim, J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7490.
- [5] L. Kevan, L. D. Kispert: *Electron Spin Double Resonance Spectroscopy*, Wiley, New York 1976.
- [6] H. Kurreck, B. Kirste, W. Lubitz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 173.
- [7] H. Kurreck, B. Kirste, W. Lubitz in A. P. Marchand (Hrsg.): *Electron Nuclear Double Resonance Spectroscopy of Radicals in Solution* (ein Band der Reihe *Methods in Stereochemical Analysis*), VCH Publishers, Deerfield Beach, FL, im Druck.
- [8] E. G. Janzen, Y. Kotake, G. A. Coulter, U. M. Oehler, *Chem. Phys. Lett.* 126 (1986) 205.

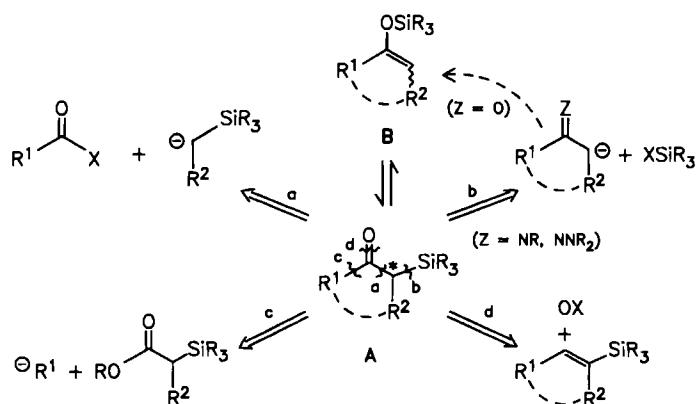
- [9] J. H. Fuhrhop, M. Baccouche, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 2058.
- [10] J. H. Fuhrhop, T. Lehmann in G. Blauer, H. Sund (Hrsg.): *Optical Properties and Structure of Tetrapyrroles*, Walter de Gruyter, Berlin 1985, S. 19f.
- [11] F. Müller, *Top. Curr. Chem.* 108 (1983) 71.
- [12] D. E. Edmondson, G. Tollin, *Top. Curr. Chem.* 108 (1983) 109.
- [13] A. Ehrenberg, F. Müller, P. Hemmerich, *Eur. J. Biochem.* 2 (1967) 286.
- [14] Vergleichende ENDOR-Untersuchung der SpindichteVerteilung in unterschiedlich protonierten Flavin-Radikalen, die einerseits in Lösungsmitteln wie Toluol/Trifluoressigsäure, HMPT oder CH_2Cl_2 , andererseits in inversen Micellen erzeugt wurden: E. Weilbacher, N. Helle, R. D. Allendoerfer, H. Kurreck, unveröffentlicht.
- [15] Auch Dimethylformamid ist in einer früheren ENDOR-Untersuchung des Lumiflavin-Radikalions als Lösungsmittel verwendet worden: L. E. G. Eriksson, J. S. Hyde, A. Ehrenberg, *Biochim. Biophys. Acta* 192 (1969) 211.
- [16] H. Kurreck, M. Bock, N. Bretz, M. Elsner, H. Kraus, W. Lubitz, F. Müller, J. Geissler, P. M. H. Kroneck, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 737.
- [17] Die EPR- und ENDOR-Spektren wurden mit einem Bruker-EPR-Spektrometer als Grundgerät (ER-220-D mit Bruker-Resonator ER 200-ENB) und NMR-Zusatzelektronik aufgenommen, vgl. [6, 7]. Die Mikrowellenleistung betrug 130–160 mW, die Radiofrequenzleistung ca. 250 W (Feldstärke ca. 0.6 mT im rotierenden Koordinatensystem).
- [18] Synthese selektiv deuterierter Lumiflavine: M. Elsner, H. Kurreck, unveröffentlicht; über eine andere Synthese deuterierter Flavine berichten H. J. Grande, C. G. van Schagen, T. Jarbandhan, F. Müller, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 348.
- [19] F. Müller, P. Hemmerich, A. Ehrenberg, G. Palmer, V. Massey, *Eur. J. Biochem.* 14 (1970) 185.
- [20] N. Bretz, H. Kurreck, unveröffentlicht.

Enantioselektive Synthese von α -Trialkylsilylketonen und -aldehyden**

Von Dieter Enders* und Braj Bhushan Lohray

Professor Gerhard Quinkert zum 60. Geburtstag gewidmet

Silylenolether **B**^[1] und die isomeren α -Silylketone (β -Ketosilane) **A**^[2] lassen sich ineinander überführen^[3]. Sie gehören zu den Verbindungsklassen der modernen Carbonylchemie, die bei Synthesen am vielseitigsten einsetzbar sind. Während die *O*-silylierten Verbindungen **B** einfach durch Silylierung der Ketone zugänglich sind ($Z=O$), muß man zur Synthese der *C*-silylierten Isomere **A** entsprechende Azaenolate ($Z=NR$, NNR_2)^[4a–d] oder andere Verknüpfungsmuster heranziehen (siehe Retrosynthese-Schema 1)^[4e–h].



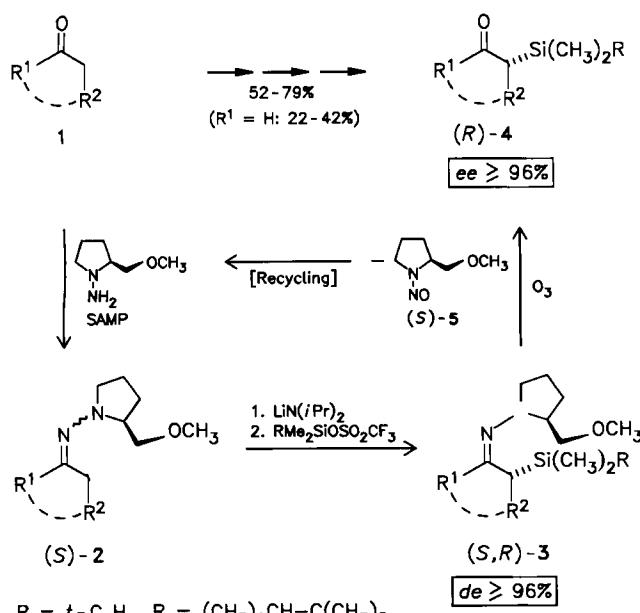
Schema 1.

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dr. B. Bhushan Lohray
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Professor-Pirlet-Straße 1, D-5100 Aachen

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und den Firmen BASF AG und Degussa AG gefördert. Wir danken Herrn Dr. H. Wetter, Ciba-Geigy, Basel, für Chlordimethylhexylsilan.

In Fortführung unserer Arbeiten über metallierte SAMP-/RAMP-Hydrazone^[5] haben wir nun gefunden, daß chirale α -Silylketone und -aldehyde A nach Weg b (Schema 1) erstmals enantioselektiv und hohenantiomerenrein zugänglich sind. Hierzu werden die Ketone und Aldehyde 1 nach Umwandlung in die SAMP-Hydrazone (S)-2 mit Lithiumdiisopropylamid metalliert und mit Trialkylsilyl-trifluormethansulfonaten(triflaten)^[6] C-silyliert. Die so erhaltenen Silylhydrazone (S, R)-3 ($de \geq 96\%$) werden mit Ozon oxidativ und racemisierungsfrei gespalten und liefern nach chromatographischer Abtrennung von (S)-5 (Recycling des chiralen Auxiliars) die praktisch enantiomerenreinen ($ee \geq 96\%$) α -Silylketone und -aldehyde (R)-4 in Gesamtausbeuten von 52–79% bzw. 22–42% (Tabelle 1).

Auf die gleiche Weise können durch Austausch von SAMP durch das enantiomere RAMP die optischen Anti-



Schema 2.

Tabelle 1. Aus den Aldehyden und Ketonen 1 durch enantioselektive Silylierung über SAMP-Hydrazone dargestellte α -Silylketone und -aldehyde 4. R = *tert*-Butyl, wenn nichts anderes vermerkt [a].

4	R ¹	R ²	Gesamt- ausb. [%]	$[\alpha]_D^{25}$ (c, C_6H_6) [$^\circ$]	ee [%] [b]
(R)-4a	C_2H_5	CH_3	77	+188.2 (1.5)	≥ 96
(S)-4a [c]	C_2H_5	CH_3	74	-182.6 (1.5)	≥ 96
(R)-4a [d]	C_2H_5	CH_3	79	+152.0 (1.4)	≥ 96
(R)-4b [e]	$-(\text{CH}_2)_4-$		59	-173.7 (2.5)	≥ 96
(R)-4c	C_6H_5	CH_3	60	+48.4 (2.9)	≥ 96
(R)-4c [d]	C_6H_5	CH_3	68	+65.4 (1.1)	≥ 96
(R)-4d	2,4-Di-methoxyphenyl	CH_3	78	-7.7 (0.6)	≥ 96
(R)-4e	2-Naphthyl	CH_3	70	-51.4 (1.0)	≥ 96
(R)-4f	C_6H_5	C_6H_5	52	-4.8 (1.1)	≥ 96
(R)-4g	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	42 [f]	+77.3 (1.6) [g]	≥ 96
(R)-4h	H	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	22 [f]	+59.7 (1.0)	≥ 96

[a] Cyclopentanone und Dibenzylketon konnten in 80 bzw. 56% Gesamtausbeute, aber mit niedrigerer Enantioselektivität (66 bzw. 48% ee), silyliert werden. [b] Durch Vergleich mit *rac*-4a–h ¹H-NMR-spektroskopisch mit Eu(hfc)₃ bestimmt; das jeweils andere Enantiomer war nicht nachweisbar. [c] Als chirales Auxiliar wurde RAMP verwendet. [d] R = Thexyl (1,1,2-Trime-thylpropyl). [e] Als chirales Auxiliar wurde (S)-(–)-1-Amino-2-(1,1-dime-thylmethoxymethyl)pyrrolidin verwendet [7]. [f] Die niedrigeren Gesamtausbeuten bei den Aldehyden resultieren aus einer teilweisen *N*-Silylierung von (S)-2 [8] oder aus einer teilweisen Oxidation von (S,R)-3 während der Ozo-nolyse. [g] In Diethylether.

poden (S)-4 erhalten werden. Die ¹³C-NMR-spektroskopisch ermittelten Diastereomerenüberschüsse der Produkt-hydrazone 3 stimmen innerhalb der Nachweisgrenze mit den durch ¹H-NMR-Verschiebungsexperimente bestimmten Enantiomerenüberschüssen der Endprodukte 4 überein. In allen Fällen wurden zum Vergleich die racemischen Verbindungen *rac*-4 über die Dimethylhydrazone^[4b,c] hergestellt.

Die (noch nicht bewiesene) Zuordnung der absoluten Konfigurationen stützt sich auf frühere Untersuchungen elektrophiler Substitutionen über metallierte SAMP-/RAMP-Hydrazone. Erste Anwendungen der gegen Racemisierung relativ unempfindlichen α -Silylketone 4 in der asymmetrischen Synthese sind vielversprechend^[9,10].

Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 10.5 mmol Lithiumdiisopropylamid (dargestellt aus 6.5 mL 1.6 N *n*-Butyllithium-Lösung und 1.5 mL Diisopropylamin in 30 mL Ether bei 0°C) gibt man unter Rühren bei 0°C tropfenweise eine Lösung von 10 mmol (S)-2 in 30 mL Ether. Nach 4 h wird auf –78°C abgekühlt, und es werden 2.3 mL (10 mmol) *tert*-Butyldimethylsilyl-triflat^[6a] [oder 2.5 mL (10 mmol) Dimethyl(hexyl)silyl-triflat^[6b]] in einem Schuß zugegeben. Man röhrt noch 2 h, läßt in ca. 10 h auf Raumtemperatur kommen, arbeitet mit Ether auf, trocknet über Magnesiumsulfat und zieht das Lösungsmittel ab. In die auf –78°C abgekühlte Lösung des Rohprodukts (S, R)-3 in 50 mL *n*-Pentan, das bei Bedarf durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ether/*n*-Pentan 1:4, $R_f = 0.4$) gereinigt werden kann, wird Ozon bis zur vollständigen oxidativen Spaltung des Hydrazons eingeleitet (DC-Kontrolle). Nach Entfernen von überschüssigem Ozon durch Einleiten von Argon, Aufwärmen und Einengen wird (R)-4 vom Nitrosamin (S)-5 durch Flash-Chromatographie abgetrennt (Kieselgel, Ether/*n*-Pentan 1:4, 5: $R_f = 0.3$, 4: $R_f = 0.8$). – Zum Recycling von SAMP wird (S)-5 mit LiAlH₄ in Tetrahydrofuran reduziert.

Eingegangen am 8. Dezember 1986 [Z 2001]

- [1] P. Brownbridge, *Synthesis* 1983, 1, 85.
- [2] Beispiele für Anwendungen in der Synthese: a) R. A. Ruden, B. L. Gaffney, *Synth. Commun.* 5 (1975) 15; b) I. Kuwajima, T. Inoue, T. Sato, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4887; c) J. M. McNamara, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7371; d) I. Matsuda, H. Okada, S. Sato, Y. Izumi, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3879; e) M. Fiorenza, A. Mordini, S. Papaleo, S. Pastorelli, A. Ricci, *ibid.* 26 (1985) 787.
- [3] a) E. J. Corey, C. Rücker, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4345; b) Y. Yamamoto, K. Ohdoi, M. Nakatani, K. Akiba, *Chem. Lett.* 1984, 1967; c) I. Matsuda, S. Sato, M. Hattori, Y. Izumi, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3215.
- [4] a) E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* 111 (1978) 1362; b) P. Weuster, *Dissertation*, Universität Gießen 1982; c) D. Enders in H. Nozaki (Hrsg.): *Perspectives in Organic Synthesis*, Sonderheft von *Kagaku Zukan* (Kyoto) 99 (1983) 95; d) P. F. Hudrik, A. K. Kulkarni, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6251; Methode a: e) C. R. Hauser, C. R. Hance, *ibid.* 74 (1952) 5091; f) M. Demuth, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 3136; g) D. E. Seitz, A. Zapata, *Synthesis* 1981, 557; Methode c: h) G. L. Larson, I. Montes de López-Cepero, L. E. Torres, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1673; Methode d: i) M. Obayashi, K. Utimoto, H. Nozaki, *ibid.* 1977, 1807; j) H. Beißwenger, M. Hanack, *ibid.* 23 (1982) 403; k) R. F. Cunico, *ibid.* 27 (1986) 4269; Spezielle Methoden: l) S. Sato, H. Okada, I. Matsuda, Y. Izumi, *ibid.* 25 (1984) 769.
- [5] a) D. Enders in J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, Orlando 1984, S. 275–339; b) D. Enders, H. Eichenauer, U. Baus, H. Schubert, K. A. M. Kremer, *Tetrahedron* 40 (1984) 1345; jüngste Anwendung: c) D. Enders, H. Schubert, C. Nübling, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1118; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1109.
- [6] a) E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3455; b) H. Wetter, K. Oertle, *ibid.* 26 (1985) 5511, 5515.
- [7] H. Kipphardt, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen 1986.
- [8] Die Silylierung von 3-Methylbutanal über SAMP-Hydrazen lieferte 72% *N*-silyliertes Produkt.
- [9] Diastereo- und enantioselektive Aldolreaktionen mit (R)-4 als chiraler Methylenkomponente verlaufen unter praktisch vollständiger asymmetrischer Induktion. D. Enders, B. Bhushan Lohray, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [10] Alle neuen Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen und passende Spektren.