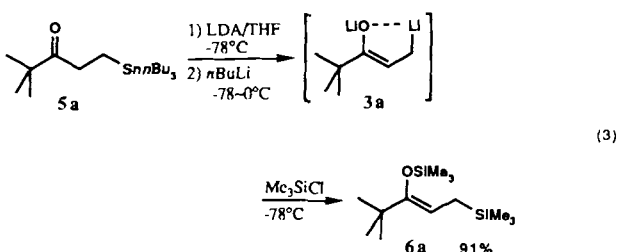
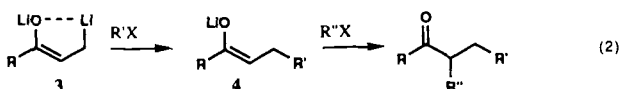


Autoren, die eine „Zuschrift“ veröffentlichen wollen, sollten vor der Abfassung ihres Manuskripts unbedingt die „Hinweise für Autoren“ lesen, die jeweils im Januarheft eines Jahrgangs nach dem Inhaltsverzeichnis gedruckt sind; auf Anforderung können sie auch von der Redaktion erhalten werden.

## $\beta$ -Lithioketoenolate: Erzeugung und Reaktionen mit Elektrophilen\*\*

Von Hiroyuki Nakahira, Ilhyong Ryu\*, Masanobu Ikebe, Nobuaki Kambe und Noboru Sonoda\*

Bekanntlich lassen sich die Umsetzungen von  $\beta$ -Lithioketonen **1** zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen wegen der schnellen Isomerisierung zu stabileren Lithiumcyclopropanolaten **2** [Gl. (1)] kaum steuern<sup>[1]</sup>. Deshalb wurden bisher Syntheseäquivalente von **1**, einem  $\beta$ -Acylcarbanion, ausführlich untersucht<sup>[2]</sup>. Wir vermuten nun, daß die Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung über die Enolat-Form **3** der  $\beta$ -Lithioketone **1** leichter möglich sein sollte. Dieser Weg bietet obendrein den Vorteil eines zusätzlichen nucleophilen Zentrums in  $\alpha$ -Stellung, so daß Ketone nacheinander an der  $\alpha$ - und an der  $\beta$ -Position alkyliert werden können [Gl. (2)]. Obwohl einige mit **3** verwandte Dilithium-Verbindungen mit anionenstabilisierendem  $\beta$ -Substituenten bekannt sind<sup>[3]</sup>, bleiben die einfachsten, unfunktionalisierten Dilithium-Verbindungen **3** selbst unerforscht<sup>[4, 5]</sup>. Hier berichten wir über eine leistungsfähige



Methode zur Darstellung von  $\beta$ -Lithioketoenolaten **3** aus  $\beta$ -Trialkylstannylketonen **5**<sup>[6]</sup> und über ihre Verwendung als  $\alpha,\beta$ -Acyl-Dicarbanionen [Gl. (3)].

Deprotonierung des  $\beta$ -Stannylketons **5a** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) in THF liefert selektiv das (*Z*)-Enolat, das mit *n*BuLi unter Austausch von Sn gegen Li und vollständiger Erhaltung der Stereochemie das  $\beta$ -Lithioketoenolat **3a** ergibt. **3a** reagierte mit Me<sub>3</sub>SiCl in 91% Ausbeute zu **6a** (*E:Z* = 0:100, siehe auch Tabelle 1). Bei Bildung des Enolats aus **5b** durch Deprotonierung mit LDA war hingegen weder Regio- noch Stereoselektivität zu beobachten. Die Verwendung von Lithiumbis(trimethylsilyl)amid führte jedoch auch hier zur selektiven Bildung des (*Z*)-Enolats, das nach Li-Sn-Austausch das  $\beta$ -Lithioketoenolat **3b** in der (*Z*)-Form lieferte (Tabelle 1, Nr. 4).

Tabelle 1. Darstellung von  $\beta$ -Lithioketoenolaten **3** und ihre Umsetzungen mit Elektrophilen [a].

Nr.	Edukt <b>5</b>	$\beta$ -Lithioketoenolat <b>3</b>	Elektrophil Bedingungen	Produkt (Ausb. [%] [b])
1			Me <sub>3</sub> SiCl (3.0) -78 °C, 30 min	 <b>6a</b> (91 [f])
2			1) <i>n</i> C <sub>3</sub> H <sub>11</sub> Br (3.0) -78 ~ -20 °C, 1 h 2) H <sub>2</sub> O	 <b>7</b> (71)
3			1) <i>n</i> C <sub>3</sub> H <sub>11</sub> Br (3.0) -78 ~ -20 °C, 1 h 2) CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br (3.0) [g] -78 ~ -25 °C, 1 h	 <b>8</b> (70)
4			Me <sub>3</sub> SiCl (3.0) -78 °C, 30 min	 <b>6b</b> (76 [f])
5			1) (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> Br (3.0) -78 °C, 5 min 2) H <sub>2</sub> O	 <b>9</b> (53 (3) [h])
6			1) <i>n</i> C <sub>3</sub> H <sub>11</sub> Br (3.0) -78 ~ -20 °C, 1 h 2) Me <sub>3</sub> SiCl (2.0) -78 °C, 15 min	 <b>10</b> (68 [f])
7			Me <sub>3</sub> SiCl (3.0) -78 °C, 30 min	 <b>6c</b> (75 [i])
8			Me <sub>3</sub> SiCl (3.0) -78 °C, 30 min	 <b>6d</b> (76 [j])

[a] Die Reaktionen wurden mit 1 mmol Edukt in THF durchgeführt. [b] Isoliert durch Blitz-Säulenchromatographie. [c] LDA, -78 °C, 2 h/*n*BuLi, -78 bis 0 °C, 30 min. [d] LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -78 °C, 5 h/*n*BuLi, -78 bis 0 °C, 30 min. [e] LDA, -78 °C, 15 min/*n*BuLi, -78 bis 0 °C, 3 h. [f] *E:Z* = 0:100. [g] Zugabe von 0.5 mL HMPA. [h] Die Angabe in Klammern bezieht sich auf die Ausbeute an S<sub>N</sub>2'-Produkt. [i] Ausbeute mittels GC bestimmt. [j] Regioisomerenreinheit  $\geq$  98% (bestimmt mittels GC an der rohen Reaktionsmischung).

Auch das  $\beta$ -Lithioketoenolat **3d**, das eine Homoallylstruktur aufweist, konnte durch regioselektive Deprotonierung von **5d** mit LDA und nachfolgendem Li-Sn-Austausch dargestellt werden (Tabelle 1, Nr. 8). In diesem Fall erforderte jedoch die vollständige Umsetzung zu **3d** eine längere Reaktionszeit (3 h). Der Li-Sn-Austausch bei (*E*)-Enolaten

[\*] Dr. I. Ryu, Prof. Dr. N. Sonoda, H. Nakahira, M. Ikebe, Dr. N. Kambe  
Department of Applied Chemistry  
Faculty of Engineering  
Osaka University  
Suita, Osaka 565 (Japan)

[\*\*] Diese Arbeit wurde zum Teil durch den Fonds zur Unterstützung der wissenschaftlichen Forschung des japanischen Ministeriums für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert.

von  $\beta$ -Stannylketonen ist äußerst langsam, was die Vermutung nahelegt, daß Stabilisierung durch intramolekulare Komplexierung unter Bildung eines fünfgliedrigen Ringsystems für den Li-Sn-Austausch eine entscheidende Rolle spielt.

Entsprechend Gleichung (2) verläuft die Alkylierung von **3** mit Alkylbromiden in  $\beta$ -Stellung schneller als in  $\alpha$ -Stellung; die ermöglicht die direkte Umsetzung zu den  $\beta$ -alkylierten Enolaten **4**. So lieferte die Behandlung von **3a** mit 1-Brompentan nach Hydrolyse das  $\beta$ -alkylierte Keton **7** in einer Ausbeute von 71 % (Nr. 2). In ähnlicher Weise wurde das  $\beta$ -allylierte Keton **9** durch Umsetzung mit Prenylbromid in einer Ausbeute von 53 % erhalten (Nr. 5). Die  $\beta$ -alkylierten Enolate **4** können auch für eine Reihe von nützlichen, für Metall-enolate entwickelten<sup>[7]</sup> Umsetzungen eingesetzt werden. So liefert die Behandlung des  $\beta$ -Alkylierungsproduktes von **3b** mit  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  den  $\beta$ -alkylierten (*Z*)-Enol-Silylether **10** in einer Ausbeute von 68 % (Nr. 6). Auch die  $\beta$ -Alkylierung/ $\alpha$ -Allylierung zur Darstellung von **8** erwies sich als erfolgreich (Nr. 3). Wichtige spektroskopische Daten der Verbindungen **6–10** enthält Tabelle 2.

Tabelle 2. Spektroskopische Daten für **6a–d** und **7–10** [a].

<b>6a</b> : IR (Reinsubstanz): $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1656 (C = C); $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = – 0.02 (s, 9H), 0.22 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 1.29 (d, $J$ = 8.2 Hz, 2H), 4.51 (t, $J$ = 8.2 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (68 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = – 1.79, 1.19, 15.68, 28.73, 36.31, 98.81, 157.02; $m/z$ 258 ( $M^+$ , 38%), 185 (100).
<b>6b</b> : IR (Reinsubstanz): $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1664 (C = C); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = – 0.01 (s, 9H), 0.19 (s, 9H), 1.02 (d, $J$ = 6.7 Hz, 6H), 1.31 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 4.43 (dt, $J$ = 0.6 und 8.6 Hz, 1H); $m/z$ 244 ( $M^+$ , 45%), 171 (100).
<b>6c</b> : IR (Reinsubstanz): $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1656 (C = C); $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 0.01 (s, 9H), 0.19 (s, 9H), 1.07–1.64 (m, 8H), 2.51, 2.58 (s, s, je 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (68 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = – 0.98, 0.64, 14.27, 26.21, 26.26, 45.29, 45.39, 45.61, 118.04, 150.22; $m/z$ 268 ( $M^+$ , 8%), 73 (100).
<b>6d</b> : IR (Reinsubstanz): $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1711 (C = C); $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 0.01 (s, 9H), 0.17 (s, 9H), 0.43 (dd, $J_{\text{vic}}$ = 10.7 Hz, $J_{\text{gem}}$ = 15.0 Hz, 1H), 0.38–0.47 (m, 1H), 1.06 (dd, $J_{\text{vic}}$ = 3.3 Hz, $J_{\text{gem}}$ = 15.0 Hz, 1H), 1.18–1.52 (m, 2H), 1.74–1.99 (m, 1H), 1.89–2.03 (m, 2H), 2.04–2.17 (m, 1H), 4.75 (t, $J$ = 3.7 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (68 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = – 0.71, 0.37, 19.96, 20.28, 24.22, 31.29, 31.05, 35.05, 102.88, 154.91; $m/z$ 256 ( $M^+$ , 24%), 73 (100).
<b>7</b> : IR (Reinsubstanz): $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1707 (C = O); $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 0.87 (t, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H), 1.27 (m, 8H), 1.57 (m, 2H), 2.46 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (68 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 14.05, 22.59, 23.94, 26.39, 29.15, 29.29, 31.71, 36.42, 44.07, 216.10; $m/z$ 184 ( $M^+$ , 15%), 57 (100).
<b>8</b> : IR (Reinsubstanz): $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1703, 1640 (C = O/C = C); $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 0.86 (t, $J$ = 6.5 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.23–1.58 (m, 10H), 2.03–2.33 (m, 2H), 2.90–2.97 (m, 1H), 4.95–5.03 (m, 2H), 5.61–5.74 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (68 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 14.04, 22.59, 26.37, 27.63, 29.49, 31.69, 32.30, 36.93, 44.38, 45.37, 116.48, 136.30, 218.34; $m/z$ 224 ( $M^+$ , 1%).
<b>9</b> : IR (Reinsubstanz): $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1712, 1674 (C = O/C = C); $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 1.06 (d, $J$ = 7.0 Hz, 6H), 1.57 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.41 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 2.57 (m, 1H), 5.06 (t, $J$ = 7.0 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (68 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 17.74, 18.32, 23.95, 25.74, 27.52, 39.79, 40.85, 123.95, 132.26, 214.93; $m/z$ [%] 168 ( $M^+$ , 29%), 82 (100).
<b>10</b> : IR (Reinsubstanz): $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1669 (C = C); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 0.19 (s, 9H), 0.88 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (d, $J$ = 6.7 Hz, 6H), 1.27–1.30 (m, 8H), 1.96–1.98 (m, 2H), 2.12–2.17 (m, 1H), 4.45 (dt, $J$ = 0.6 und 6.9 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (68 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 0.68, 14.08, 20.78, 22.66, 25.56, 29.19, 29.99, 31.83, 34.40, 105.70, 155.60; $m/z$ 242 ( $M^+$ , 12%), 171 (100).

[a] Für alle neuen Verbindungen liegen Elementaranalysen oder hochaufgelöste Massenspektren vor.

$\beta$ -Lithioketoenolate sollten sich nach den hier präsentierten Befunden als nützliche Synthesezwischenstufen für die  $\alpha$ , $\beta$ -Funktionalisierung von Ketonen erweisen, nicht zuletzt wegen der einfachen experimentellen Durchführbarkeit der Transformationen.

#### Arbeitsvorschrift

Typische Vorgehensweise (Tabelle 1, Nr. 2): **5a** (403 mg, 1.0 mmol) wurde zu einer auf – 78 °C gekühlten Lösung von LDA – dargestellt aus Diisopropyl-

amin (0.184 mL, 1.3 mmol) und  $n\text{BuLi}$  (1.58 M Lösung in Hexan, 0.76 mL, 1.2 mmol) – in THF (5 mL) gegeben. Nach 2 h Rühren bei – 78 °C wurde  $n\text{BuLi}$  (1.58 mL, 2.5 mmol) mit einer Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung ließ man auf 0 °C erwärmen, woraufhin noch 30 min gerührt wurde. Nach erneuter Abkühlung auf – 78 °C wurde 1-Brompentan (453 mg, 3.0 mmol) zugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung auf 20 °C kommen und rührte noch 1 h. Nach Verdünnung mit Ether, Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ), Einengen und Blitz-Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , 10% Ether in Pentan) wurde **7** (130 mg, 71 %) isoliert.

Eingegangen am 28. August 1990 [Z 4157]

CAS-Registry-Nummern:

**3a**, 131435-69-3; **3b**, 131435-70-6; **3c**, 131435-71-7; **3d**, 131435-72-8; **5a**, 97782-58-6; **5b**, 129266-32-6; **5c**, 131435-61-5; **5d**, 97782-59-7; **6a**, 131435-62-6; **6b**, 131435-64-8; **6c**, 131435-67-1; **6d**, 131435-68-2; **7**, 61759-36-2; **8**, 131435-63-7; **9**, 131435-65-9; **10**, 131435-66-0;  $\text{C}_3\text{H}_7\text{Br}$ , 110-53-2;  $(\text{CH}_3)_2\text{C} = \text{CHCH}_2\text{Br}$ , 870-63-3.

- [1] a) D. P. G. Hamon, R. W. Sinclair, *Chem. Commun.* 1968, 890; b) C. S. Shiner, A. H. Berks, A. M. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 957.
- [2] Übersichtsartikel: a) D. Seebach, *Angew. Chem.* 91 (1979) 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 239; b) N. H. Werstik, *Tetrahedron* 39 (1983) 205; c) J. C. Stowell, *Chem. Rev.* 84 (1984) 409; d) D. Hoppe, *Angew. Chem.* 96 (1984) 930; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 932; e) T. A. Hase (Hrsg.): *Unpoled Synthons*, Wiley, New York 1987.
- [3] Zu  $\alpha$ , $\beta$ -Dianionen von Ketonen mit anionenstabilisierenden Substituenten ( $\text{RO}$ ),  $\text{P}(\text{O})$ -,  $\text{Ar}$ -,  $\text{PhS}$ -,  $\text{Vinyl}$ -,  $\text{Divinyl}$ -siehe: a) R. Goswami, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5973; b) C.-L. Mao, C. R. Hauser, M. L. Miles, *ibid.* 89 (1967) 5303; c) B. M. Trost, L. H. Latimer, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 3212; d) K. Ramig, M. Bhupathy, T. Cohen, *ibid.* 54 (1989) 4404; e) D. Seebach, M. Pohmakotr, *Tetrahedron* 37 (1981) 4047; f) D. Seebach, M. Pohmakotr, C. Schreggenberger, B. Weidmann, R. S. Mail, S. Pohmakotr, *Helv. Chem. Acta* 65 (1982) 419; g) I. T. Badejo, R. Karaman, N. W. I. Lee, E. C. Lutz, M. T. Mamanta, J. L. Fry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 566.
- [4] Zu nicht-funktionalisierten  $\alpha$ , $\alpha'$ - und  $\alpha$ , $\alpha'$ -Dianionen von Ketonen siehe: a) C. J. Kowalski, M. L. O'Dowd, M. C. Burke, K. W. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5411; b) C. J. Kowalski, G. S. Lal, *ibid.* 108 (1986) 5356; c) J. S. Hubbard, T. M. Harris, *ibid.* 102 (1980) 2110.
- [5] Ein Versuch zur Darstellung von underivatisierten Dianionen des Typs **3** durch Deprotonierung von (1-Phenyl)allyloxy-Anionen wurde als erstes von Dimmel et al. beschrieben; hier trat jedoch schnelle  $\beta$ -Protonierung ein; siehe: D. R. Dimmel, W. Y. Fu, S. B. Gharpure, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3092. Für eine neuere Untersuchung zur Deprotonierung bei Kalium-allyloxid-Systemen siehe: T. Cuvigny, M. Julia, L. Jullien, C. Roland, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 2587.
- [6] a) H. Nakahira, I. Ryu, A. Ogawa, N. Kambe, N. Sonoda, *Organometallics* 9 (1990) 277; b) I. Ryu, S. Murai, N. Sonoda, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2389.
- [7] Übersichtsartikel: a) J. d'Angelo, *Tetrahedron* 32 (1976) 2979; b) L. M. Jackman, B. C. Lange, *ibid.* 33 (1977) 2737; c) R. L. Augustine (Hrsg.): *Carbon-Carbon Bond Formation*, Vol. 2, Marcel Dekker, New York 1979.

### Doppelte Stereodifferenzierung bei Glycosidverknüpfungen; die Bildung ungleichsinniger ("mismatched") Donor/Acceptor-Paare, ein bislang unberücksichtigter Faktor zur Beeinflussung des $\alpha/\beta$ -Verhältnisses bei der Glycosidsynthese\*\*

Von Nynke M. Spijker und Constant A. A. van Boeckel\*

Ein Jahrhundert nach der ersten Glycosidsynthese von Michael<sup>[1]</sup> und Fischer<sup>[2]</sup> ist die Stereochemie von Glycosidverknüpfungen nach wie vor schwer zu kontrollieren. Die am häufigsten verwendete Methode zur stereoselektiven Glycosidverknüpfung, die Königs-Knorr-Methode<sup>[3]</sup>, basiert auf dem Einfluß eines Substituenten an C-2 des Glyco-

[\*] Dr. C. A. A. van Boeckel, Drs. N. M. Spijker  
Akzo Pharma Division Organon Scientific Development Group  
Postfach 20, NL-5340 BH Oss (Niederlande)

[\*\*] Wir danken Herrn G. N. Wagenaar für die NMR-Spektren.