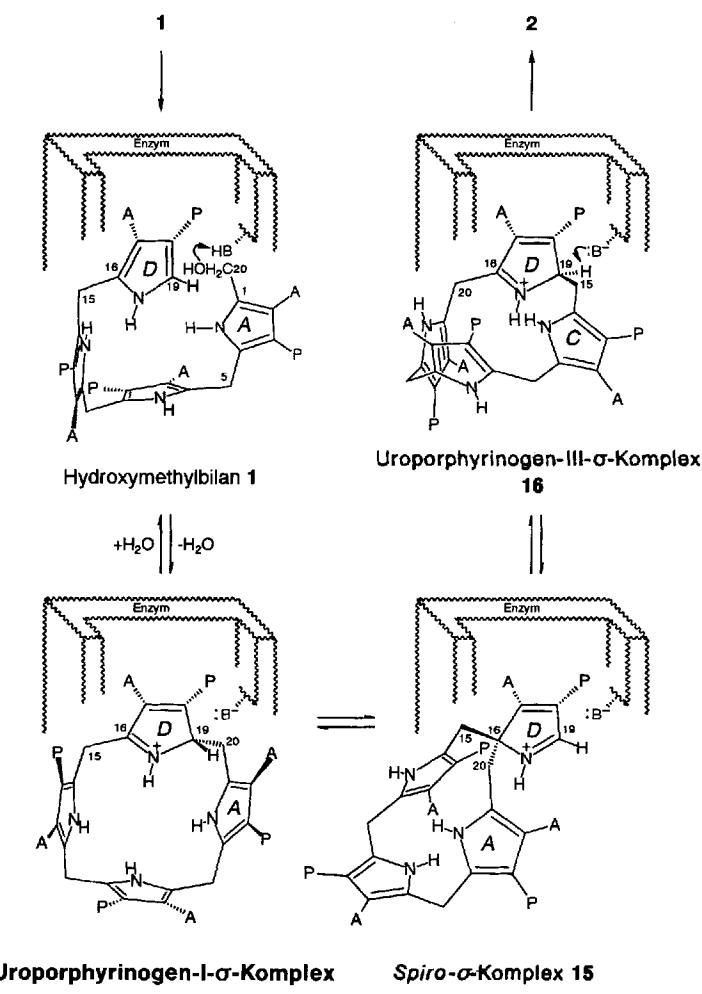


$\Delta H_f^\ddagger = 56.0$ , TS-5b:  $\Delta H_f^\ddagger = 54.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). So beträgt die Energiedifferenz für die Cyclisierung von **4** zu **8** im Vergleich zur Cyclisierung von **4** zur Spiroverbindung **12** 47.6  $\text{kJ mol}^{-1}$ .

Aufgrund der Rechenergebnisse können Cyclisierungen aus Konformation **B** heraus vernachlässigt werden, da die Übergangsstrukturen für beide Arten der Cyclisierung (C-19  $\rightarrow$  C-20 und C-16  $\rightarrow$  C-20) energiereicher sind (TS-4c:  $\Delta H_f^\ddagger = 35.7$ , TS-5c:  $\Delta H_f^\ddagger = 29.2$ , TS-4d:  $\Delta H_f^\ddagger = 74.5$ , TS-5d:  $\Delta H_f^\ddagger = 72.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

Die Rechnungen zeigen, daß die direkte Bildung der Spiroverbindung **12** oder des  $\sigma$ -Komplexes **10** aus **4** energetisch sehr viel ungünstiger ist als die Bildung von **8** bzw. **6** aus **4**. Wir halten daher das postulierte Spirotetrapyrrol-Modell für die Bildung von Uroporphyrinogen III **2** aus Hydroxymethylbilan **1** für wenig wahrscheinlich und schlagen deswegen für die Bildung von **2** aus **1** den in Schema 1 skizzierten Mechanismus vor, der in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Rechnungen und den bisherigen Untersuchungen zur Biosynthese von **2** steht.



Schema 1. Postulierter Biosyntheseweg zu Uroporphyrinogen III **2** aus Hydroxymethylbilan **1** (A:  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , P:  $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ ).

Der Primärschritt ist hierbei die Bildung des Uroporphyrinogen-I- $\sigma$ -Komplexes **14** über die Protonierung der Hydroxygruppe in **1** durch eine Säuregruppe in einer Tasche des Enzyms Cosynthetase. Der Angriff des Pyrrolringes D auf das zunächst gebildete Oxonium-Ion erfolgt hierbei von oben unter Bildung des Uroporphyrinogen-I- $\sigma$ -Komplexes **14** mit einem  $\beta$ -ständigen H-Atom an C-19 (oder vice

versa). Es schließen sich mehrere reversible suprafaciale [1,5]-sigmatrope Verschiebungen zum Spiro- $\sigma$ -Komplex **15** und nachfolgend zum Uroporphyrinogen-III- $\sigma$ -Komplex **16** an, in dem jetzt das H-Atom an C-19  $\alpha$ -ständig ist (oder vice versa). Durch Abstraktion dieses H-Atoms durch eine geeignete angeordnete Base in der Enzymtasche – vermutlich das Anion der Säure, die im ersten Reaktionsschritt 1 protoniert – wird in einer irreversiblen Reaktion Uroporphyrinogen III **2** gebildet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Natur einen Weg finden mußte, die unselektive Synthese von Uroporphyrinogen III in der Ursuppe zu optimieren. Dies ist mit der Entwicklung des Enzyms Cosynthetase gelungen, das, wie wir annehmen, die Abspaltung eines Protons aus dem primär gebildeten Uroporphyrinogen-I- $\sigma$ -Komplexes unter Bildung von Uroporphyrinogen I verhindert, während die Abspaltung eines Protons aus dem im Gleichgewicht vorliegenden Uroporphyrinogen-III- $\sigma$ -Komplexes unter Bildung von Uroporphyrinogen III beschleunigt wird. Eine Differenzierung zwischen den beiden H-Atomen in den  $\sigma$ -Komplexen durch das Enzym ist möglich, da sie eine entgegengesetzte räumliche Anordnung aufweisen.

Eingegangen am 12. Februar 1993 [Z 5865]

- [1] A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, K. E. Gustafson-Potter, E. McDonald, G. W. J. Matchham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2427–2444.
- [2] L. Bogorad, *J. Biol. Chem.* **1958**, *233*, 501–509.
- [3] L. Bogorad, *J. Biol. Chem.* **1958**, *233*, 510–515.
- [4] a) A. R. Battersby, F. J. Leeper, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1261–1274; b) J. H. Mathewson, A. H. Corwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 135–137.
- [5] a) A. H. Jackson, W. Lertwanawatana, R. K. Pandey, K. R. N. Rao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 374–375; b) A. R. Battersby, M. G. Baker, H. A. Broadbend, C. J. R. Fookes, F. J. Leeper, *ibid.* **1987**, 2027–2028; c) A. R. Battersby, H. A. Broadbend, C. J. R. Fookes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1240–1242.
- [6] a) A. I. Scott, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2559–2578; b) A. I. Scott, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 308–317.
- [7] L. F. Tietze, H. Geissler, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1087; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, Nr. 7.
- [8] Die Übergangsstrukturen wurden mit der NS01A-Routine (M. J. D. Powell, J. Chandrasekar, P. H. M. Budzelaar, T. Clark) des VAMP-Programmpakets optimiert und mit FORCE-Rechnungen charakterisiert: J. W. McIver, A. Komonicki, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625–2633.
- [9] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902–3909.
- [10] D. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2601–2605.

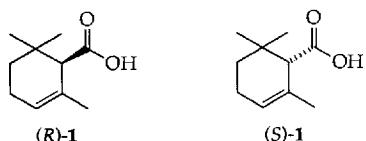
## Hochenantioselektive Protonierung von Thioesterenolaten

Von Charles Fehr\*, Isabelle Stempf und José Galindo

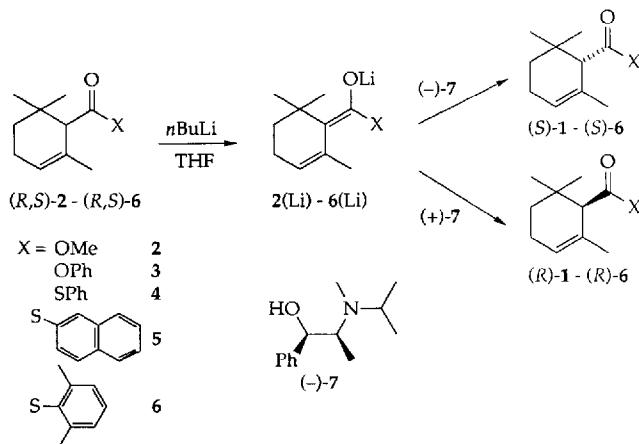
Die enantioselektive Protonierung achiraler Enolate mit Hilfe effizienter und synthetisch nützlicher chiraler Protonenquellen wird seit langem diskutiert und ist von beachtlicher präparativer Bedeutung. Neuere Fortschritte auf diesem Gebiet<sup>[1–3]</sup> ermöglichen Enantioselektivitäten bis zu 91% ee<sup>[2]</sup>. Sowohl unter präparativen als auch unter mechanistischen Gesichtspunkten wäre jedoch eine noch stärkere enantiospezifische Differenzierung wünschenswert. Unsere Bemühungen richteten sich auf die Synthese von enantiomerenreiner (*R*)- und (*S*)- $\alpha$ -Cyclogeraniunsäure (*R*)-**1** bzw. (*S*)-**1**<sup>[4]</sup>, die vielseitige Schlüsselbausteine für die Synthese von Duftstoffen und in der medizinischen Chemie sind<sup>[5]</sup>.

\* Dr. C. Fehr, Dr. I. Stempf<sup>[+]</sup>, J. Galindo  
Firmenich SA, Forschungslaboratorien  
Postfach 239, CH-1211 Genf 8 (Schweiz)  
Telefax: Int. +22/7803334

[+] Postdoktorandin bei Firmenich (1990–1991)



In dieser Zuschrift berichten wir über die in großem Maßstab durchführbare Synthese der Thioester *(S)*-4, *(S)*-5 und *(R)*-4 durch eine in ihrer Effizienz einzigartige enantioselektive Protonierung (99% ee) der Enolate *4*(Li) und *5*(Li) mit leicht zugänglichem und problemlos zurückgewinnbarem *(-)*- und *(+)*-*N*-Isopropylephedrin *(-)*-7 bzw. *(+)*-7<sup>[1]</sup> als chiraler Protonenquelle.

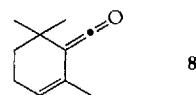


Die racemisierungsfreien Überführungen (siehe unten) von *(R)*-4 und *(S)*-4 sowohl in *(R)*-1 bzw. *(S)*-1 oder in die Parfümkomponenten *(R)*- bzw. *(S)*-Methyl- $\alpha$ -cyclogeraniat *(R)*-2 bzw. *(S)*-2 als auch in *(S)*- $\alpha$ -Damascon *(S)*-11<sup>[11]</sup> belegen den Wert dieses neuartigen Verfahrens zur enantioselektiven Protonierung<sup>[6]</sup>.

Wurde racemisches Methyl- $\alpha$ -cyclogeraniat *(R, S)*-2 mit *n*BuLi deprotoniert und das erhaltene Enolat *2*(Li)<sup>[7]</sup> (*Z/E* = 19/1)<sup>[8]</sup> mit *(-)*-7 protoniert, so erhält man *(S)*-2 mit 36% ee<sup>[9, 10]</sup> (Tabelle 1, Nr. 1). Diese geringe enantiofaciale

Um eine wirksame Deprotonierung zu sichern, wurde der Ausgangsester mit 1.5–3.0 Äquivalenten *n*BuLi in THF/Hexan bei  $-100^{\circ}\text{C}$  (flüssiger Stickstoff/Et<sub>2</sub>O) deprotoniert<sup>[11]</sup>. Protonierung von *3*(Li) mit *(-)*-7 bei  $-100^{\circ}\text{C}$  (1 h) und anschließendes langsames Erwärmen auf  $-10^{\circ}\text{C}$  (25 min) lieferte *(S)*-3 mit 77% ee<sup>[12]</sup> (Tabelle 1, Nr. 2). Wie erwartet wurden mit den Thioestern *4*–*6* noch bessere Resultate erzielt (Tabelle 1, Nr. 3–6): Sowohl die Protonierung des Phenylthioesterenolats *4*(Li)<sup>[13]</sup> als auch die des 2-Naphthylthioesterenolats *5*(Li) verliefen mit außerordentlich hoher Enantioselektivität von über 200:1<sup>[12]</sup>. Darüber hinaus wurden mit Hilfe von *(-)*-7 und *(+)*-7 die Ester *(S)*-4 bzw. *(R)*-4 jeweils mit 99% ee erhalten (Tabelle 1, Nr. 3 und 4). Diese Werte sind die höchsten Enantioselektivitäten, die bisher bei der Protonierung von Enolaten beschrieben wurden.

Die Neigung von Thioesterenolaten, durch Eliminierung von Thiolat in Ketene überzugehen, und die Tatsache, daß in allen untersuchten Fällen des Keten **8** zu ca. 10% gaschromatographisch nachgewiesen werden konnte, haben uns auch den alternativen Mechanismus einer Eliminierung/enantioselektiven Addition in Betracht ziehen lassen. Um diese



Möglichkeit zu überprüfen, wurde das Thioesterenolat *4*(Li) vor der Protonierung durch *(-)*-7 mit Lithium-2-naphthylthiolat behandelt. Das gleiche Experiment wurde anschließend mit dem Thioesterenolat *5*(Li) und Lithiumthiophenolat wiederholt. In beiden Fällen wurde der vom ursprünglich eingesetzten Enolat abgeleitete Thioester mit 99% ee isoliert. Dieses Ergebnis stützt die Annahme, daß bei der Reaktion kein freies Keten auftritt. Bei der dennoch durchgeführten Addition von Lithiumthiophenolat an **8** in Gegenwart von *(-)*-7 wurde die gleiche enantiofaciale Präferenz beobachtet wie bei der Behandlung von Enolat *4*(Li) mit *(-)*-7<sup>[14]</sup>.

Voraussetzung für die ungewöhnlich hohen Enantioselektivitäten bei diesen Protonierungen von Arylthioesterenolaten sind neben der selektiven Bildung eines *Z*-Enolats, dessen Substituenten sich hinreichend unterscheiden (OLi gegen SAryl)<sup>[15]</sup>, die Fähigkeit von Ephedrinderivaten zu starker Koordinierung und Chelatisierung<sup>[16]</sup>. Vermutlich bildet das Protonierungsagens *(-)*-7 oder *(+)*-7 mit dem Enolat rasch einen 1:1-Komplex, der zu einem chiralen Enol/Enolat-„Hybrid“ führt<sup>[1a]</sup>. Danach folgt eine irreversible, stereokontrollierte C-Protonierung über einen geordneten, konformativ starren Übergangszustand<sup>[1a, 3a, 14]</sup>.

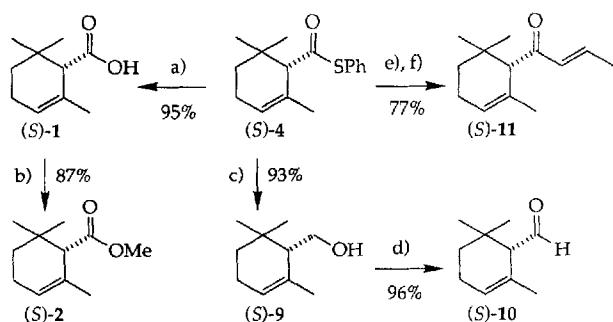
Der präparative Nutzen der Thioester *(R)*-4 und *(S)*-4 als vielseitige chirale Bausteine zeigt sich in ihrer einfachen Umsetzung zu *(R)*-1 bzw. *(S)*-1<sup>[4]</sup> ( $\geq 98\%$  ee)<sup>[10]</sup> und deren Methylester *(R)*-2 bzw. *(S)*-2 ( $\geq 98\%$  ee) sowie zu *(S)*- $\alpha$ -Cyclocitral **10**<sup>[5a]</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> =  $-743$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0.05), (98% ee)<sup>[10]</sup> und *(S)*- $\alpha$ -Damascon *(S)*-11<sup>[11]</sup> (99% ee)<sup>[10]</sup> (Schema 1). Die Verseifung *(S)*-4  $\rightarrow$  *(S)*-1 und die mono-Grignard-Reaktion *(S)*-4  $\rightarrow$  *(S)*-11 verdienen eine nähere Erläuterung: Die Verwendung von LiOOH zur racemisierungsfreien Hydrolyse von *(R)*-4 und *(S)*-4 ist neu<sup>[17, 18]</sup>. Es ist bisher noch nicht klar, ob diese Reaktion über ein Acylsulfoxid, anschließende O(S)  $\rightarrow$  O(C)-Umlagerung und Hydrolyse des gemischten Carbonsäure-Sulfensäure-Anhydrids<sup>[19]</sup> oder aber als gewöhnliche nucleophile B<sub>Ac</sub>2-Substitution (basenkatalysierte Acylspaltung via tetraedrischer Zwischenstufe) verläuft. Die Umsetzung von *(S)*-4 zu *(S)*-11<sup>[11]</sup> mit Allylmagnesiumchlorid und Lithiumdiisopropylamid (LDA) verläuft über eine regioselektive Deprotonierung des gebildeten Ketons, die erfolgreich mit dem Angriff eines zweiten Moleküls Grignard-

Tabelle 1. Enantioselektive Protonierung der Enolate *2*(Li)–*6*(Li).

Nr.	Substrat	Reaktionsbedingungen	ee (Äquiv.; <i>T</i> [ $^{\circ}\text{C}$ ]; <i>t</i> [min])	Ausb. [%]
1	<b>2</b>	1) <i>n</i> BuLi (2.0; $-78$ (240)) 2) <i>(-)</i> -7 (2.6; $-100$ (60) $\rightarrow$ $-10$ (25))	36( <i>S</i> ) –	
2	<b>3</b>	1) <i>n</i> BuLi (3.0; $-100$ (180)) 2) <i>(-)</i> -7 (4.0; $-100$ (60) $\rightarrow$ $-10$ (25))	77( <i>S</i> ) –	
3	<b>4</b>	1) <i>n</i> BuLi (1.5; $-100$ (120)) <sup>[a]</sup> , 2) <i>(-)</i> -7 (2.0; $-100$ (60) $\rightarrow$ $-10$ (25))	99( <i>S</i> ) 87	
4	<b>4</b>	1) [b], 2) <i>(+)</i> -7 (2.0; $-100$ (60) $\rightarrow$ $-10$ (25))	99( <i>R</i> ) 87	
5	<b>5</b>	1) [b], 2) <i>(-)</i> -7 (2.0; $-100$ (60) $\rightarrow$ $-10$ (25))	99( <i>S</i> ) 82	
6	<b>6</b>	1) <i>n</i> BuLi (1.7; $-100$ (120)) 2) <i>(-)</i> -7 (2.3; $-100$ (60) $\rightarrow$ $-10$ (25))	90( <i>S</i> ) –	

[a] Der Einsatz von 1.1 Äquiv. *n*BuLi ergab 97% ee. [b] Wie bei Nr. 3. [c] Nach Destillation.

Differenzierung kann als Folge der für eine wirksame enantiotope Erkennung nicht ausreichenden strukturellen Unterschiede der C1-Substituenten des Enolats (OLi/OMe) und der aufgrund des hohen *pK<sub>a</sub>*-Werts von **2** zu rasch verlaufenden Protonierung von *2*(Li) betrachtet werden. Daher wurden der Phenylester **3** und die Arylthioester **4**<sup>[7]</sup>, **5** und **6** als Substrate gewählt.



Schema 1. (*R*)-4 und (*S*)-4 als neue chirale Bausteine (nur die (*S*)-Enantiomere sind dargestellt). a)  $\text{H}_2\text{O}_2$  (6.0 Äquiv.),  $\text{LiOH}$  (3.0 Äquiv.), wäßriges  $\text{EtOH}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 90 min; b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.2 Äquiv.),  $\text{MeI}$  (1.2 Äquiv.), Aceton,  $60^\circ\text{C}$ , 90 min; c)  $\text{LiAlH}_4$  (1.0 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 1 h; d)  $(\text{COCl})_2$  (1.5 Äquiv.),  $\text{NEt}_3$  (5.0 Äquiv.), Dimethylsulfoxid, (2.4 Äquiv.),  $-70 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , 15 min (Swern-Oxidation); e)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$  (1.70 Äquiv.),  $\text{LDA}$  (1.05 Äquiv.),  $\text{THF}$ ,  $35^\circ\text{C}$ , 1 h; f)  $\text{TosOH}$  (katal.), Toluol,  $20^\circ\text{C}$ , 15 h.

Verbindung konkurriert<sup>[20]</sup>. Die Tatsache, daß keine Racemisierung nachweisbar ist, spricht eindeutig für das Ausbleiben einer Deprotonierung des Thioesters (*S*)-4 während dieser Reaktion. Das Spektrum möglicher Umsetzungen ausgehend von (*R*)- und (*S*)-4 vergrößert sich dadurch beachtlich.

### Experimentelles

(*S*)-4: Eine Lösung von (*R*,*S*)-4 (40.0 g, 153.8 mmol) in  $\text{THF}$  (450 mL) wurde auf  $-100$  bis  $-110^\circ\text{C}$  gekühlt ( $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{N}_2$ (l)) und mit 1.92 M  $n\text{BuLi}$  in Hexan (120.2 mL, 230.8 mmol) versetzt (40 min,  $\alpha \leq -100^\circ\text{C}$ ). Unter Röhren wurde die Mischung 2 h zwischen  $-105$  und  $-100^\circ\text{C}$  gehalten. Danach wurde innerhalb von 50 min bei  $-100^\circ\text{C}$  eine Lösung von (*-*)-7 (63.7 g, 307.7 mol) in  $\text{THF}$  (100 mL) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde zunächst 1 h zwischen  $-102$  und  $-100^\circ\text{C}$  gehalten und dann in ca. 25 min auf  $-10^\circ\text{C}$  erwärmt. Die Mischung wurde in kräftig gerührte Sproz. wäßrige  $\text{NaOH}$  gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, Sproz.  $\text{HCl}$ , Wasser, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und anschließend eingeeignet. Destillation  $110^\circ\text{C}$ /0.02 Torr lieferte (*S*)-4 (34.92 g, 87%,  $\geq 97\%$  laut GC; 99% ee<sup>[12]</sup>,  $[\alpha]_D^{20} = -421$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.04$ )). Die vereinigten sauren wäßrigen Phasen wurden alkalisch gemacht (10proz. wäßrige  $\text{KOH}$ ) und mit Ether extrahiert. Destillation (90°C/2 Torr) lieferte zurückgewonnenes (*-*)-7 (62.4 g, 98%). (*S*)-4:  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 0.96$  (s, 3 H); 1.05 (s, 3 H); 1.21 (m, 1 H), 1.79 (br.s, 3 H), 1.91 (m, 1 H), 1.98–2.18 (m, 2 H), 2.86 (br.s, 1 H), 5.64 (br.s, 1 H), 7.38 (s, 5 H). IR (in Substanz):  $\tilde{\nu} = 2970$ , 1705, 1480, 1440, 980  $\text{cm}^{-1}$ . MS (70 eV):  $m/z$  (%): 151 (13), 123 (100), 109 (12), 107 (10), 91 (9), 81 (33). (*R*)-4 ( $\geq 97\%$  laut GC; 99% ee<sup>[12]</sup>,  $[\alpha]_D^{20} = +427$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.06$ )) wurde entsprechend erhalten, wenn (+)-7 eingesetzt wurde.

Eingegangen am 26. Januar 1993 [Z 5832]

- [1] a) C. Fehr, *Chimia* **1991**, *45*, 253; b) C. Fehr, J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6909.
- [2] S. Takeuchi, N. Miyoshi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1992**, 551; S. Takeuchi, N. Miyoshi, H. Hirata, H. Hayashida, Y. Ohgo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2001; O. Piva, J.-P. Pete, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5157; D. Potin, K. Williams, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1420.
- [3] a) E. Vedejs, N. Lce, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5483; b) F. Henin, J. Muzart, J.-P. Pete, A.M'Boungou-M'passi, H. Rau, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 416; K. Matsumoto, H. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4729; A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 485; U. Gerlach, S. Hünig, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1313; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1283; L. Duhamel, P. Duhamel, S. Fouquai, J. Eddine, O. Pescard, J.-C. Plaquevent, A. Ravard, R. Solliard, J.-Y. Valnot, H. Vincens, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5495, zit. Lit.; c) enzym- oder antikörperkatalysierte enantioselektive C-Protonierung von Enolen (bis zu 96% ee): J.-L. Reymond, K. D. Janda, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2257; K. Matsumoto, S. Tsutsumi, T. Ihori, H. Ohta, *ibid.* **1990**, *112*, 9614. Übersicht: H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, *39*, 413.
- [4] Zur Spaltung von racemischem 1 siehe D. J. Bennet, G. R. Ramage, J. L. Simonsen, *J. Chem. Soc.* **1940**, 418; Lit. [5b].

- [5] a) T. Matsumoto, S. Usui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 212; R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, C. Tscharner, C. H. Eugster, G. Uhde, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2548; T. Matsumoto, S. Usui, *Chem. Lett.* **1978**, 105; Y. Masaki, K. Hashimoto, H. Iwai, K. Kaji, *ibid.* **1978**, 1203; b) T. Oritani, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 1271; Lit. [1a].

- [6] (*R*)-2 ist ein kostbarer blumiger, fruchtiger, damasonartiger Duftstoff, während (*S*)-2 eine grüne, metallische, minzartige, campherähnliche Note hat; siehe C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo (Firmenich SA), Schweizerische Patentanmeldung vom 13. Oktober 1992.

- [7] C. Fehr, J. Galindo, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1828.

- [8] Die *E/Z*-Verhältnisse wurden durch NOE-Experimente an den entsprechenden  $\text{Me}_3\text{Si}$ -Ketenacetalen bestimmt.

- [9] Eine Komplexierung des Enolats **2(Li)** mit (*-*)-7(Li) oder (*-*)-7(MgCl) (metalliertes (*-*)-7) vor der Protonierung mit (*-*)-7[1b] brachte keine Verbesserung (36% ee bzw.  $< 5\%$  ee).

- [10] Die Enantiomerenreinheit wurde gaschromatographisch mit permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin in OV-1701 als chiraler stationärer Phase bestimmt; Säulenlänge: 12 m. Zum Einsatz kürzerer Säulen siehe M. Lindström, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1991**, *14*, 765.

- [11] Über  $-80^\circ\text{C}$  setzen sich die erhaltenen Enolate **3(Li)**–**6(Li)** via Keten **8**[7] zu 1-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexenyl)-1-pentanon um.

- [12] Durch Überführung von **3**–**6** in (2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexenyl)-methylacetat [1]  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; 2)  $\text{AcCl}$ , Pyridin,  $\text{Et}_2\text{O}$  und gaschromatographische Messungen mit permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin in OV-1701 als chiraler stationärer Phase bestimmt.

- [13] Abspalten von **4(Li)** mit  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  liefert nahezu ausschließlich (*Z*)-Keten-thioether ( $Z/E \geq 98$ ; 2: laut GC). Nach Destillation beträgt das *Z/E*-Verhältnis 83:17 (laut GC und NOE-Experimenten).

- [14] Siehe C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1093; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, Nr. 7.

- [15] Der  $\text{pK}_a$ -Wert des Substrats und die nucleofugen Eigenschaften von X sind ebenfalls von Bedeutung: Protonierung von *n*-Butyl- $\alpha$ -cyclothiogeraniansäure-Enolat, **2(Li)** mit X = *SnBu*, erfolgte mit geringer Enantioselektivität (30% ee).

- [16] E. M. Arnett, M. A. Nichols, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7059.

- [17] Andere Bedingungen erwiesen sich als nicht effizient (wässrige  $\text{LiOH}$ , Dimethoxyethan,  $85^\circ\text{C}$ ; wäßrige  $\text{NaOH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $65^\circ\text{C}$ ).

- [18] Ähnliche Bedingungen wurden bereits früher zur Verseifung von Estern und Amiden angewendet: E. J. Corey, S. Kim, S. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. Tribulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620; D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellmann, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141; W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767.

- [19] K. Schank, A. Frisch, B. Zwanenburg, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4580.

- [20] C. Fehr, J. Galindo, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 228.

### Enantioselektive Addition von aromatischen Thiolen an ein Keten

Von Charles Fehr\*, Isabelle Stempf und José Galindo

In der vorausgehenden Zuschrift haben wir unter anderem über die enantioselektive Protonierung der *Z*-Thioesterenolate **1(Li)** und **2(Li)** mit 99% ee unter Verwendung von (+)- oder (*-*)-*N*-Isopropylephedrin (+)-**4** bzw. (*-*)-**4** als chiraler Protonenquelle berichtet<sup>[1]</sup>. Voraussetzung für den Erfolg dieses Verfahrens ist die hochselektive Bildung eines *Z*-Thioesterenolats bei tiefer Temperatur, um die Bildung des Ketens **5** zu verhindern. Präparative und mechanistische Gesichtspunkte haben daraufhin unser Interesse an dem bisher nicht beschriebenen Reaktionsweg einer enantioselektiven Addition eines Thiolats an ein Keten (z.B. **5** → **1(Li)** → (*-*)-**1** oder (+)-**1**) in Gegenwart eines chiralen Protonendonors geweckt<sup>[2, 3]</sup>. Wir beschreiben nun die erfolgreiche Realisierung dieses Verfahrens (bis zu 97% ee) und seine Erweiterung um eine katalytische Variante (bis zu 90% ee mit 2–5 Mol-% chiralem Katalysator).

[\*] Dr. C. Fehr, Dr. I. Stempf<sup>†+1</sup>, J. Galindo  
Firmenich SA, Forschungslabore  
Postfach 239, CH-1211 Genf 8 (Schweiz)  
Telefax: Int. + 22/7803 334

[+] Postdoktorandin bei Firmenich (1990–1991)