

ENDOR-Spektren<sup>[17]</sup> der Radikalanionen selektiv deuterierter Lumiflavine<sup>[18]</sup> in diesen inversen Micellen (ähnliche ENDOR-Spektren wurden für die Radikalanionen 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 Radikalanion enthält. Derartige Austauschprozesse würden den ENDOR-Effekt drastisch reduzieren<sup>[7]</sup>; 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 alkylert werden<sup>[19]</sup>), 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<sup>[20]</sup>. 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 Ethylendiamintetraacetat (EDTA) und 50 mM 2-Amino-2-hydroxy-methyl-1,3-propanediol (Tris; pH 10) oder Pyrophosphat (pH 11) oder NaOH (pH 12)). Die durch kräftiges Schütteln (ca. 1 min) und durch Beschallung ( $2 \times 25$  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-Signallintensität der gebildeten Radikalanionen 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.

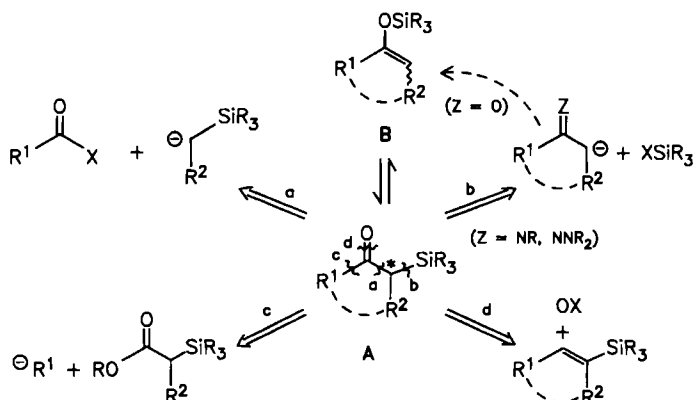
- [9] J. H. Fuhrhop, M. Baccouche, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 2058.
- [10] J. H. Fuhrhop, T. Lehmann in G. Blauer, H. Sund (Hrsg.): *Optical Properties and Structure of Tetrapyrroles*, Walter de Gruyter, Berlin 1985, S. 19f.
- [11] F. Müller, *Top. Curr. Chem.* 108 (1983) 71.
- [12] D. E. Edmondson, 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. Weibacher, N. Helle, R. D. Allendoerfer, H. Kurreck, unveröffentlicht.
- [15] Auch Dimethylformamid ist in einer früheren ENDOR-Untersuchung des Lumiflavin-Radikalanions 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 $\alpha$ -Trialkylsilylketonen und -aldehyden\*\*

Von Dieter Enders\* und Braj Bhushan Lohray

Professor Gerhard Quinkert zum 60. Geburtstag gewidmet

Silylenolether **B**<sup>[1]</sup> und die isomeren  $\alpha$ -Silylketone ( $\beta$ -Ketosilane) **A**<sup>[2]</sup> lassen sich ineinander überführen<sup>[3]</sup>. 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 ( $Z=NR, NNR_2$ )<sup>[4a-d]</sup> oder andere Verknüpfungsmuster heranziehen (siehe Retrosynthese-Schema 1)<sup>[4e-1]</sup>.



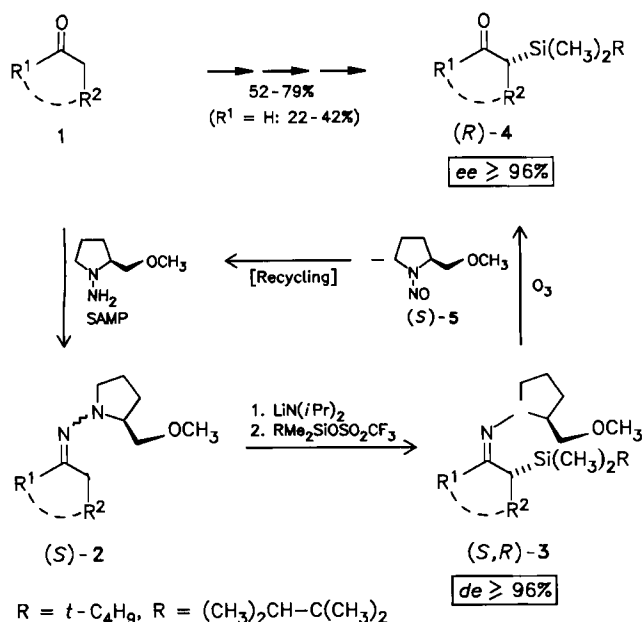
Schema 1.

[\*] 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<sup>[5]</sup> haben wir nun gefunden, daß chirale  $\alpha$ -Silylketone und -aldehyde **4** nach Weg b (Schema 1) erstmals enantioselektiv und hochenantiomerenrein 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)<sup>[6]</sup> 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 ( $ee \geq 96\%$ )  $\alpha$ -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  $\alpha$ -Silylketone und -aldehyde **4**. R = *tert*-Butyl, wenn nichts anderes vermerkt ist.

| <b>4</b>                    | <b>R<sup>1</sup></b>          | <b>R<sup>2</sup></b>                          | Gesamt-<br>ausb. [%] | $[\alpha]_D^{25}$<br>(c, C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ) [°] | <i>ee</i> [%] [b] |
|-----------------------------|-------------------------------|---|----------------------|--|-------------------|
| ( <b>R</b> )- <b>4a</b>     | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                               | 77                   | +188.2 (1.5)   | $\geq 96$         |
| ( <b>S</b> )- <b>4a</b> [c] | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                               | 74                   | -182.6 (1.5)   | $\geq 96$         |
| ( <b>R</b> )- <b>4a</b> [d] | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                               | 79                   | +152.0 (1.4)   | $\geq 96$         |
| ( <b>R</b> )- <b>4b</b> [e] |                               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -            | 59                   | -173.7 (2.5)   | $\geq 96$         |
| ( <b>R</b> )- <b>4c</b>     | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                               | 60                   | +48.4 (2.9)  | $\geq 96$         |
| ( <b>R</b> )- <b>4c</b> [d] | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                               | 68                   | +65.4 (1.1)  | $\geq 96$         |
| ( <b>R</b> )- <b>4d</b>     | 2,4-Di-<br>methoxyphenyl      | CH <sub>3</sub>                               | 78                   | -7.7 (0.6)   | $\geq 96$         |
| ( <b>R</b> )- <b>4e</b>     | 2-Naphthyl                    | CH <sub>3</sub>                               | 70                   | -51.4 (1.0)  | $\geq 96$         |
| ( <b>R</b> )- <b>4f</b>     | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                 | 52                   | -4.8 (1.1)   | $\geq 96$         |
| ( <b>R</b> )- <b>4g</b>     | H                             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | 42 [f]               | +77.3 (1.6) [g]  | $\geq 96$         |
| ( <b>R</b> )- <b>4h</b>     | H                             | <i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>      | 22 [f]               | +59.7 (1.0)  | $\geq 96$         |

[a] Cyclopentanone und Dibenzylketone konnten in 80 bzw. 56% Gesamtausbeute, aber mit niedrigerer Enantioselektivität (66 bzw. 48% *ee*), silyliert werden. [b] Durch Vergleich mit *rac*-**4a-h** <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch mit Eu(hfc)<sub>3</sub> bestimmt; das jeweils andere Enantiomer war nicht nachweisbar. [c] Als chirales Auxiliar wurde RAMP verwendet. [d] R = Thexyl (1,1,2-Trimethylpropyl). [e] Als chirales Auxiliar wurde (*S*)-(-)-1-Amino-2-(1,1-dimethylmethoxymethyl)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 Ozonolyse. [g] In Diethylether.

poden (*S*)-**4** erhalten werden. Die <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch ermittelten Diastereomerenüberschüsse der Produkt-hydrazone **3** stimmen innerhalb der Nachweisgrenze mit den durch <sup>1</sup>H-NMR-Verschlebungsexperimente bestimmten Enantiomerenüberschüssen der Endprodukte **4** überein. In allen Fällen wurden zum Vergleich die racemischen Verbindungen *rac*-**4** über die Dimethylhydrazone<sup>[4b,c]</sup> 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  $\alpha$ -Silylketone **4** in der asymmetrischen Synthese sind vielversprechend<sup>[9,10]</sup>.

## Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 10.5 mmol Lithiumdiisopropylamid (dargestellt aus 6.5 mL 1.6 *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<sup>[6a]</sup> [oder 2.5 mL (10 mmol) Dimethyl(thexyl)silyl-triflat<sup>[6b]</sup>] in einem Schuß zugegeben. Man rührt 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<sub>f</sub>* = 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, *S*: *R<sub>f</sub>* = 0.3, *R*: *R<sub>f</sub>* = 0.8). – Zum Recycling von SAMP wird (*S*)-**5** mit LiAlH<sub>4</sub> 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, Zokan (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-Hydrazon 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.