

sten chiralen smektischen Materialien^[2b, d, 10]. Dies ist eine Folge der Abnahme der dipolaren Ordnung mit steigender Temperatur aufgrund von verstärkter Rotation um die Molekülachse. Das Anwachsen der P_s -Werte des Komplexes **[2b/3]** mit steigender Temperatur ist ungewöhnlich, obwohl ein ähnliches Phänomen kürzlich bei einem Polyacrylat beobachtet worden ist^[2e]. Der beträchtliche Unterschied zwischen den P_s -Werten von **[2d/3]** und **[2b/3]** ist wahrscheinlich eine Folge der Tatsache, daß die Rotation des wasserstoffbrückegebundenen Mesogens um seine Molekülachse in **[2b/3]** durch die Nähe des Mesogens zur Polymerhauptkette stärker gehindert ist.

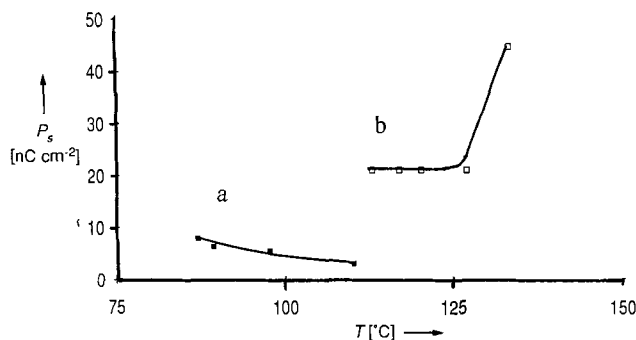


Abb. 3. Temperaturabhängigkeit der spontanen Polarisation für einige äquimolare Komplexe aus Polysiloxan **2** und optisch aktivem Stilbazol **3**. a: **[2d/3]**; b: **[2b/3]**.

Die Daten der Röntgenbeugungsanalyse der getemperten nicht-orientierten Proben sind in Tabelle 2 aufgeführt. Ein intensiver Ring (manchmal gemeinsam mit Reflexen zweiter Ordnung) deutet, zusammen mit der spontanen Polarisierung, auf eine smektische C-Phase aus zwei sich überlappenden wasserstoffbrückegebundenen Einheiten wie **1** hin. Ob-

Tabelle 2. Röntgenbeugungsuntersuchungen [a] an äquimolaren Mischungen aus den Polysiloxanen **2a–2d** und dem optisch aktiven Stilbazol **3**.

Komplex	T [°C]	Schichtabstand d [Å]
[2a/3]	110	45.5 (s) 7.2 (d)
	140	44.1 (s) 7.6 (d)
	145	42.8 (s) 8.0 (d)
[2b/3]	110	40.1 (s) 7.5 (d)
	140	38.4 (s) 7.6 (d)
[2c/3]	120	45.0 (s) 21.9 (w) 7.6 (d)
	130	46.4 (s) 7.6 (d)
	140	49.6 (s) 7.6 (d)
[2d/3]	110	43.7 (s) 21.8 (w) 7.7 (d)
	115	44.1 (s) 22.1 (w) 7.9 (d)
	135	43.2 (s) 21.7 (w) 7.9 (d)
	140	42.8 (s) 21.3 (w) 7.7 (d)
	150	42.1 (s) 21.4 (w) 8.0 (d)
	155	41.6 (s) 21.2 (w) 8.0 (d)

[a] Die Komplexe sind kristallin unterhalb der Temperatur des Übergangs kristallin \rightarrow smektisch; der diffuse Ring bei etwa 4.5 Å ist bei allen Proben vorhanden; (s) scharf; (w) schwach; (d) diffus.

wohl die DSC-Spuren keinen $S_C \rightarrow S_A$ -Übergang anzeigen, ergeben Untersuchungen mit dem optischen Mikroskop, daß bei höherer Temperatur möglicherweise eine S_A -Phase vorliegt.

Unser Konzept, die Selbstorganisation zweier komplementärer Verbindungen zu nutzen, bietet Möglichkeiten zur gezielten Herstellung von Materialien mit definierter Mesophasenstabilität, Polarisierung und Viskosität, mit anisotro-

pen dielektrischen Eigenschaften und mit einem bestimmten Brechungsindex und eröffnet damit der Flüssigkristallforschung und -entwicklung neue Perspektiven.

Eingegangen am 18. Mai 1992 [Z 5358]

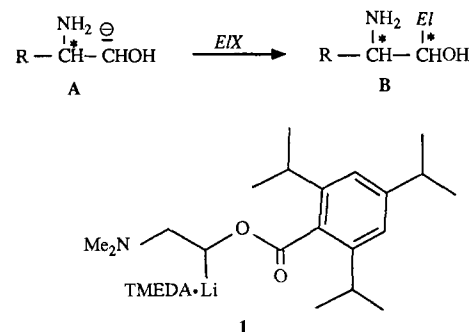
- [1] N. A. Clark, S. T. Lagerwall, *Appl. Phys. Lett.* **1980**, *36*, 899.
- [2] a) V. P. Shibaev, M. V. Koslovsky, L. A. Beresnev, L. M. Blinov, N. A. Plate, *Polym. Bull.* **1984**, *12*, 299; b) M. Dumon, H. T. Nguyen, M. Mauzac, C. Destrade, M. F. Achard, H. Gasparoux, *Macromolecules* **1990**, *23*, 355; c) S. Uchida, K. Morita, K. Miyoshi, K. Hashimoto, K. Kawasaki, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1988**, *155*, 93; d) T. Suzuki, T. Okawa, T. Ohnuma, S. Yohata, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1988**, *9*, 755; e) H. J. Coles, H. F. Gleeson, C. Scherowsky, A. Schliwa, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Lett.* **1990**, *7*, 117.
- [3] a) T. Kato, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8533; b) T. Kato, J. M. J. Fréchet, *Macromolecules* **1989**, *22*, 3818; T. Kato, H. Adachi, A. Fujishima, J. M. J. Fréchet, *Chem. Lett.* **1992**, 265.
- [4] G. W. Gray, *Molecular Structure and Properties of Liquid Crystals*, Academic Press, New York, **1962**.
- [5] J. W. Goodby, T. M. Leslie, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1984**, *110*, 175.
- [6] U. Kumar, T. Kato, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, im Druck.
- [7] **3**: $F_p = 111^\circ\text{C}$; $[\alpha]^{25}_D = -28.8^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 8.52, 7.32$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$), 7.48, 7.22, 6.91, 6.85 (C_6H_4 , $\text{CH}=\text{CH}$), 3.98 (OCH_2), 3.75 (CH), 3.47 (OCH_3), 1.29 (CH_3CH).
- [8] S. E. Odínkov, A. A. Mashkovsky, V. P. Glazunov, A. V. Iogansen, B.-V. Rassadin, *Spectrochim. Acta A* **1976**, *32*, 1355.
- [9] C. B. Sawyer, C. H. Tower, *Phys. Rev.* **1930**, *35*, 269; b) K. Yoshino, T. Uemoto, Y. Inuishi, *Jpn. J. Appl. Phys.* **1977**, *16*, 571.
- [10] S. T. Lagerwall, B. Otterholm, K. Skarp, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1987**, *152*, 503.

Stereoselektive Erzeugung von 1-Acyloxy-2-amino-Carbanionen durch Deprotonierung; Synthese von enantio- und diastereomerenreinen β -Aminoalkoholen**

Von Jörg Schwerdtfeger und Dieter Hoppe*

Professor Ulrich Schöllkopf zum 65. Geburtstag gewidmet

Syntheseäquivalente für 2-Amino-1-hydroxy-Carbanionen **A**, welche die stereoselektive elektrophile Substitution zu höher substituierten 2-Aminoalkoholen **B** ermöglichen, sind bislang unbekannt^[1]. Lediglich das racemische, dipolstabilisierte 2,4,6-Triisopropylbenzoat **1** wurde von Beak et al.^[2]



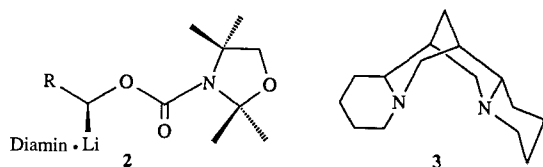
[*] Prof. Dr. D. Hoppe^[+], Dipl.-Chem. J. Schwerdtfeger
Institut für Organische Chemie der Universität
Olshausenstraße 40–60, W-2300 Kiel

[+] Neue Anschrift: Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, W-4400 Münster

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Pharmaforschungszentrum der Bayer AG, Wuppertal, gefördert.

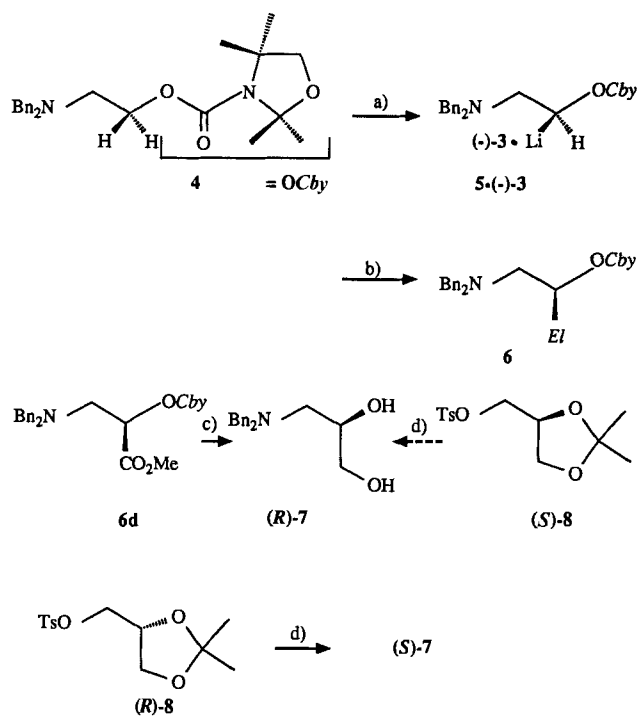
erzeugt und durch Deuterolyse nachgewiesen. Wir fanden nun einen einfachen und hochstereoselektiven Weg zur Lösung des Problems.

Im Alkylteil unsubstituierte Lithio-Carbanionen des Typs **2** sind hochstereoselektiv durch enantioselective Deprotonierung der entsprechenden *O*-Alkylcarbamate mit *sec*-Butyllithium/(-)-Sparteine^[3] zugänglich. Der Kniff besteht im Schutz der Hydroxygruppe bei gleichzeitiger Aktivierung der benachbarten Methylen-Protonen durch eine sterisch anspruchsvolle und dennoch säurelabile 1,3-Oxazolidin-3-carbonyl-Gruppe sowie der Chelatstabilisierung des Ionenpaares^[4]. Der Komplexligand (-)-Sparteine **3**^[5] bewirkt eine enantiotop-differenzierende Deprotonierung und führt unter bevorzugter Abstraktion des *Si*-Protons mit Selektivitäten > 95 % *ee* zu den konfigurationsstabilen Lithium-(1*S*)-(acyloxy)alkaniden des Typs **2**; diese werden durch die meisten Elektrophile unter Stereoretention substituiert^[3, 6].



In der Alkylgruppe *R* können sich in der γ - und δ -Position auch Alkoxy-substituenten^[7] befinden, ohne daß Einbußen bezüglich Ausbeute und Stereoselektivität auftreten. Es war zu befürchten, daß die *N,N*-Dialkylamino-Gruppe im Substrat mit (-)-Sparteine als Komplexbildner konkurriert und somit eine verringerte Stereoselektivität bewirkt^[8].

Zu unserer Überraschung verlief jedoch die Deprotonierung des aus 2-(*N,N*-Dibenzylamino)ethanol erhaltenen Carbamats **4**^[9, 10] mit 3 Äquiv. *sec*-Butyllithium/(-)-Sparteine in Diethylether bei -78 °C problemlos und lieferte nach Abfangen des intermediären Ionenpaares **5**·(-)-**3** mit Elektrophilen die erwarteten Substitutionsprodukte **6**^[10] in guten Ausbeuten und Enantiomerenanreicherungen von > 95 %^[11] (Schema 1, Tabelle 1). Die (*R*)-Konfiguration von **6d** wurde durch Umwandlung in das Diol (*R*)-**7**^[12] bestätigt; das Enantiomer (*S*)-**7** wurde zum Vergleich aus dem käuflichen Glycerin-Derivat (*R*)-**8** synthetisiert^[12]. Mit *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) anstelle von (-)-**3**



Schema 1. a) 3 Äquiv. *sec*-BuLi/(-)-**3**, Et₂O, -78 °C, 3 h; b) EIX. c) LiAlH₄; d) 1. Bn₂NH, C₆H₅CH₃, 65%; 2. MeSO₃H, MeOH, 65%. Bn = Benzyl.

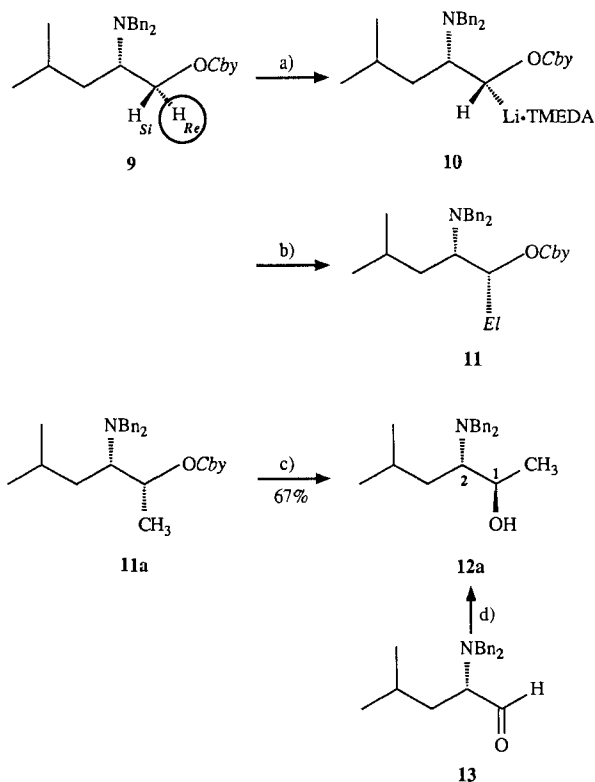
wurden entsprechend die Racemate *rac*-**6** mit ähnlichen Ausbeuten erhalten.

Das von (*S*)-*N,N*-Dibenzylleucinol^[13] abgeleitete Carbamat **9**^[9, 10] wurde bei -78 °C nicht durch *sec*-Butyllithium/(-)-Sparteine deprotoniert. Dies gelang jedoch mit TMEDA als Komplexbildner und lieferte über den Lithium-Komplex **10** nach der Methylierung diastereomerenreines Substitutionsprodukt **11a**^[10] (Schema 2, Tabelle 1). Die Freisetzung der Hydroxygruppe führte zum Aminoalkohol (2*R*,3*S*)-**12a**^[14], welcher auch das Hauptprodukt in der Substratkontrollierten Grignard-Addition von Methylmagnesiumiodid an (*S*)-*N,N*-Dibenzylleucinal **13** ist^[13]. Somit wurde in **9** ausschließlich das *Re*-Proton abgelöst. Wegen der ausgeprägten *Si*-Präferenz des *sec*-Butyllithium/(-)-Sparteine-Komplexes sind die interne und externe chirale Induktion gegenläufig, welches sich in einer stark verringerten Reaktivität im „mismatched pair“^[15] niederschlägt.

Tabelle 1. Enantio- oder diastereoselektive Deprotonierung und Substitution der Carbamate **4**, **9** und **14**.

Edukt	Diamin	EIX	Produkt [a]	El	Ausb. [%] [b]	<i>ee</i> oder <i>ds</i> [%]	Konfiguration [c]	[α] _D ²⁰ [d]
4	(-)- 3	CH ₃ I	6a	CH ₃	72	>95	<i>S</i>	-34.7
4	(-)- 3	Me ₃ SiCl	6b	Me ₃ Si	70	>95	<i>S</i>	+6.2
4	(-)- 3	Bu ₃ SnCl	6c	Bu ₃ Sn	70	>95	<i>S</i>	+28.4
4	(-)- 3	CO ₂ [e]	6d	CO ₂ Me	56	>95	<i>R</i>	-7.8
9	TMEDA	CH ₃ I	11a	CH ₃	84	>95:5 [f]	1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>	-35.2
9	TMEDA	CO ₂	11e	CO ₂ H	84	>95:5 [f]	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	+2.2
9	TMEDA	(CH ₃) ₂ CHCH=O	11f	(CH ₃) ₂ CHCHOH	49	>95:5 [g]	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>RS</i> [i]	-
14	TMEDA	CH ₃ I	16a	CH ₃	72	>95:5 [f]	2' <i>R</i> ,2 <i>S</i>	-51.0
14	(-)- 3	CH ₃ I	16a	CH ₃	56	>95:5 [f]	2' <i>R</i> ,2 <i>S</i>	-51.4
14	TMEDA	Bu ₃ SnCl	16c	Bu ₃ Sn	71	>95:5 [f]	2' <i>R</i> ,2 <i>S</i>	-69.6
14	TMEDA	CO ₂ [e]	16d	CO ₂ Me	40	>95:5 [f]	2' <i>S</i> ,2 <i>S</i>	-19.2
14	TMEDA	(CH ₃) ₂ CHCH=O	16f	(CH ₃) ₂ CHCHOH	85	>95:5 [h]	2' <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,2' <i>RS</i> [i]	-
14	TMEDA	(CH ₃) ₂ C=O	16g	(CH ₃) ₂ COH	33	>95:5 [f]	2' <i>S</i> ,2 <i>S</i>	-7.4

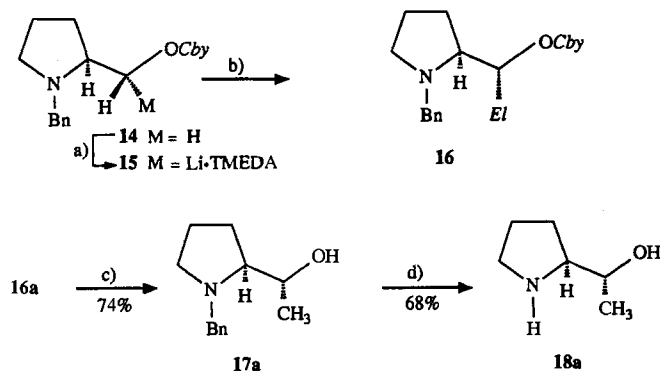
[a] Siehe Lit. [10]. [b] Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. [c] Die gewählten Bezifferungen korrespondieren nicht mit den IUPAC-Namen; siehe Schemata 1–3. [d] In CHCl₃, *c* = 1.0–1.5. [e] Nach Veresterung des Rohproduktes mit Diazomethan. [f] Bei der sorgfältigen chromatographischen Trennung und ¹H-NMR-Analyse wurde kein zweites Diastereomer erkannt. [g] Zwei Diastereomere, 55:45. [h] Zwei Diastereomere, 73:27. [i] Die relative Konfiguration des zusätzlichen stereogenen Zentrums wurde nicht bestimmt.



Schema 2. a) 3 Äquiv. *s*BuLi/TMEDA, Et₂O, -78 °C, 3 h; b) EtI; c) 5 N HCl; d) CH₃MgI, Et₂O, 0 °C, 1 h, 85%, **12a**: *epi*-**12a** = 90:10.

Ähnliche Ergebnisse werden mit dem (*S*)-Prolinol-Derivat **14**^[9, 10] erzielt; auch hier wird in Gegenwart von TMEDA über die Lithium-Verbindung **15** nur das *Re*-Proton substituiert (Schema 3, Tabelle 1). Die Konfiguration des Aceton-Addukts **16g** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse^[16] gesichert werden. Zwar beobachteten wir auch in Gegenwart von (-)-Sparteine eine Deprotonierung, doch führte die Methylierung in geringerer Ausbeute wiederum zum einheitlichen *u*-Diastereomer **16a**; d. h., die diastereotopse Selektivität wird durch das stereogene Zentrum im Substrat gesteuert. Prostereogene Aldehyde addieren sich an die carbanionischen Zwischenstufen **10** und **15** mit nur geringer Stereodifferenzierung an der Carbonylgruppe (siehe Tabelle 1, **11f** und **16f**).

Wie für die Überführung des Methylierungsprodukts **16a** über **17a**^[3, 10, 17] in den freien Aminoalkohol **18a**^[3, 10, 17, 18] demonstriert wird, gelingt die Deblockierung von Amino-^[19] und Hydroxy-Gruppe^[3] mit Standardverfahren.



Schema 3. a) 3 Äquiv. *s*BuLi/TMEDA, Et₂O, -78 °C, 3 h. b) EtI. c) 1. MeSO₃H, MeOH, 16 h; 2. Ba(OH)₂, 4 h. d) Pd-Mohr, MeOH, HCOOH.

Wir zeigten anhand einiger Beispiele ein neuartiges, breit anwendbares Verfahren zur hochstereoselektiven Synthese von β -Aminoalkanolen und 2-Amino-1-hydroxy-carbonsäuren. Darüber hinaus wiesen wir nach, daß *N*-Benzylamino-Gruppen neben der bekannten effizienten Differenzierung zwischen diastereotopen Seiten^[13] auch eine solche zwischen diastereotopen Gruppen, wie Protonen, auszulösen vermögen.

Experimentelles

Zur Lösung von 1.0 mmol des Carbamats und 3.0 mmol des Diamins in 8 mL wasserfreiem Ether wurden bei -78 °C 3.0 mmol [20] *sec*-Butyllithium (ca. 1.4 M in Cyclohexan/Hexan) injiziert. Man rührte 3 h bei -78 °C und gab anschließend 3.0 mmol des Elektrophils hinzu, rührte 1 h nach und erwärmte die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur. Nach Aufarbeitung mit Ether und Wasser (2 mL) wurden die Rohprodukte durch Blitzz chromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe 2–3) mit Ether-/Pentan-Gemischen gereinigt. Zur Synthese der Methylester **7d** und **16d** wurde als Elektrophil Kohlendioxid im Überschuß eingesetzt, die Reaktionsmischung mit 2 N Salzsäure auf pH 5 eingestellt und die ungereinigten Säuren mit Diazomethan behandelt.

Eingegangen am 22. Juni 1992 [Z 5422]

CAS-Registry-Nummern:

(-)-**3**, 90-39-1; **4**, 143746-13-8; **6a**, 143746-16-1; **6b**, 143746-17-2; **6c**, 143746-18-3; **6d**, 143746-19-4; (*R*)-**7**, 143837-93-8; (*S*)-**7**, 143837-94-9; **8** (Isomer 1), 23788-74-1; **9**, 143746-14-9; **11a**, 143746-20-7; **11e**, 143746-21-8; **11f** (Isomer 1), 143746-22-9; **11f** (Isomer 2), 143837-95-0; **12a**, 111085-50-8; *epi*-**12a**, 111060-90-3; **13**, 111060-65-2; **14**, 143746-15-0; **16a**, 143746-23-0; **16c**, 143746-24-1; **16d**, 143790-27-6; **16f** (Isomer 1), 143746-25-2; **16f** (Isomer 2), 143837-96-1; **16g**, 143746-26-3; **17a**, 143746-27-4; **18a**, 113865-57-9; *ent*-**18a**, 113865-55-7; CH₃I, 74-88-4; Me₃SiCl, 75-77-4; Bu₃SnCl, 1461-22-9; CO₂, 9224-50-1; (CH₃)₂CHCH=O, 78-84-2; (CH₃)₂C=O, 67-64-1; Dibenzylamin, 103-49-1.

- [1] Übersichten: a) J. E. Saavedra in *Unpoled Synthons* (Hrsg.: T. Hase), Wiley, New York, **1981**, S. 101; b) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320.
- [2] P. Beak, L. G. Carter, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2363.
- [3] a) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422; b) F. Hintze, D. Hoppe, *Synthesis* **1992**, im Druck; c) Patentanmeldung D. Hoppe, P. Tebben, F. Hintze, T. Raffel, EP 464439 (8. Januar 1992).
- [4] Zur Röntgenstrukturanalyse eines (1-Lithioallyl)carbamats-Sparteine-Komplexes siehe: M. Marsch, K. Harms, O. Zschage, D. Hoppe, G. Boche, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 338; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 321.
- [5] Übersicht über frühe Versuche zur chiralen Modifizierung von Lithio-Carbanionen durch Sparteine: R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49.
- [6] Enantioselektive Deprotonierung und Substitution von *N*-Boc-pyrrolidin durch *s*BuLi/(-)-Sparteine: S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708; D. J. Gallagher, S. T. Kerrick, P. Beak, *ibid.* **1992**, *114*, 5872.
- [7] M. Paetow, H. Ahrens, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5323, 5327.
- [8] P. Sommerfeld, D. Hoppe, *Synlett* **1992**, 764.
- [9] Herstellung nach dem Alkoholat-Verfahren, Lit. [3].
- [10] Alle neuen Verbindungen wurden analysenrein erhalten (C, H \pm 0.3 %).
- [11] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt in ca. 0.05 M CDCl₃-Lösung mit 1–2 Mol-% Tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethyl)-(-)-camphorato]praseodym [Pr(hfc)₃] für **6b** und des aus **6a** gewonnenen freien Alkohols.
- [12] (*R*)-**7**: Fp = 55 °C (Ether/Pentan): [α]_D²⁰ + 45.6 (*c* = 1.0, CHCl₃); (*S*)-**7**: [α]_D²⁰ - 48.8 (*c* = 1.0, CHCl₃).
- [13] Übersicht: a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531; b) M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *ibid.* **1987**, *99*, 1186 bzw. **1987**, *26*, 1141.
- [14] **12a**: α : [α]_D²⁰ + 28.0 (*c* = 1.0, CHCl₃).
- [15] Übersicht zur doppelten Stereodifferenzierung: S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1.
- [16] Wir danken Herrn Dr. M. Göhr, Bayer AG, Leverkusen, für die Anfertigung der Strukturanalyse. Deren Ergebnisse werden an anderer Stelle veröffentlicht.
- [17] **17a**: α : [α]_D²⁰ - 85.0 (*c* = 0.7, CHCl₃). **18a**: Fp = 86 °C (Ether/Pentan): [α]_D²⁰ - 36.4 (*c* = 1.0, MeOH). – Die in Lit. [18] für *ent*-**18a** veröffentlichten Daten weichen stark ab.
- [18] A. K. Ganguly, S. Szmulewicz, O. Z. Sarre, D. Greeves, J. Morton, J. McGlotten, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 395.
- [19] B. El Amin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, G. E. Means, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3442.
- [20] Bei Verwendung von nur 1.5 Äquiv. *sec*-Butyllithium/(-)-Sparteine lagen die mit **4** erzielten Ausbeuten deutlich niedriger.