

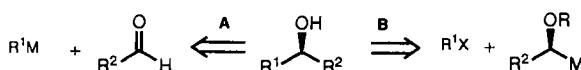
auch nur letzteres erreichbar sein, so wäre dies den beträchtlichen Syntheseaufwand wert, zumindest aus der Sicht eines Protein-Kristallographen, wie Petsko<sup>[11]</sup> kommentiert hat.

- [1] R. C. deL. Milton, S. C. F. Milton, S. B. H. Kent, *Science* **1992**, *256*, 1445–1448.
- [2] A. Wlodawer, M. Miller, M. Jaskólski, B. K. Sathyanarayana, E. Baldwin, J. T. Weber, L. M. Selk, L. Clawson, J. Schneider, S. B. H. Kent, *Science* **1989**, *245*, 616–621.
- [3] M. Miller, J. Schneider, B. K. Sathyanarayana, M. V. Toth, G. R. Marshall, L. Clawson, L. M. Selk, S. B. H. Kent, A. Wlodawer, *Science* **1989**, *246*, 1149–1152.
- [4] P. Henklein, M. Beyermann, B. Costisella, R. Sohr in *Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis* (Hrsg.: R. Epton), Intercept, Andover, **1992**, S. 401–403.
- [5] R. B. Merrifield, H. G. Boman, D. Andreu, Z. Li, J. Fink, D. Wade in *Peptides 1990, Proc. 21st Eur. Pept. Symp.* (Hrsg.: E. Giralt, D. Andreu), Escom, Leiden, **1991**, S. 3–16.
- [6] D. Wade, A. Boman, B. Wahlin, C. M., Drain, D. Andreu, H. G. Boman, R. B. Merrifield, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 4761–4765.
- [7] a) E. Neher, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 837–843; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 824–829; b) B. Sakmann, *ibid.* **1992**, *104*, 844–856 bzw. **1992**, *31*, 830–841.
- [8] R.-P. Hummel, C. Toniolo, G. Jung, *Angew. Chem.* **1987**, *97*, 1180–1182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1150–1152.
- [9] G. Boheim, C. Toniolo, G. Jung, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [10] R. E. Koeppe II, L. L. Providence, D. V. Greathouse, F. Heitz, Y. Trudelle, N. Purdie, O. S. Andersen, *Proteins: Struct. Funct. Genet.* **1992**, *12*, 49–62.
- [11] Vgl. Notiz von G. A. Petsko, *Science* **1992**, *256*, 1403–1404.
- [12] G. Jung, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1067–1084; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1051–1068.
- [13] *Nisin and Novel Lantibiotics* (Hrsg.: G. Jung, H. G. Sahl), Escom, Leiden, **1991**.
- [14] N. Schnell, K.-D. Entian, U. Schneider, F. Götz, H. Zähner, R. Kellner, G. Jung, *Nature* **1988**, *333*, 276–278.
- [15] M. Mutter, S. Vuilleumier, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 551–571; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 535–555.
- [16] J. M. Stewart, J. R. Cann, K. W. Hahn, W. A. Klis in *Peptides, Chemistry and Biology, Proc. 12th Am. Pept. Symp.* (Hrsg.: J. A. Smith, J. Rivier), Escom, Leiden, **1992**, S. 335–336.
- [17] E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 117–133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 96–112.
- [18] G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 375–391; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 367–383.
- [19] K. Falk, O. Rötzschke, S. Stevanović, G. Jung, H. G. Rammensee, *Nature* **1991**, *351*, 290–296.
- [20] L. Zawadske, J. Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, im Druck, vgl. Lit. [11].

## Asymmetrische Deprotonierung zur effizienten enantioselektiven Synthese von funktionalisierten sekundären Alkoholen

Von Paul Knochel\*

Die enantioselektive Synthese von chiralen sekundären Alkoholen gelingt mit mehreren Methoden. Ein vielfach praktizierter Weg ist die asymmetrische Addition von Organometallverbindungen  $R^1M$  an Aldehyde (Retrosyntheseweg A in Schema 1)<sup>[11]</sup>. Die Bindungsspaltung unter Inversion der Polarität<sup>[22]</sup> ist auch möglich (Retrosyntheseweg B in Schema 1). In diesem Fall entsteht der sekundäre Alkohol durch Substitution an in  $\alpha$ -Stellung Sauerstoff-substituierten Carbenoiden<sup>[3]</sup>. Obwohl präparativ häufig eingesetzt, sind dieser Methode durch die vielstufigen enantioselektiven Synthesen<sup>[4]</sup> der Carbenoide Grenzen gesetzt.

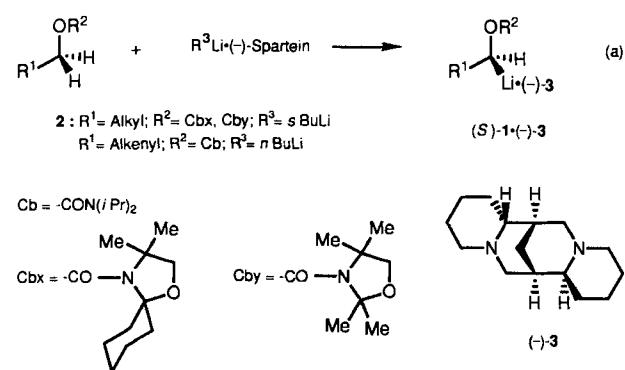


Schema 1.

Darüber hinaus muß für eine breite Anwendung in der Synthese das chirale Carbenoid unter den Reaktionsbedingungen konfigurationsstabil sein und die Umsetzung mit Elektrophilen stereoselektiv verlaufen, unter Retention oder Inversion.

Seit einigen Jahren sind enantioselektive Deprotonierungen bekannt, und elegante Synthesen sind mit dieser Methode durchgeführt worden<sup>[5]</sup>. Hoppe et al. benutzten sie als einen zweckmäßigen Zugang zu einer Vielzahl von chiralen, in  $\alpha$ -Stellung Sauerstoff-substituierten Carbenoiden **1**

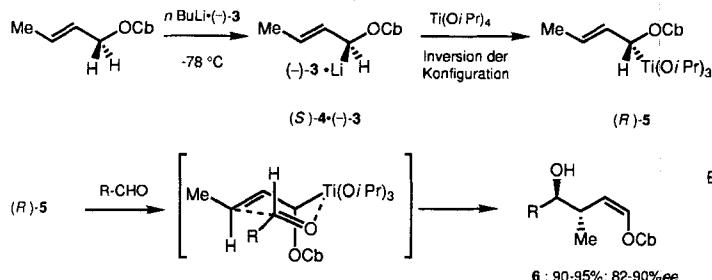
[Gl. (a)]<sup>[6–12]</sup>,  $M = Li$ , ausgehend von leicht zugänglichen achiralen Carbamaten **2** und dem Komplex aus Alkyllithium-Verbindung und (–)-Spartein **3**<sup>[13]</sup>.



Die hohenenantioselektiven Deprotonierungen gelingen innerhalb weniger Stunden bei  $-78^\circ\text{C}$ , und es bilden sich dabei die Carbenoid-Spartein-Komplexe  $(S)\text{-}1 \cdot (-)\text{-}3$ <sup>[6–12]</sup>. Die Spartein-Komplexe von lithiierten sekundären Allyl- und primären Alkyllcarbamaten sind unterhalb von  $-30^\circ\text{C}$  konfigurationsstabil, die von primären Allyllcarbamaten wie **4** · (–)-**3** dagegen sind selbst bei  $-70^\circ\text{C}$  nicht konfigurationsstabil. Es ist jedoch möglich, diese Reagentien für die Synthese einzusetzen, da das (*S*)-Diastereomer aus einem Pentan/Cyclohexan-Gemisch bevorzugt kristallisiert und somit das Gleichgewicht vollständig nach einer Seite verschoben ist. Nach der Transmetallierung von  $(S)\text{-}4 \cdot (-)\text{-}3$  bei tiefer Temperatur mit Tetraisopropoxytitan im Überschuss wird unter Inversion der Konfiguration die Allyltitanverbin-

\* Prof. Dr. Paul Knochel  
Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

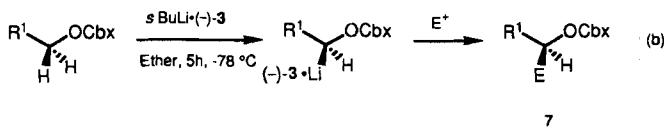
dung (*R*)-**5** erhalten. (*R*)-**5** addiert an Aldehyde mit hoher *anti*-Diastereoselektivität und sehr guter Enantioselektivität (82–90% ee) zu den Homoaldoladdukten **6**. Diese können weiter zu Lactonen umgesetzt werden (Schema 2), wie bei der Synthese des Insektenpheromons (+)-Eldanolid (92% ee) gezeigt wurde<sup>[6d]</sup>.



Schema 2. Enantioselektive Synthese von Homoallylalkoholen via asymmetrische Deprotonierung.

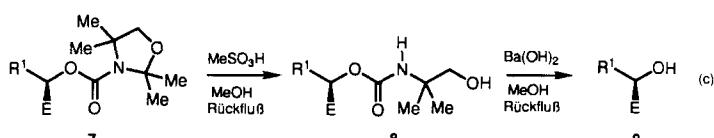
Die Röntgenstrukturanalyse eines Komplexes aus lithiiertem primärem Carbamat und (–)-Spartein **3** ergab eindeutig die (*S*)-Konfiguration<sup>[14]</sup>.

Die Deprotonierung von Alkylcarbamaten  $\text{RCH}_2\text{OCbx}$  oder  $\text{RCH}_2\text{OCby}$  mit *sec*-Butyllithium-(–)-Spartein und anschließender Alkylierung mit einem Elektrophil ist von beträchtlichem Interesse für Anwendungen in der organischen Synthese<sup>[7]</sup>. Die meisten Elektrophile wie  $\text{CO}_2$ ,  $\text{Me}_3\text{SnCl}$ ,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ,  $\text{MeI}$  und  $\text{Me}_2\text{CHCHO}$  reagieren unter Retention der Konfiguration zu den geschützten Alkoholen vom Typ **7** [Gl. (b)]. Somit steht eine allgemeine, enantiose-

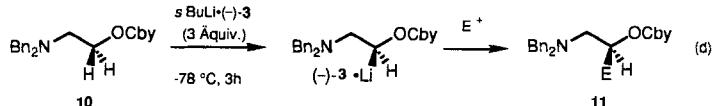


lektive Synthese von sekundären Alkoholen zur Verfügung. In den meisten Fällen sind bei den Deprotonierungen die erzielten Enantioselektivitäten besser als 95% ee. Die Gründe für diese hohen Enantiodifferenzierungen sind kinetischer Natur; wie MNDO-Rechnungen zeigen, sind die beiden diastereomeren Ionenpaare (+)-**1** · (–)-**3** und (–)-**1** · (–)-**3** ähnlich stabil<sup>[15]</sup>. Die Struktur von (*i*PrLi)<sub>2</sub> · (–)-**3** in Ether konnte NMR-spektroskopisch abgeleitet werden<sup>[16]</sup>, die von anderen chiralen Basen RLi · (–)-**3** sind trotz zahlreicher Bemühungen noch ungeklärt.

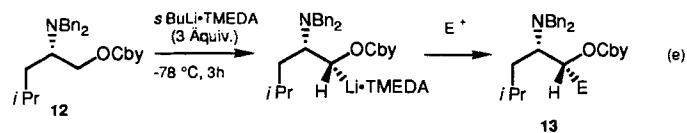
Die Cbx-Schutzgruppe von **7** kann unter milden Bedingungen in ausgezeichneten Ausbeuten entfernt werden. Im Sauren ( $\text{MeSO}_3\text{H}$ ,  $\text{MeOH}$ , Rückfluß, 16 h) wird intermedial das Carbamat **8** erhalten, welches nach anschließender Behandlung mit einer Base ( $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ , Rückfluß, 4 h) den chiralen Alkohol **9** ergibt [Gl. (c)]<sup>[7]</sup>.



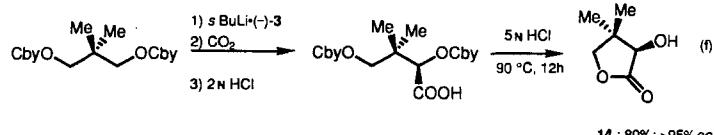
Bemerkenswerterweise kann diese Methode auch bei Carbamaten mit funktionellen Gruppen in direkter Nähe der OCbx- oder OCby-Einheit angewendet werden. Selbst in Gegenwart von chelatisierenden funktionellen Gruppen wie  $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ <sup>[8, 11]</sup> oder OR<sup>[9, 10]</sup> werden hohe Enantiomerenüberschüsse erzielt. Das  $\beta$ -Dibenzylaminocarbamat **10** kann hochenantioselektiv mit *s*BuLi · (–)-**3** (3 Äquiv.; –78 °C, 3 h) deprotoniert werden, und durch nachfolgende Reaktion mit Elektrophilen entstehen die fast enantiomerenreinen 1,2-Aminoalkohole **11** [Gl. (d)]<sup>[8]</sup>. Interessanterweise wird durch



den Substituenten in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff die Geschwindigkeit und die Enantioselektivität der Deprotonierung stark beeinflusst. Dies wird deutlich beim Carbamat **12**, einem (*S*)-*N,N*-Dibenzylleucinol-Derivat. Eine substratkontrollierte Deprotonierung ergibt nach Reaktion mit einem Elektrophil den Aminoalkohol **13** [Gl. (e)]<sup>[8]</sup>. Die Effizienz

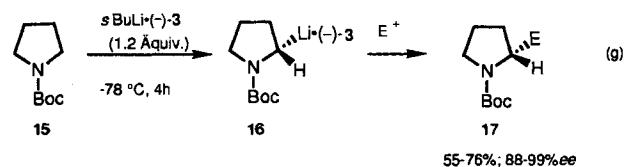


dieser Methode wurde von Hoppe et al. bei einer kurzen enantioselektiven Synthese von (*R*)-Pentolacton **14** [Gl. (f)] demonstriert<sup>[9]</sup>.



14 : 80%; >95%ee

Eine asymmetrische Deprotonierung von (tert)-Butoxycarbonyl)pyrrolidinen **15**, mit der hochenantioselektive Synthesen von in 2-Stellung substituierten Pyrrolidinen **17** möglich sind [Gl. (g)], wurde von Beak et al. kürzlich vorgestellt<sup>[17]</sup>.

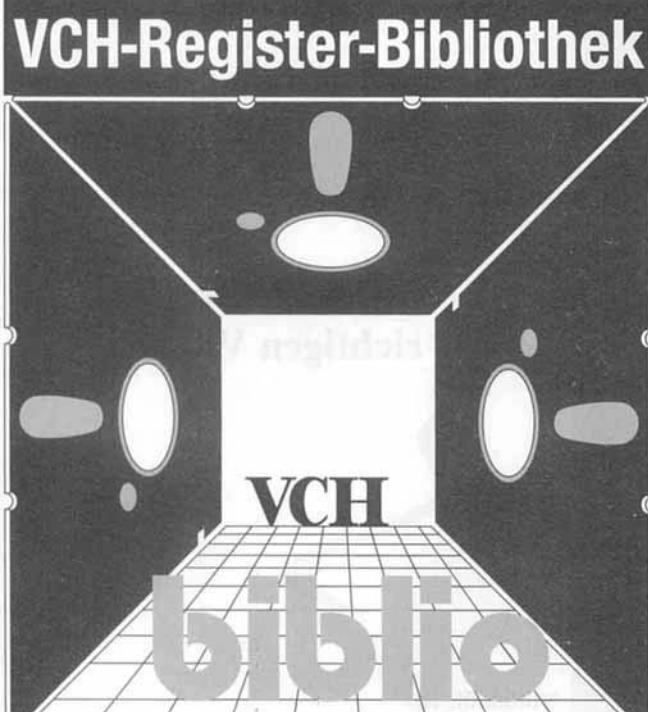


55–76%; 88–99%ee

Mit der enantioselektiven Deprotonierung von Sauerstoff- oder Stickstoff-substituierten Carbamaten in  $\alpha$ -Stellung durch RLi-Spartein lassen sich überaus einfach und effizient die entsprechenden chiralen Organolithiumverbindungen herstellen. Die hohe Enantioselektivität der Deprotonierung und die hohe Stereoselektivität bei der Reaktion

dieser Verbindungen mit Elektrophilen, auch wenn erstere funktionelle Gruppen mit Donoreigenschaften enthalten, machen diese Methode zu einem kraftvollen Instrument zur Synthese nichtracemischer, chiraler Verbindungen.

- [1] Neuere Arbeiten auf diesem Gebiet: a) G. Solladié in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1983**, S. 157–200; b) D. A. Evans, *Science* **1988**, *240*, 420–426; c) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69; d) B. Schmidt, D. Seebach, *ibid.* **1991**, *103*, 1383–1385 bzw. **1991**, *30*, 1321.
- [2] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239.
- [3] a) H. Ahlbrecht, G. Boche, K. Harms, M. Marsch, H. Sommer, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1853–1858; b) G. Boche, A. Opel, M. Marsch, K. Harms, F. Haller, J. C. W. Lohrenz, C. Thümmel, W. Koch, *ibid.* **1992**, *143*, im Druck.
- [4] a) W. C. Still, C. Sreekumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1201–1202; b) V. J. Jephcott, A. J. Pratt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 800–802; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1529–1535; c) J. M. Chong, E. K. Mar, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7709–7716; d) D. S. Matteson, P. B. Tripathy, A. Sarkar, K. N. Sadhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4399–4402; e) R. J. Linderman, A. Ghannam, *ibid.* **1990**, *112*, 2392–2398; f) J. A. Marshall, W. Y. Gung, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1043–1052.
- [5] Eine ausgezeichnete Übersicht: H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, *39*, 413–418.
- [6] a) D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 67–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 65–67; b) O. Zschage, J.-R. Schwark, D. Hoppe, *ibid.* **1990**, *102*, 336–337 bzw. **1990**, *29*, 296; c) O. Zschage, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657–5666; d) H. Paulsen, D. Hoppe, *ibid.* **1992**, *48*, 5667–5670; e) O. Zschage, J.-R. Schwark, D. Hoppe, *ibid.* **1992**, *48*, im Druck.
- [7] D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1457–1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422.
- [8] J. Schwerdtfeger, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1547; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, Nr. 11.
- [9] M. Peatow, H. Ahrens, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5323–5326.
- [10] H. Ahrens, M. Paetow, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5327–5330.
- [11] P. Sommerfeld, D. Hoppe, *Synlett* **1992**, 764–766.
- [12] F. Hintze, D. Hoppe, *Synthesis* **1992**, im Druck.
- [13] Mäßige asymmetrische Induktionen bei Reaktionen unter (–)-Spartein-Zusatz sind bekannt. Siehe beispielsweise H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, R. Noyori, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 905.
- [14] M. Marsch, K. Harms, O. Zschage, D. Hoppe, G. Boche, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 338–339; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 321–323.
- [15] H.-U. Würthwein, unveröffentlicht.
- [16] D. J. Gallagher, S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *114*, 5872–5873.
- [17] S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708–9710.



Die elektronische Version des Registers können Sie auf allen MS-DOS-fähigen PC's lesen. Sie wird mit dem Recherche-Modul der bewährten Literaturverwaltung VCH-Biblio vertrieben.

## Die "Angewandte" elektronisch im Griff

Sie können das Jahresregister der "Angewandten Chemie" jetzt auch auf Disketten im 5 1/4-Zoll- und 3 1/2-Zoll-Format bestellen.

Es sind jährliche Up-dates vorgesehen. Ihr Disketten-Register wird immer umfangreicher, ohne daß der Suchaufwand zunimmt.

Preis 1990–1992: DM 49,- plus Versandkosten.  
Up-date 1992: DM 20,-  
Lieferbar ab Februar 1993.

Richten Sie Ihre Bestellung bitte an:

VCH Software  
Postfach 101161  
W-6940 Weinheim  
Telefon 06201-606-271/273  
Telefax 06201/606-328

