

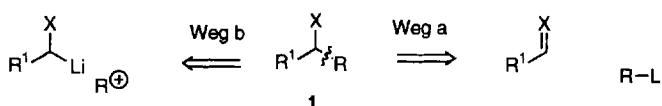
Enantioselektive Transformationen und das Problem der Racemisierung heteroatomsubstituierter Organolithiumverbindungen

Varinder Kumar Aggarwal*

In der organischen Synthese ist die Spaltung von C-C-Bindungen in Nachbarschaft zu Heteroatomen von zentraler Bedeutung. Sie führt entweder zu einem metallorganischen Reagens und einer Verbindung mit einer C=X-Gruppe (Schema 1, Weg a) oder zu einem Kohlenstoff-Elektrophil und einer α -heteroatomsubstituierten lithiumorganischen Verbindung (Weg b). Beide Wege können in der asymmetrischen

durch eine asymmetrische Deprotonierung mit einer chiralen Base aus sBuLi und (–)-Spartein 2 erzeugt^[1–3].

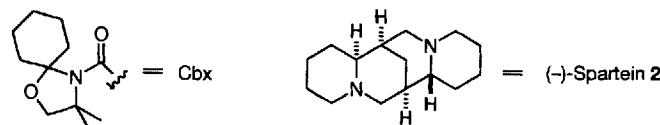
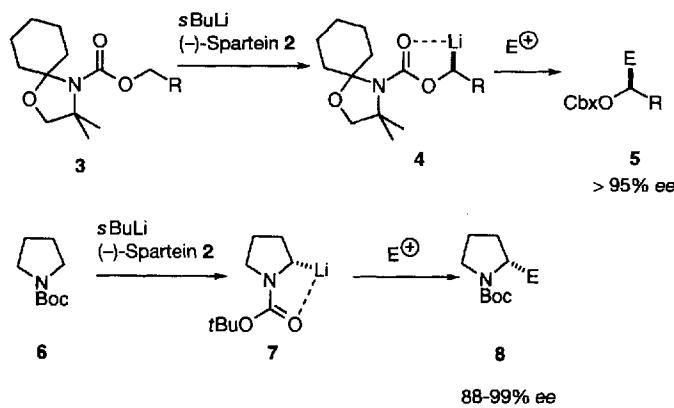
In diesen und allen anderen erfolgreichen Fällen wird die entstehende Organolithiumverbindung durch Chelatisierung mit einer Donorgruppe stabilisiert^[3, 4]. Das bisher einzige Beispiel für eine α -Aminoorganolithiumverbindung, die nicht durch Chelatisierung stabilisiert wird, aber trotzdem konfigurativ stabil ist, wurde kürzlich von Gawley et al.^[5] gefunden. Diese Autoren gelang es, cyclische α -Aminostannane ohne chelatisierende Gruppen mit nBuLi zu transmetallieren. Die α -Amino-lithiumverbindungen sind bei -78°C konfigurativ stabil und können mit Elektrophilen unter vollständiger Retention der Konfiguration abgefangen werden (Schema 3).



Schema 1.

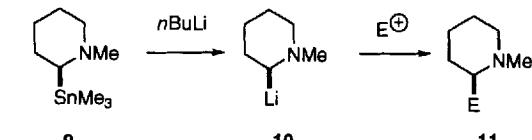
Synthese nützlich sein. Für eine erfolgreiche asymmetrische Synthese über den Weg b würde man bei traditioneller Denkweise fordern, daß folgende Kriterien erfüllt sein müssen: 1) Es sollten gute Methoden für die Synthese der α -Lithioverbindungen in hohen Enantiomerenüberschüssen vorhanden sein, 2) die α -Lithioverbindungen müssen konfigurativ stabil sein, und 3) bei Umsetzung mit einem Elektrophil sollte entweder vollständige Inversion oder Retention der Konfiguration erfolgen.

Für α -Alkoxy- und α -Aminoorganolithiumverbindungen gibt es inzwischen eine Reihe von Prozessen, die die genannten Kriterien erfüllen; die bemerkenswertesten Beispiele sind in Schema 2 gezeigt. Dabei werden die chiralen Lithiumverbindungen



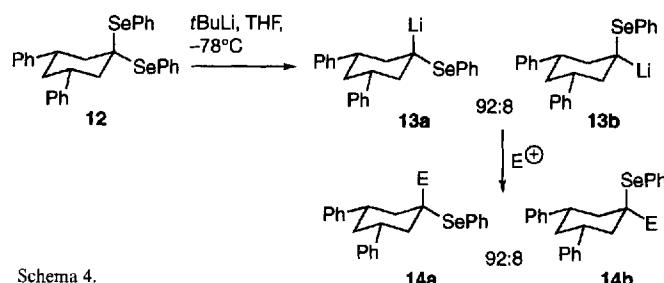
Schema 2.

[*] Dr. V. K. Aggarwal
Department of Chemistry, Dainton Building
University of Sheffield
GB-Sheffield S3 7HF
Telefax: Int. + 742/738 673



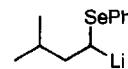
Schema 3. 99% ee

Im Gegensatz zu den sauerstoff- und stickstoffstabilisierten Carbanionen sind schwefel- und selenstabilisierte Carbanionen konfigurativ wesentlich weniger stabil^[6–8]. Reich et al.^[8] haben gezeigt, daß die α -Lithioselenide 13a, b schnell äquilibrieren und daß die anschließenden Abfangreaktionen mit einer Reihe von Elektrophilen schneller sind als die Einstellung des Gleichgewichtes (Schema 4). Infolgedessen spiegelt das Produktver-



Schema 4.

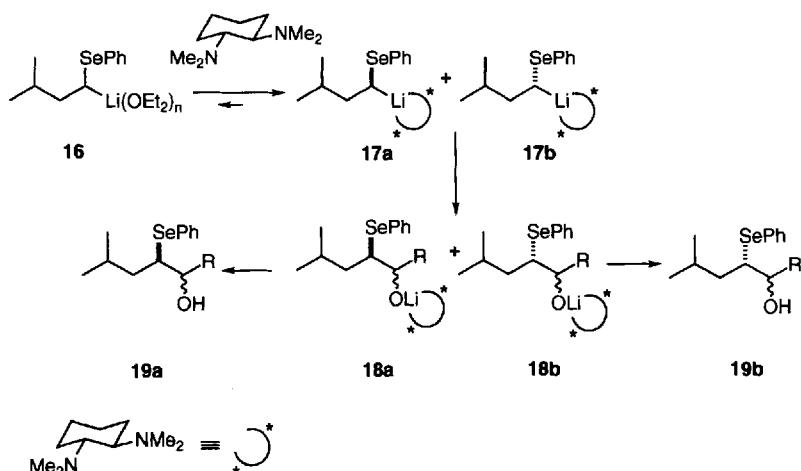
hältnis das Gleichgewichtsverhältnis der α -Lithioselenide 13a/13b wider. Durch Auswertung der Verhältnisse von enantiomeren und diastereomeren Produkten, die in Reaktionen von racemischen und nichtracemischen α -Lithioseleniden 15 mit Aldehyden erhalten wurden, konnten Hoffmann et al. zeigen, daß α -Lithioselenide auch in acyclischen Systemen schneller abgefangen werden als sie äquilibrieren^[9].



Diese Befunde eröffnen, im Gegensatz zu den oben formulierten Kriterien, die Möglichkeit, auch konfigurativ labile Organolithiumverbindungen in der stereoselekti-

ven Synthese einzusetzen, und zwar nach Bildung diastereomerer Komplexe mit chiralen Additiven.

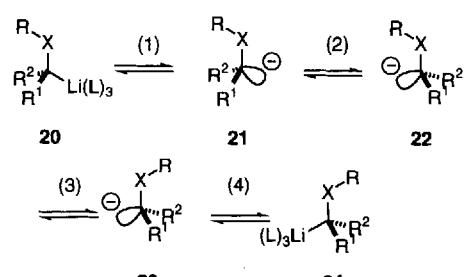
In ihrer Studie^[19] fanden Hoffmann et al. eine große Gleichgewichtskonstante für die Bildung der Aminokomplexe **17**, und sie stellten fest, daß die Komplexe **17** mit Aldehyden schneller reagieren als die unkomplexierte Verbindung **16**. Diese ligandeninduzierte Beschleunigung der Addition deutet auf Möglichkeiten für eine asymmetrische Katalyse hin. Allerdings wurde festgestellt, daß das aus **17** durch Abfangreaktion mit Aldehyden erhaltene Intermediat **18** das Diamin stärker komplexiert als die α -Lithioselenide **17** (Schema 5). Das bedeutet für die asymmetrische Synthese von **19**, daß nicht nur katalytische, sondern stöchiometrische Mengen der Diamine eingesetzt werden müssen. Die Produkte **19** zeigten eine Enantiomerenanreicherung, die dem Verhältnis der diastereomeren Komplexe **17** (7:3) entspricht. Dies ist immer dann zu erwarten, wenn die komplexierten α -Lithioselenide rascher abgefangen werden, als sie äquilibrieren.



Schema 5.

Fände man alternative Diamine, die höhere thermodynamische Verhältnisse der Komplexe **17a,b** induzieren, dann könnten letztlich höhere Enantioselektivitäten erzielt werden. Eine alternative Situation wäre dann gegeben, wenn die Abfangreaktion der Komplexe **17** langsamer ist als deren Äquilibrierung. In diesem Fall kann kinetische Racematspaltung auftreten, wie dies kürzlich von P. Beak et al.^[10] an einem verwandten System beobachtet wurde.

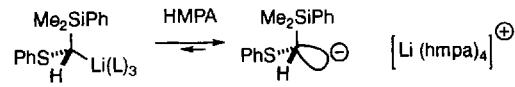
Hoffmann et al.^[11a] und Reich et al.^[11b] haben sich beide mit der Frage des Mechanismus der Racemisierung der α -Lithioselenide befaßt. In α -heterosubstituierten Alkyllithiumverbindungen wird die negative Ladung teilweise durch $n_c \rightarrow \sigma_{X-R}^*$ -Delokalisierung in die X-R-Bindung stabilisiert. Im Ausgangs- α -Lithioselenid ($X = Se$) **20** und der enantiomerisierten Verbindung **24** müssen daher die C-Li-Bindungen antiperiplanar zu den X-R-Bindungen angeordnet sein. Für die Racemisierung läßt sich eine Sequenz folgender Einzelschritte diskutieren (Schema 6): (1) Ablösung des Lithiums vom Kohlenstoff unter Bildung lösungsmittelgetrennter Kontaktionenpaare, (2) Inversion des pyramidal koordinierten Kohlenstoffzentrums, (3) Rotation um die C-X-Bindung und (4) Rekombination des Carbanions mit dem Lithium-Ion^[11a].



Schema 6.

Kinetische Daten für die Racemisierung von **20**, $R = Ph$, $R^1 = PhCH_2$, $R^2 = H$ ($\Delta G^\ddagger = 12.4 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta H^\ddagger = 11.9 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -2.5 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), und deren Vergleich mit geschätzten Aktivierungsenergien für die Ablösung des Lithiums und die Inversion pyramidaler Kohlenstoffzentren sowie andere Beobachtungen veranlaßten die Autoren anzunehmen, daß die Rotation um die C-X-Bindung (Schritt 3) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist^[11a]. Diese Vermutung wurde durch die Beobachtung bestätigt, daß die Stabilität der Konfiguration der α -Lithioselenide durch eine zunehmende Substitution an R oder am carbanionischen Zentrum (dies reduziert die konformativ Mobilität) gesteigert wurde.

Reich et al. untersuchten die Racemisierung von α -Lithioseleniden am Beispiel von **25** (Schema 7)^[11b]. Diese Verbindung enthält mehrere NMR-spektroskopisch analysierbare Kerne sowie eine „diastereotope Sonde“, die Dimethyl(phenyl)silylgruppe. Durch Verfolgen des ^7Li -NMR-Spektrums von **25** bei zunehmenden Konzentrationen an Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) fanden Reich et al., daß **25** durch drei Äquivalente HMPA in das lösungsmittelgetrennte Ionenpaar **26** überführt wird. Die „diastereotope Sonde“ zeigte, daß diese Spezies immer noch chiral war, obwohl am carbanionischen Zentrum eine deutliche Planarisierung stattgefunden hatte. Intuitiv würde man erwarten, daß das lösungsmittelgetrennte Ionenpaar **26** schneller racemisiert als das Kontaktionenpaar **25**. Das Gegenteil ist der Fall: **26** racemisiert etwa zwanzigmal langsamer als **25**. Die Ionen-



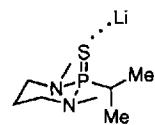
Schema 7.

trennung ist also nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Racemisierungsprozeß, und diese Beobachtung paßt gut zu der Annahme, daß dessen Geschwindigkeit durch eine Rotation um die Carbanion-S-Bindung bestimmt wird. Das lösungsmittelgetrennte Ionenpaar **26** sollte eine größere $n_c \rightarrow \sigma_{S-R}^*$ -Delokalisierung aufweisen als **25**, und man darf daher für die C-S-Bindung auch eine höhere Rotationsbarriere erwarten. Intuitiv könnte man annehmen, daß die Racemisierung mit zunehmender Konzentration an HMPA schneller wird; tatsächlich wird sie aber langsamer. Das läßt vermuten, daß

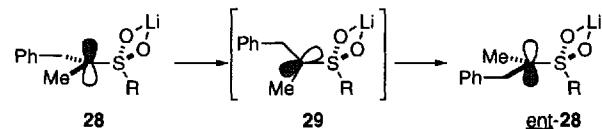
die Racemisierung von **26** in Wirklichkeit über das Kontaktionenpaar **25** als Zwischenstufe verlaufen könnte; Rekoordination des Lithium-Ions an das Kohlenstoffzentrum, verbunden mit dem Verlust eines oder mehr Moleküle HMPA, erklärt die beobachtete Reaktionsverzögerung bei Zunahme der HMPA-Konzentration. Ein ähnlicher Einfluß von HMPA wurde bei der Rotation um die C_x -P-Bindung in lithiierten Thiophosphonamiden **27** beobachtet: Wie im vorhergehenden Fall beschrieben, verlangsamt die Gegenwart von HMPA die Rotation^[12] (Schema 8). Die Bedeutung der $n \rightarrow \sigma^*$ -Delokalisierung des Carbanion-Elektronenpaares für die Konfigurationsstabilität wurde schließlich durch Studien zum Mechanismus der Racemisierung von α -Lithiosulfonen illustriert^[13, 14]. Die zunehmende Racemisierungsbarriere (**28a**: $\Delta G^\ddagger = 13.0$; **28b**: $\Delta G^\ddagger = 17.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) mit gleichzeitig zunehmender Fähigkeit der S-R-Gruppe zur Aufnahme negativer Ladung weist auf eine $n_C \rightarrow \sigma_{S-R}^*$ -Hyperkonjugation bei der Stabilisierung der α -Lithiospezies **28** hin und legt nahe, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Racemisierung die Rotation um die C-S-Bindung ist (Schema 8).

Bei der Racemisierung von S-, Se- und P-stabilisierten Carbanionen spielt also die Rotation um die C-X-Bindung eine dominierende Rolle. Für eine breitere Nutzung heteroatomstabilisierter Anionen in der asymmetrischen Synthese wird sich dieses neue Verständnis vom Mechanismus der Racemisierung als sehr wichtig erweisen.

- [1] D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422.
- [2] S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708.
- [3] P. Knochel, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1486; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1459.
- [4] a) W. C. Still, C. Sreekumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1201; b) R. J. Linder, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5491; c) J. Schwerdtfeger, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1547; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*,



$$\mathbf{27} \quad \Delta G^\ddagger = 9.8 \text{ kcal mol}^{-1} (\text{THF}) \\ \Delta G^\ddagger = 11.4 \text{ kcal mol}^{-1} (\text{THF-HMPA})$$



$$\mathbf{28} \quad \mathbf{29} \\ \mathbf{a} \quad R = t\text{Bu}; \Delta G^\ddagger = 13.0 \text{ kcal mol}^{-1} (\text{THF-DMPU}) \\ \mathbf{b} \quad R = \text{CF}_3; \Delta G^\ddagger = 17.3 \text{ kcal mol}^{-1} (\text{THF-DMPU})$$

Schema 8.

- 1505; d) D. Hoppe, M. Paetow, F. Hintze, *ibid.* **1993**, *105*, 430 bzw. **1993**, *32*, 394; e) W. H. Pearson, A. C. Lindbeck, J. W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622; f) A. F. Burchat, J. M. Chong, S. B. Park, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 51; g) J. M. Chong, S. B. Park, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2220.
- [5] R. E. Gawley, Q. H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7515.
- [6] P. G. McDougal, B. D. Condon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 789.
- [7] R. W. Hoffmann, M. Julius, K. Oltmann, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7419.
- [8] H. J. Reich, M. D. Bowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8994; siehe auch A. Krief, G. Eurard, E. Badaoui, V. DeBeys, R. Dieder, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5635.
- [9] W. Klute, R. Dress, R. W. Hoffmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1409.
- [10] P. Beak, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2516.
- [11] a) T. Ruhland, R. Dress, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1467; b) H. J. Reich, R. R. Dykstra, *ibid.* **1993**, *105*, 1489 bzw. **1993**, *32*, 1469.
- [12] S. E. Denmark, K. A. Swiss, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3826.
- [13] H. J. Gais, G. Hellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4439.
- [14] H. J. Gais, G. Hellmann, H. Günther, F. Lopez, H. J. Lindner, S. Braun, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1061; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1025.