

Alkylolithium-Reagens als Nucleophil, das eine Dialkylaminogruppe im Amidsubstrat ersetzt. Wir glauben, daß die unterschiedlichen Wirkungsweisen des Organolithium-Reagens in diesen beiden Methoden teilweise dem Lösungsmittelleffekt zuzuschreiben sind. In unserer Methode fungiert das Amid nicht nur als Substrat für das Organolithium-Reagens, sondern auch als Solvens. Diese polaren aprotischen Lösungsmittel können die Nucleophilie des Organolithium-Reagens durch Komplexbildung erhöhen^[5], wodurch die nucleophile Addition gegenüber der Deprotonierung bevorzugt ist. Um das zu beweisen, wurde als Kontroll-experiment *n*BuLi mit *N,N*-Dimethylformamid bei 25 °C umgesetzt. Das erwartete Produkt Valeraldehyd wurde nach 10 Minuten in 98 % Ausbeute isoliert. Die Ausbeute sinkt innerhalb von 1.5 h kontinuierlich auf 0 % aufgrund der Instabilität des Valeraldehyds in Gegenwart der in situ erzeugten Base LiNMe₂.

Die Resultate aus Tabelle 1 (Einträge 1–7) zeigen, daß viele *N,N*-disubstituierte Amide einschließlich *N,N*-Dimethyl-, *N,N*-Diethyl- und *N,N*-Diisopropylformamid, 1-Formylpyrrolidin, 1-Formylpiperidin, *N,N*-Dimethylacetamid und *N,N*-Diethyldodecanamid bei der neuentwickelten Methode einsetzbar sind. Obwohl eine Reihe Organolithium-Reagentien Propargylalkohole in guten bis exzellenten Ausbeuten liefert (Tabelle 1, Nr. 1, 8 und 9), führen Grignard-Verbindungen oft zu unbefriedigenden Resultaten. Die beste Ausbeute (71 %) lieferte die Reaktion von EtMgBr mit *N,N*-Diisopropylformamid und Phenylacetylen zum Propargylalkohol 7 (Tabelle 1, Nr. 12).

Phenylacetylen ist das geeignetste Alkin zur Herstellung der gewünschten Propargylalkohole 1–7 (71–93 % Ausbeute). Wird 1-Hexin oder 1-Octin bei der Reaktion mit *N,N*-Diisopropylformamid und *n*BuLi eingesetzt, entstehen die entsprechenden Propargylalkohole Undec-6-in-5-ol bzw. Tridec-6-in-5-ol in lediglich 30–33 % Ausbeute. Die Ausbeutedifferenz resultiert wahrscheinlich aus der Acidität des terminalen Acetylenprotons, denn Phenylacetylen ist etwa zwei pK-Einheiten saurer als Alkylacetylene^[6]. Der ineffiziente Protonentransfer vom Alkylacetylen zum (iPr)₂N[–]-Ion, das in situ erzeugt wurde, ermöglicht diesem die Enolisierung der Aldehydintermediate.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift: Zu einer gerührten Lösung von *N,N*-Diisopropylformamid (1.5 mL) und Phenylacetylen (141 mg, 1.37 mmol, 1.0 Äquiv.) wird *n*BuLi (1.4 M, 0.856 mL, 1.37 mmol, 1.0 Äquiv.) gegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, mit 10proz. HCl neutralisiert und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die Lösung wird danach über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert und ergibt 1-Phenylhept-1-in-3-ol **1** als hellgelbes Öl in 87 % Ausbeute (224 mg, 1.19 mmol).

Spektroskopische Daten: **1** [7]: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C): δ = 0.96 (t, ³J(H,H) = 7.2 Hz, 3H; CH₃), 1.38–1.56 (m, 4H), 1.80–1.88 (m, 2H), 2.18 (br, 1H; OH), 4.63 (t, ³J(H,H) = 6.6 Hz, 1H; C≡CCH), 7.31–7.35 (m, 3H; PhH), 7.45–7.48 (m, 2H; PhH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C): δ = 13.75, 22.16, 27.16, 37.45, 62.92, 84.80, 90.27, 122.84, 128.43, 128.51, 131.85; IR (Film): ν̄[cm^{–1}] = 3358 (OH), 2223 (C≡C), 1601 (C=C), 1028 (C–O). **2** [8]: ¹H-NMR: δ = 0.97 (t, ³J(H,H) = 7.3 Hz, 3H; CH₃), 1.38–1.45 (m, 2H), 1.54–1.63 (m, 2H), 1.59 (s, OCCH₃), 1.75–1.81 (m, 2H), 2.15 (s, 1H; OH), 7.32–7.34 (m, 3H; PhH), 7.43–7.47 (m, 2H; PhH); ¹³C-NMR: δ = 13.79, 22.60, 26.73, 43.38, 68.58, 83.25, 93.00, 122.96, 128.38, 131.81; IR (Film): ν̄[cm^{–1}] = 3381 (OH), 2208 (C≡C), 1584 (C=C), 1142 (C–O). **3**: ¹H-NMR: δ = 0.91 (t, ³J(H,H) = 6.6 Hz, 3H; CH₃), 0.97 (t, ³J(H,H) = 7.2 Hz, 3H; CH₃), 1.24–1.76 (m, 26H), 2.11 (br.s, 1H; OH), 7.32–7.34 (m, 3H; PhH), 7.43–7.46 (m, 2H; PhH); ¹³C-NMR: δ = 13.82, 22.45, 22.69, 24.11, 26.32, 29.15, 29.38, 29.42, 29.63, 31.39, 31.72, 41.71, 41.99, 42.09, 42.11, 71.57, 84.21, 92.42, 123.13, 128.26, 128.35, 131.82; IR (Film): ν̄[cm^{–1}] = 3408 (OH), 2203 (C≡C), 1599 (C=C), 1248 (C–O). **4** [9]: ¹H-NMR: δ = 1.66 (s, 6H; 2CH₃), 2.37 (br.s, 1H; OH), 7.32–7.34 (m, 3H; PhH), 7.44–7.47 (m, 2H; PhH); ¹³C-NMR: δ = 31.23, 65.45, 82.03, 93.78, 122.82, 128.18, 128.33, 131.74; IR (Film): ν̄[cm^{–1}] = 3367 (OH), 2208 (C≡C), 1598 (C=C), 1158 (C–O). **5** [10]:

¹H-NMR: δ = 2.54 (d, ³J(H,H) = 4.9 Hz, 1H; OH), 5.70 (d, ³J(H,H) = 4.9 Hz, 1H; C≡CCH), 7.26–7.51 (m, 8H; PhH), 7.63 (d, ³J(H,H) = 7.4 Hz, 2H; PhH); ¹³C-NMR: δ = 64.06, 89.76, 122.58, 126.88, 128.46, 128.57, 128.74, 128.84, 129.03, 131.95, 140.84; IR (Film): ν̄[cm^{–1}] = 3367 (OH), 2223 (C≡C), 1589 (C=C), 1029 (C–O). **6**: ¹H-NMR: δ = 0.89 (t, ³J(H,H) = 7.1 Hz, 3H; CH₃), 0.98–2.14 (m, 20H), 2.48 (s, 1H; OH), 7.22–7.48 (m, 6H; PhH), 7.48–7.52 (m, 2H; PhH), 7.72 (d, ³J(H,H) = 7.7 Hz, 2H; PhH); ¹³C-NMR: δ = 13.81, 22.43, 24.51, 28.83, 29.13, 29.27, 29.34, 29.40, 31.38, 31.70, 45.38, 73.67, 85.90, 91.79, 122.91, 125.68, 125.86, 127.78, 127.91, 128.47, 131.90, 145.19; IR (Film): ν̄[cm^{–1}] = 3409 (OH), 2218 (C≡C), 1599 (C=C), 1039 (C–O). **7** [10, 11]: ¹H-NMR: δ = 1.09 (t, ³J(H,H) = 7.4 Hz, 3H; CH₃), 1.72–1.91 (m, 2H), 2.12 (br.s, 1H; OH), 4.57 (t, ³J(H,H) = 6.5 Hz, 1H; C≡CCH), 7.21–7.34 (m, 3H; PhH), 7.43–7.48 (m, 2H; PhH); ¹³C-NMR: δ = 9.23, 30.77, 64.13, 84.91, 89.98, 122.82, 128.48, 128.72, 131.87; IR (Film): ν̄[cm^{–1}] = 3355 (OH), 2224 (C≡C), 1598 (C=C), 1102 (C–O).

Eingegangen am 6. November 1992 [Z 5667]

- [1] a) J. R. Hwu, B. A. Gilbert, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1233; b) J. R. Hwu, *J. Org. Chem. (Shanghai)* **1992**, *12* (Supplement), 56; c) J. R. Hwu, T. Lee, B. A. Gilbert, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3219.
- [2] a) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 854; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847; b) J. Rokach, J. Adams, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 87; c) M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718; d) S. Torii, H. Okumoto, F. Akahoshi, T. Kotani, *ibid.* **1989**, *111*, 8933.
- [3] a) R. G. Vogt in *Pheromone Biochemistry* (Hrsg.: G. D. Prestwich, G. J. Blomquist), Academic Press, New York, **1987**; b) W. C. Sun, G. D. Prestwich, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 801; c) W. C. Sun, C. S. Ng, G. D. Prestwich, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 132.
- [4] A. S. Fletcher, K. Smith, K. Swaminathan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1881.
- [5] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A*, 3. Aufl., Plenum, New York, **1990**, S. 237.
- [6] A. Streitwieser, Jr., D. M. E. Reuben, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1794.
- [7] M. R. Golse, M. A. Liermain, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* **1962**, *101*, 3 [*Chem. Abstr.* **1963**, *58*, 4451].
- [8] M. N. Rybakova, *Uch. Zap. Perm'sk. Gos. Univ. im A. M. Gor'kogo* **1970**, *207*, 278 [*Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 24821p].
- [9] B. Tomek, J. Gabriel, CS-A 148 737 (Cl. C 07c), **1973** [*Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 136485a].
- [10] A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5121.
- [11] H. C. Brown, G. A. Molander, S. M. Singh, U. S. Racherla, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1577.

Diastereo- und enantioselektive Synthese von 2-substituierten 3-Trialkylstannylcyclohexanon durch Michael-Addition von Trialkylstannyllithium an Cyclohexenon-SAMP-Hydrazone**

Von Dieter Enders*, Klaus-Jürgen Heider und Gerhard Raabe

Organozinnverbindungen haben sich als wertvolle Bausteine für den Aufbau komplexer organischer Moleküle erwiesen^[1]. Ein einfacher und effizienter Zugang zu funktionalisierten Tetraorganostannanen ist die von Still et al.^[2] beschriebene 1,4-Addition von Trialkylstannyllithium an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen, wobei die intermediär entstehenden Enolate mit Protonen zu den einfachen Addukten, mit Alkyljodiden stereoselektiv zu den *anti*-Tandemaddukten^[2,3], im Fall der Addition an Enone mit Trialkylsilylchlorid zu den Silylenolthern^[4] und mit Aldehyden zu den Aldolprodukten^[5] abgefangen werden können. Die entstehenden 3-Trialkylstannylketone sind Homoenolat-Äquivalente^[6] und lassen sich leicht zu interessanten

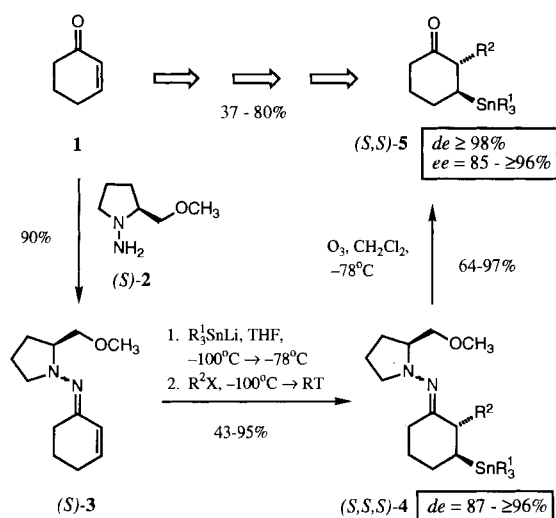
[*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. K.-J. Heider, Dr. G. Raabe
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Professor-Pirlet-Straße 1, W-5100 Aachen

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken den Firmen Degussa AG, Schering AG, BASF AG, Bayer AG und Hoechst AG für Chemikalienspenden.

Synthesebausteinen wie 1,3-Diolen und Dihydroxyketonen^[7], Cyclopropanen^[5, 8], Enonen^[9], ungesättigten Macroliden^[10], Isoxazolin^[11], Bicyclo[3.1.0]hexanen^[12] oder Spiroacetalen^[13] umsetzen.

Bei der Michael-Addition von Trialkylstannylmetallverbindungen^[14] oder von Trialkylstannylcupraten^[15] an cyclische α,β -ungesättigte Ketone und der anschließenden Umsetzung mit Alkylidenen entstehen diastereoselektiv die *trans*-Produkte mit zwei neuen stereogenen Zentren, wobei optisch aktive 3-Trialkylstannylketone bisher nur durch diastereoselektive Addition an enantiomerenreine Cyclohexenone hergestellt werden können^[15a, b, 16].

Wir berichten nun erstmals über die regio-, diastereo- und enantioselektive Synthese von 2-substituierten 3-Trialkylstannylcyclohexanonen. Schlüsselschritt ist die Michael-Addition von Trialkylstannyllithium an Cyclohexenon-SAMP- oder -RAMP-Hydrazone (*S*)-**3** bzw. (*R*)-**3**, die aus (*S*)- bzw. (*R*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP-(*S*)-**2** bzw. RAMP-(*R*)-**2**) und Cyclohexenon in 90% Ausbeute einfach zugänglich sind (Schema 1).



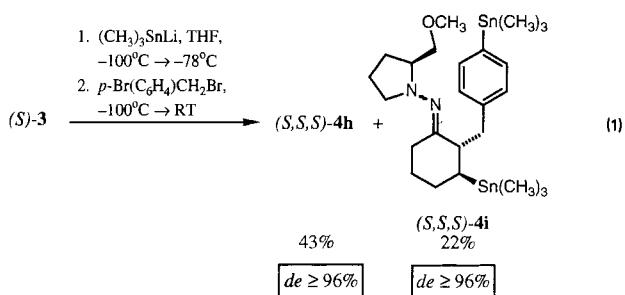
Schema 1. Diastereo- und enantioselektive Synthese von 2-substituierten *trans*-3-Trialkylstannylcyclohexanonen (*S,S*)-**5**. RT = Raumtemperatur.

Trimethylstannyllithium und Tributylstannyllithium addieren sich an (*S*)-**3** in Tetrahydrofuran bei -100°C regio- und enantioselektiv in 4-Position^[17]. Während das Abfangen des entstehenden Azaenolats mit gesättigter Ammoniumchloridlösung nur in mäßigen Diastereomerenüberschüssen ($de = 42-44\%$) zu den einfachen Addukten (*S,S*)-**4a** und (*S,S*)-**4b** führt,

erhält man bei der Umsetzung mit Alkylidenen oder -bromiden in sehr guten Diastereomerenüberschüssen ($de = 87- \geq 96\%$) die *trans*-Tandemaddukte (*S,S,S*)-**4c-h** mit äquatorialen Substituenten (Tabelle 1). Hierbei werden bei der Addition der Trimethylstannyl-Anionen schlechtere chemische Ausbeuten ($43-82\%$) und bessere Induktionen ($de = 44- \geq 96\%$) erzielt als bei der Addition der Tributylstannyl-Anionen (Ausbeute $94-97\%$, $de = 42-87\%$). Im Falle der 2-Alkyl-3-trimethylstannylcyclohexanon-SAMP-Hydrazone lassen sich die Überschußisomere chromatographisch anreichern.

Die stannylierten Hydrazone **4** werden anschließend durch oxidative Spaltung mit Ozon in sehr guten Ausbeuten epimerisierungs- und racemisierungsfrei in die 3-Trialkylstannylketone **5** überführt ($64-93\%$, $de \geq 98\%$, $ee = 42- \geq 96\%$). Die Ketone **5a-e** fallen als farblose Öle und die Ketone **5f-h** als farblose Feststoffe an, die aus Ethanol, *n*-Hexan und Diethylether umkristallisiert werden können.

Mit *para*-Brombenzylbromid als Elektrophil wird in einer Nebenreaktion das Bromatom von (*S,S,S*)-**4a** gegen eine Trimethylzinnguppe ausgetauscht, und man erhält neben (*S,S,S*)-**4h** (43%) das distannylierte Produkt (*S,S,S*)-**4i** mit einer Ausbeute von 22% [Gl. (1)]. Die konjugierte Addition



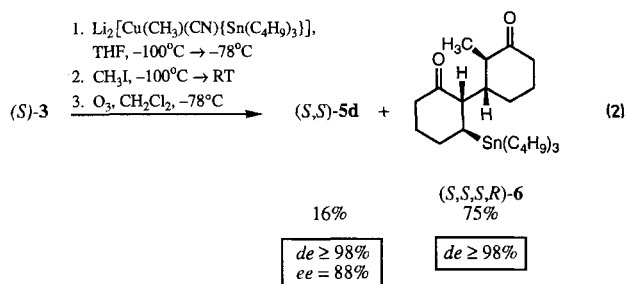
von Cyano(tributylstannyl)methylcuprat^[15c] als Nucleophil an (*S*)-**3** und das Abfangen des entstehenden Azaenolats mit Methylidid führt nach oxidativer Spaltung neben dem einfachen Tandemaddukt (*S,S*)-**4d** (Ausbeute 16% , $de \geq 98\%$, $ee = 88\%$) zum Michael-Michael-Addukt (*S,S,S,R*)-**6** (Ausbeute 75% , $de \geq 98\%$) als Hauptprodukt [Gl. (2)].

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse gelang bei **5f** durch ein ^1H -NMR-Verschiebungsexperiment mit $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ ($\text{hfc} = \text{Tris}[3\text{-(heptafluorpropyl)(hydroxymethyl)-}d\text{-camphorato}]$) und bei **5c-e** und **5g, h** anhand der ^{19}F -NMR-Spektren der nach diastereoselektiver Reduktion mit Kalium-tri-*sec*-butylhydroborat^[18] (*K*-Selectride) zu den (*S,S,S*)-2-Alkyl-3-trialkylstannylcyclohexanolen^[19]

Tabelle 1. Durch asymmetrische Michael-Addition dargestellte 2-substituierte 3-Trialkylstannylcyclohexanone **5**.

4/5	R ¹	R ²	Ausb. 4 [%] (3 → 4)	de 4 [a] [%]		Ausb. 5 [%] (3 → 5)	$[\alpha]_D^{25}$ (c, CHCl_3)	de 5 [b] [%]	ee 5 [c] [%]	
a	CH_3	H	72	44	(<i>S,S</i>)	63	-75.0 (1.23)	—	44	(<i>S</i>)
b	<i>n</i> - C_4H_9	H	97	42	(<i>S,S</i>)	86	-55.4 [d]	—	42	(<i>S</i>)
c	CH_3	CH_3	77	≥ 96	(<i>S,S,S</i>)	73	-154.9 (0.89)	≥ 98	≥ 96	(<i>S,S</i>)
c [e]	CH_3	CH_3	68	≥ 96	(<i>R,R,R</i>)	66	$+156.2$ (0.89)	≥ 98	≥ 96	(<i>R,R</i>)
d	<i>n</i> - C_4H_9	CH_3	95	87	(<i>S,S,S</i>)	88	-104.0 [d]	≥ 98	85 [f]	(<i>S,S</i>)
e	<i>n</i> - C_4H_9	C_2H_5	94	87	(<i>S,S,S</i>)	60	-94.9 (1.56)	≥ 98	87	(<i>S,S</i>)
f	CH_3	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	82	90/94 [g]	(<i>S,S,S</i>)	79	-69.9 (0.43)	≥ 98	93 [h]/ ≥ 96 [h,i]	(<i>S,S</i>)
g	CH_3	(C_6H_5) CH_2	75	≥ 96 [g]	(<i>S,S,S</i>)	73	-155.1 (1.01)	≥ 98	≥ 96	(<i>S,S</i>)
h	CH_3	<i>p</i> -Br(C_6H_4) CH_2	43 [j]	≥ 96	(<i>S,S,S</i>)	41	-122.7 (0.60)	≥ 98	≥ 96	(<i>S,S</i>)

[a] Durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie bestimmt (absolute Konfiguration in Klammern). [b] Durch ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt. [c] Der *ee*-Wert entspricht dem *de*-Wert des Hydrazons **4** (absolute Konfiguration in Klammern). [d] In Substanz. [e] Als chirales Auxiliar wurde RAMP verwendet. [f] Nach Reduktion zum Alkohol und Veresterung zum MTPA-Ester (siehe Text) durch ^{19}F -NMR-Spektroskopie bestimmt. [g] Nach Chromatographie. [h] Durch ^1H -NMR-Verschiebungsexperiment mit $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ bestimmt. [i] Nach Kristallisation aus Ethanol. [j] 22% **4i** als Nebenprodukt.



und anschließender Umsetzung mit 3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäurechlorid (MTPA-Cl)^[20] erhaltenen MTPA-Ester. Die racemischen Vergleichssubstanzen wurden durch Addition der Zinn-Nucleophile an Cyclohexanon hergestellt. Die so bestimmten Enantiomerenüberschüsse stimmten gut mit den auf der Hydrazonstufe aus den ^{13}C -NMR-Spektren ermittelten Diastereomerenüberschüssen überein. Die Zuordnung der absoluten Konfigurationen (2*S*,3*S*) oder (2*R*,3*R*) basiert auf Röntgenstrukturanalysen der durch Tandemaddition an (S)-3 erhaltenen Verbindungen 5f^[21] bzw. 5g^[22] (Abb. 1) sowie auf Circular-dichroismus (CD)-Messungen^[16a]. Alle mit SAMP als Auxiliar hergestellten 3-Trialkylstannylketone 5 zeigen bei $\lambda = 300\text{ nm}$ einen negativen Cotton-Effekt, während die Verwendung von RAMP zu Stannylketonen mit einem positiven Cotton-Effekt führt.

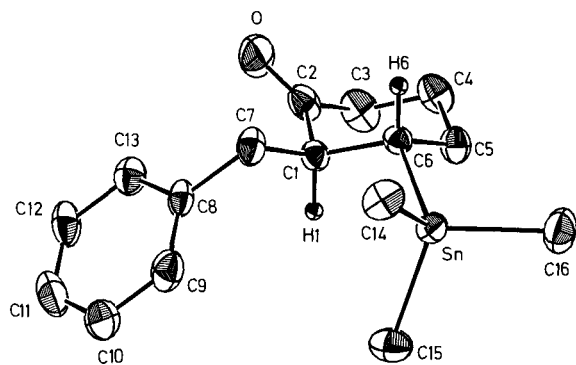


Abb. 1. Struktur von 5g im Kristall [22] (ORTEP [24], Ellipsoide mit 30% Wahrscheinlichkeit).

Die hier vorgestellte, unseres Wissens nach erste asymmetrische Michael-Addition von Zinn-Nucleophilen eröffnet einen diastereo- und enantioselektiven Zugang zu jeweils beiden Enantiomeren von *trans*-2-Alkyl-3-trimethylstannylcyclohexanon^[25]. Erste Ergebnisse zeigen, daß sich dieses Verfahren auch auf offenkettige α,β -ungesättigte Aldehyd-SAMP-Hydrazone übertragen läßt.

Arbeitsvorschrift

Man entfernt von 3 mL einer käuflichen 1.5 N Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan das Lösungsmittel im Vakuum, löst das verbleibende gelbe Öl bei 0°C unter Schutzgas in 4 mL absolutem THF und gibt 4.5 mmol im Hochvakuum entgastes oder destilliertes Hexaalkyldistannan zu. Bei Hexabutyl-distannan wird nach 15 min und bei Hexamethyl-distannan nach 2 h auf -100°C gekühlt und nach weiteren 10 min 3 mmol (S)-3 zuge tropft. Nachdem sich die Suspension innerhalb von 3 h auf -78°C erwärmt hat, liegt eine kräftig gelbe Lösung vor, die 2 h bei dieser Temperatur gerührt wird. Bei -100°C wird dann langsam eine Lösung von 6 mmol Elektrophil in 4 mL THF zuge tropft, und man läßt die Lösung innerhalb von 15 h auf Raumtemperatur erwärmen. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Kühlfalle einkondensiert, der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat

getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt kann direkt zur Ozonolyse verwendet werden. Die 3-Trialkylstannyl-SAMP-Hydrazone (S,S,S)-4 können durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Diethylether 5:1 + 5% Triethylamin) gereinigt werden.

Durch eine Lösung von (S,S,S)-4 in Dichlormethan wird bei -78°C so lange Ozon geleitet, bis sich mit Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Diethylether 5:1) kein Hydrazon mehr nachweisen läßt. Nach Vertreibung des überschüssigen Ozons im Argonstrom läßt man aufwärmen, entfernt das Lösungsmittel und reinigt das Produkt (S,S)-5 durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Diethylether 20:1).

Eingegangen am 26. November 1992 [Z 5706]

- [1] a) M. Pereyre, J.-P. Quintard, A. Rahm, *Tin in Organic Synthesis*, Butterworths, London, 1987; b) P. G. Harrison, *Chemistry of Tin*, Blackie, Glasgow, 1989; c) I. Omae, *J. Organomet. Chem. Libr.* 1989, 21, 1–355; d) *Organotin Compounds in Organic Synthesis* (Hrsg.: Y. Yamamoto) (Tetrahedron 1989, 45, 909–1230).
- [2] a) W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4836–4838; b) W. C. Still, A. Mitra, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2659–2662.
- [3] Diastereoselektive Alkylierung von 3-Tributylzinnesterenolaten: G. J. McGarvey, J. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1435–1437.
- [4] W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4186–4187.
- [5] a) T. Sato, M. Watanabe, E. Murayama, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1621–1624; b) T. Sato, M. Watanabe, T. Watanabe, Y. Onoda, E. Murayama, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1894–1899.
- [6] a) B. L. Chenard, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 2805–2808; b) H. Ahlbrecht, P. Weber, *Synthesis* 1989, 117–120; H. Ahlbrecht, P. Weber, *ibid.* 1992, 1018–1025; c) Homoienolatladianionen von sekundären 3-Tributylstannylamiden: R. Goswami, D. E. Corcoran, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1463–1466.
- [7] M. Ochiai, S. Iwaki, T. Ukita, Y. Matsuura, M. Shiro, Y. Nagao, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4606–4610.
- [8] a) D. D. Davis, R. L. Chambers, H. T. Johnson, *J. Organomet. Chem.* 1970, 25, C13–C16; b) I. Fleming, C. J. Urry, *ibid.* 1985, 285, 173–191.
- [9] a) Substituierte, α,β -ungesättigte Ketone: Lit. [2a]; b) β,γ -ungesättigte Ketone: Lit. [4]; c) γ,δ - und weitere ungesättigte Carbonylverbindungen: M. Ochiai, T. Ukita, Y. Nagao, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1007–1008; M. Ochiai, T. Ukita, Y. Nagao, E. Fujita, *ibid.* 1985, 637–638; M. Ochiai, S. Iwaki, T. Ukita, Y. Nagao, *Chem. Lett.* 1987, 133–136; M. Ochiai, T. Ukita, S. Ikawi, Y. Nagao, E. Fujita, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4832–4840; K. Nakatani, S. Ise, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2209–2212; J. E. Baldwin, R. M. Adlington, J. Robertson, *Tetrahedron* 1989, 45, 909–922.
- [10] a) G. H. Posner, E. Asirvatham, K. S. Webb, S.-S. Jew, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5071–5074; b) G. H. Posner, K. S. Webb, E. Asirvatham, S.-S. Jew, A. Degl'Innocenti, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4754–4762.
- [11] H. Nishiyama, H. Arai, T. Ohki, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5310–5312.
- [12] L. Plamondon, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2066–2075, 2076–2081.
- [13] M. G. O'Shea, W. Kitching, *Tetrahedron* 1989, 45, 1177–1186.
- [14] a) Tributylstannylmagnesiumchlorid: J.-C. Lahournere, J. Valade, *J. Organomet. Chem.* 1971, 33, C7–C10; b) Übersicht über Trialkylstannyllithiumverbindungen: T. Sato, *Synthesis* 1990, 259–270; c) Trimethylstannylsodium: H. G. Kuivila, G. H. Lein, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 750–751; d) Triphenylstannylkalium: R. J. P. Corriu, C. Guerin, *J. Organomet. Chem.* 1980, 197, C19–C21.
- [15] a) E. Piers, H. E. Morton, J. M. Chong, *Can. J. Chem.* 1987, 65, 78–87, zit. Lit.; E. Piers, R. D. Tillyer, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5366–5369; b) B. H. Lipshutz, S. Sharma, D. C. Reuter, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7253–7256; c) A. C. Oehlschlager, M. W. Hutzinger, R. Aksela, S. Sharma, S. M. Singh, *ibid.* 1990, 31, 165–168; S. Sharma, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 770–776; d) S. Sharma, A. C. Oehlschlager, *Tetrahedron* 1991, 47, 1177–1184.
- [16] a) J. Hudec, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1975, 1020–1023; b) E. Piers, J. Y. Roberge, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5219–5222.
- [17] 1,4-Addition von Trimethylsilyllithium an Cyclohexenondimethylhydrazon: P. F. Hudrik, A. M. Hudrik, T. Yimenu, M. A. Waugh, G. Nagen-drappa, *Tetrahedron* 1988, 44, 3791–3803.
- [18] H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 7159–7161.
- [19] Bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid werden die (1*R*,2*S*,2*S*)-Cyclohexanole mit geringeren Diastereomerenüberschüssen erhalten. Siehe auch: G. Wickham, H. A. Olszowy, W. Kitching, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3788–3793.
- [20] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2543–2549.
- [21] Einkristalle ausreichender Qualität bildeten sich bei -20°C in Diethylether. Die Substanz kristallisiert im orthorhombischen Kristallsystem, Raumgruppe $P2_12_12_1$ (Nr. 19), $a = 6.637(1)$, $b = 9.480(2)$, $c = 23.977(2)$ Å. Bei einem Zellvolumen von 1508.7 Å^3 , $Z = 4$ und $M_r = 333.0$ ergibt sich eine Dichte von $\rho_{\text{ber}} = 1.466\text{ g cm}^{-3}$. Gesamtzahl der Elektronen pro Elementarzelle $F(000) = 672$. Enraf-Nonius CAD4-Vierkreisdiffraktometer, Graphitmonochromator, $\Omega/2\theta$ -Scans, 20°C , MoK_α -Strah-

lung ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$), $\mu = 16.91 \text{ cm}^{-1}$. 3432 unabhängige Reflexe ($+h+k+l$, $-h-k-l$, Friedel-Paare), davon 3183 beobachtet ($I > 2\sigma(I)$), $R_m = 0.016$, $\sin \theta / \lambda_{\max} = 0.649$. Strukturlösung nach der Schweratommethode (XTAL3.0 [23]); Wasserstoffpositionen berechnet. 146 Parameter verfeinert, $R = 0.046$ ($R_w = 0.044$). Maximale Restelektronendichte 1.3 e \AA^{-3} , $X_{\text{obs}} = -0.04(6)$.

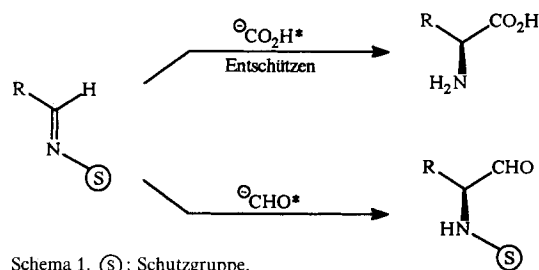
- [22] Geeignete Einkristalle bildeten sich bei -20°C in Diethylether. Die Substanz kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$ (Nr. 19), $a = 7.645(1)$, $b = 16.255(3)$, $c = 13.078(1) \text{ \AA}$. Bei einem Zellvolumen von 1625.2 \AA^3 , $Z = 4$ und $M_r = 351.1$ ergibt sich eine Dichte von $\rho_{\text{ber}} = 1.435 \text{ g cm}^{-3}$. Gesamtzahl der Elektronen pro Elementarzelle $F(000) = 712$. Enraf-Nonius CAD4-Vierkreisdiffraktometer, Graphitmonochromator, $\Omega/2\theta$ -Scans, 0°C , $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$), $\mu = 15.66 \text{ cm}^{-1}$. 3679 unabhängige Reflexe ($\pm h + k + l$), davon 3524 beobachtet ($I > 2\sigma(I)$), $R_m = 0.027$, $\sin \theta / \lambda_{\max} = 0.649$. Strukturlösung nach der Schweratommethode (XTAL3.0 [23]). Ein Teil der Wasserstoffpositionen konnte lokalisiert werden, die restlichen wurden berechnet. 164 Parameter verfeinert, $R = 0.025$ ($R_w = 0.030$). Maximale Restelektronendichte 0.3 e \AA^{-3} und $X_{\text{obs}} = 0.03(3)$. Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-56 952, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [23] S. R. Hall, J. M. Stewart, *XTAL3.0 Reference Manual*, Universities of Western Australia and Maryland, 1990.
- [24] C. K. Johnson, Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1965.
- [25] Alle Substanzen ergaben korrekte Elementaranalysen und passende Spektren ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, UV).

Asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren und N -geschützten α -Aminoaldehyden durch Addition chiraler Vinylanionen an Sulfonylimine**

Von Manfred Braun* und Kersten Opdenbusch

Die Vielzahl der heute zur Verfügung stehenden Methoden zur Synthese von α -Aminocarbonsäuren basiert nur auf einigen wenigen grundlegenden Konzepten. Neben den enzymatischen Verfahren sind dies insbesondere die asymmetrische Hydrierung von Dehydroaminosäuren, die Alkylierung chiraler Glycinenolate, die elektrophile und nucleophile Aminierung, die Anlagerung von C-Nucleophilen an Iminoester und die nucleophile Addition von CO_2H -Äquivalenten an chirale Imine^[1]. Hier wird erstmals über eine stereoselektive Addition chiraler $^- \text{CO}_2\text{H}$ - und $^- \text{CHO}$ -Synthone an prochirale Sulfonylimine berichtet, womit sich ein Zugang zu nichtracemischen α -Aminosäuren und den als Synthesebausteinen wertvollen N -geschützten α -Aminoaldehyden eröffnet (Schema 1).

Das aus S -Ethyllactat in drei Stufen bequem zugängliche Dibromolefin (S)-1 wird durch stereoselektiven Brom/Li-

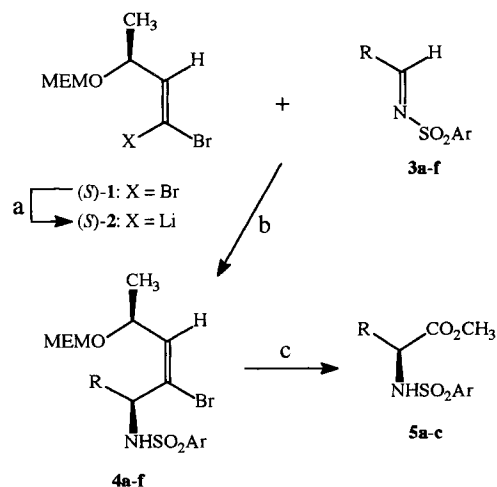


Schema 1. (S): Schutzgruppe.

[*] Prof. Dr. M. Braun, Dipl.-Chem. K. Opdenbusch
Institut für Organische und Makromolekulare Chemie der Universität
Universitätsstraße 1, W-4000 Düsseldorf 1

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sowie von der BASF AG (Chemikalien-spenden) gefördert. In dieser Arbeit wird durchgehend die eingeführte Bezeichnung „Sulfonylimin“ für N -Alkylidensulfonamide verwendet.

thium-Austausch mit n -Butyllithium in das Vinylanion 2 ($E:Z > 99:1$) überführt (Schema 2)^[2]. Anschließend Zugabe der Mesitylsulfonylimine 3 bei -110°C ergibt überwiegend die Addukte 4, deren Diastereomerenüberschüsse (de) und chemische Ausbeuten in Tabelle 1 angegeben sind^[3].



Schema 2. Diastereoselektive Verknüpfung des Dibromolefins (S)-1 mit Sulfonyliminen 3 und Spaltung der Addukte 4a–c. a) $n\text{BuLi}$, Et_2O . b) THF. c) O_3 , CH_2Cl_2 , CH_3OH . Thex = $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ar = 2,4,6- $(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$, MEM = $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, R siehe Tabelle 1.

Tabelle 1. Addukte 4 durch Addition des Vinylanions 2 an Mesitylsulfonylimine 3.

Verb. 3–4	R	Ausb. [%] [a]	(de) [%] [b]
a	C_6H_5	62	92
b	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	63	92
c	$4\text{-(ThexMe}_2\text{SiO)}\text{C}_6\text{H}_4$	54	92
d	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	20	94
e	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	40	94
f	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	52	96

[a] An säulenchromatographisch gereinigten Produkten. [b] Jeweils im Rohprodukt NMR-spektroskopisch bestimmt.

Nach Säulenchromatographie der Addukte 4 werden die Überschußdiastereomere jeweils mit $>98\%$ de erhalten. Die arylsubstituierten Imine 3a,b gewinnt man durch Erhitzen einer Mischung aus Mesitylsulfonamid und dem Dimethylacetal des entsprechenden Arylaldehyds^[4a]. Dagegen werden die Imine 3c–f durch Umsetzung von Mesitylsulfonamid mit Thionylchlorid und anschließende Reaktion des dabei gebildeten N -Sulfinylarylsulfonamids $\text{ArSO}_2\text{N}=\text{S}=\text{O}$ mit dem jeweiligen Aldehyd unter Zusatz von Bortrifluorid-Etherat dargestellt^[4b]. Allerdings lassen sich die von Isobutyraldehyd und 3-Methylbutanal abgeleiteten Sulfonylimine 3d und 3e nicht frei vom jeweiligen tautomeren Enamin gewinnen; entsprechend niedrigere chemische Ausbeuten ergeben sich für die Addukte 4d und 4e (vgl. Tabelle 1; spektroskopische Daten von 4a–f siehe Tabelle 2).

Die Ozonolyse der Bromolefine 4a–c in Methanol/Dichlormethan^[5] führt direkt zu den N -geschützten Aminosäuremethylestern 5a–c (70 bis 80%). Diese lassen sich in die freien Aminosäuren überführen, wie das Beispiel 5a zeigt: Verseifung (LiOH , CH_3OH , H_2O) und anschließende Abspaltung der Sulfonamidschutzgruppe mit Naphthalin-natrium in 1,2-Dimethoxyethan bei -40°C ^[6] liefert Phenylglycin in 78% Ausbeute ($ee > 98\%$).