

Diastereoselektive Hydroxyalkylierung von enantiomerenreinen 2-Alkenylsulfoximiden**

Michael Reggelin* und Heinz Weinberger

Bei einer neuen asymmetrischen Reaktion müssen sich Richtung und Ausmaß der erzielbaren asymmetrischen Induktion vorhersagen lassen. Ferner muß das Reagens gegenüber bereits im Substrat vorhandenen stereogenen Elementen invariant sein. Zur praktischen Durchführung solcher reagenskontrollierter asymmetrischer Umsetzungen bieten sich elektrophile Substitutionen an homochiralen, konfigurativen stabilen Organometallverbindungen an. Hier korreliert die erzielbare Stereokontrolle in der Regel direkt mit der durch den Mechanismus vorgegebenen Stereospezifität der elektrophilen Substitution. Paradebeispiele für die Leistungsfähigkeit dieser Strategie bieten die chiralen, dipolstabilisierten^[1] α -Oxyalkanide von D. Hoppe et al.^[2] und ein analoges Pyrrolidinderivat von P. Beak et al.^[3]. Zur Erzeugung solcher einheitlich konfigurierter, enantiomerenreiner Organometallverbindungen, in der Regel Organolithiumverbindungen, stehen heute im wesentlichen drei Verfahren zur Verfügung:

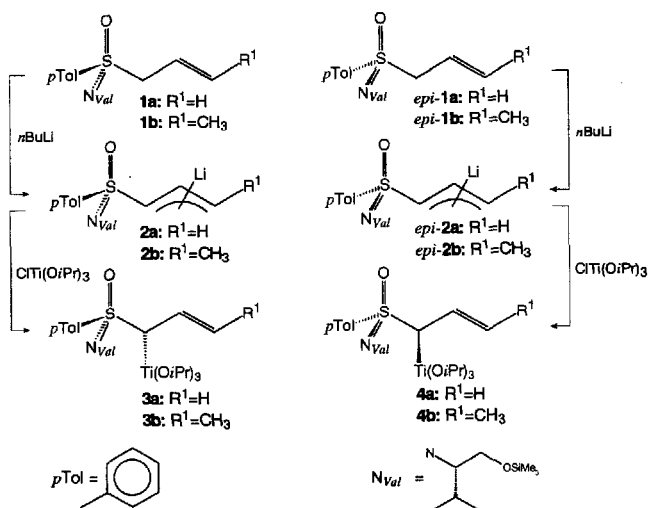
1) Zinn-Lithium-Austausch an einheitlich konfigurierten Stannanen, die ihrerseits durch Racematspaltung erhalten wurden^[4, 5],

2) diastereotopos differenzierende Deprotonierung^[6],

3) enantiotopos differenzierende Deprotonierung mit chiralen, nichtracemischen Basen^[2, 3].

Der von R. W. Hoffmann et al. eingeführte, mit 2) stereochemisch verwandte, diastereotopos differenzierende Brom-Lithium-Austausch an substituierten α -Dibromalkanen führt ebenfalls zu konfigurativen einheitlichen, allerdings nur racemische Organometallverbindungen^[7].

Wesentlich für den Erfolg der Reaktion ist dabei natürlich die konfigurative Stabilität der so erzeugten Organolithiumverbindungen.



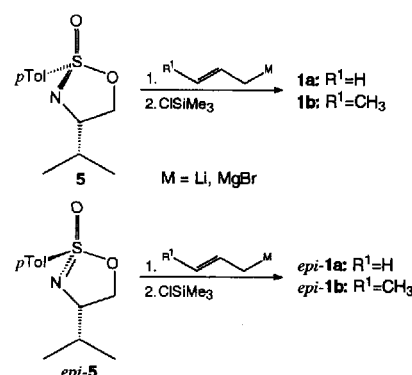
Schema 1. Deprotonierung und Transmetallierung von 2-Alkenylsulfoximiden.

[*] Dr. M. Reggelin, Dipl.-Chem. H. Weinberger
Institut für Organische Chemie der Universität
Marie-Curie-Straße 11, 60439 Frankfurt/Main
Telefax: Int. + 69/5800-9128

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. M. R. dankt der DFG für ein Habilitationstipendium. H. W. dankt dem Graduiertenkolleg der Universität Frankfurt für ein Doktorandenstipendium. Herrn Prof. Dr. C. Griesinger danken wir für die großzügige Unterstützung.

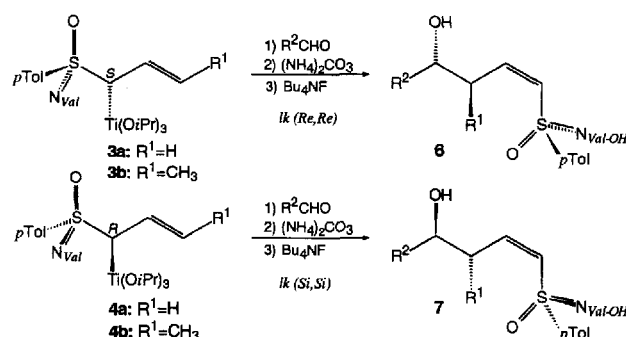
dungen unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen. Diese Forderung schränkt naturgemäß die Auswahl möglicher Reagentien ein, da resonanzstabilisierte „Carbanionen“ nur begrenzt^[8] konfigurativen stabil und α -acceptorsubstituierte, polare Organometallverbindungen mit einheitlicher absoluter Konfiguration am metallierten Kohlenstoff bislang in enantiomerenreiner Form unbekannt sind^[9]. Als einen Ausweg aus dieser Situation schlagen wir hier die diastereoseitendifferenzierende Transmetallierung von konfigurativen labilen, enantiomerenreinen, lithiierten 2-Alkenylsulfoximiden 2 zu den homochiralen, konfigurativen (?) 2-Alkenyltitanverbindungen 3 bzw. 4 vor (Schema 1).

Die als Ausgangsmaterial benötigten enantiomerenreinen Alkylsulfoximide 1 lassen sich in hohen Ausbeuten mit Hilfe der von uns kürzlich beschriebenen 4,5-Dihydro-1,2 λ ^6,3-oxathiazol-2-oxide 5 und *epi*-5, welche ihrerseits mit 70% Ausbeute aus *O*-Trimethylsilylvalinol und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugänglich sind, herstellen (Schema 2)^[10].



Schema 2. Synthese der 2-Alkenylsulfoximide.

Die Deprotonierung der Sulfoximide 1 bei -78°C mit *n*BuLi liefert die konfigurativen labilen Lithiumverbindungen 2, die mit Chlorotris(isopropoxy)titan^[11] bei 0°C mit hoher Diastereoselektivität zu den Organotitanverbindungen 3 bzw. 4 reagieren. Diese ergeben mit Aldehyden die diastereomerenreinen γ -Hydroxyvinylsulfoximide 6 bzw. 7 (Schema 3, Tabelle 1). Die in



Schema 3. γ -Hydroxyalkylierung von titanisierten 2-Alkenylsulfoximiden.

Schema 3 angedeutete Variante zur neutralen Aufarbeitung titanhaltiger Ansätze mit gesättigter Ammoniumcarbonatlösung ist für das Gelingen der Reaktion essentiell. Sie ist dem alternativen Verfahren mit Kaliumfluoridlösung^[12] überlegen und ist die Methode der Wahl für den Fall, daß aufgrund mangelnder

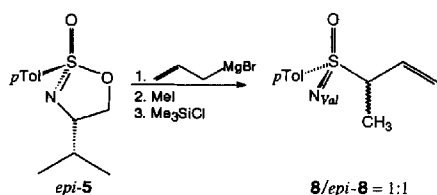
Tabelle 1. γ -Hydroxyalkylierungen von metallierten 2-Alkenylsulfoximiden.

Nr.	R ¹	R ²	ds [%][a]	[α] _D ²⁰ [b]	Ausb. [%]
6a	H	CH ₃	≥ 97	−125.9	51
6b	H	(CH ₃) ₂ CH	≥ 97	−163.9	68
6c	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	96	−130.1	54
6d	H	(<i>E</i>)-C ₃ H ₅	≥ 97	−99.1	44
6e	H	C ₆ H ₅	≥ 97	−73.7	66
6f	CH ₃	CH ₃	96	−123.7	74
6g	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	≥ 97	−158.7	72
6h	CH ₃	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	≥ 97	−155.5	78
6i	CH ₃	(<i>E</i>)-C ₃ H ₅	≥ 97	−142.6	72
6k	CH ₃	C ₆ H ₅	≥ 97	−93.0	82
7a	H	CH ₃	≥ 97	−1.9	81
7b	H	(CH ₃) ₂ CH	98	28.8	86
7c	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	98	29.1	71
7d	H	(<i>E</i>)-C ₃ H ₅	≥ 97	−20.2	74
7e	H	C ₆ H ₅	≥ 97	−48.9	75
7f	CH ₃	CH ₃	≥ 97	9.9	57
7g	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	≥ 97	49.9	50
7h	CH ₃	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	≥ 97	60.4	44
7i	CH ₃	(<i>E</i>)-C ₃ H ₅	96	20.1	55
7k	CH ₃	C ₆ H ₅	≥ 97	−21.7	50

[a] ¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bestimmt. In den Fällen, in denen kein weiteres Diastereomer detektiert werden konnte, wurde von einer Nachweishgrenze von 3% ausgegangen und die Diastereoselektivität *ds* mit ≥ 97% angegeben. [b] Nach Chromatographie an Kieselgel; ¹H-NMR-spektroskopisch einheitlich.

Produktstabilität nicht wie übliche sauer aufgearbeitet werden kann. Die relative und absolute Konfiguration der Aldehyddukte ist durch eine Kristallstrukturanalyse von **6k** gesichert^[13].

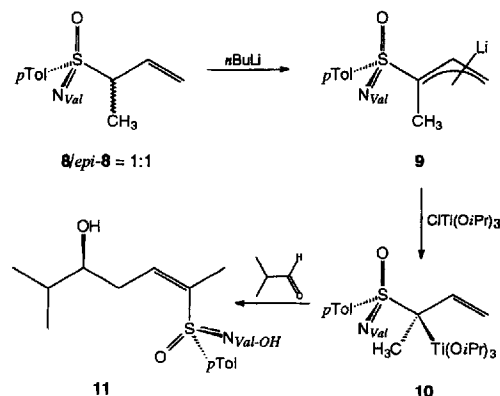
Zur Verifizierung unserer Arbeitshypothese, der die Konfiguration der Produkte bestimmende Schritt sei eine diastereoseitendifferenzierende Transmetallierung an einer konfigurativen labilen Organolithiumverbindung, wurden die epimeren 1-Methallylsulfoximide **8** und *epi*-**8** als 50:50-Epimerengemisch (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt) synthetisiert (Schema 4).



Schema 4. Allylierung und C-Methylierung von *epi*-**5**.

Bemerkenswerterweise gelingt die Öffnung und C-Methylierung des Sulfoximidats *epi*-**5** in einem Schritt. Die nach Deprotonierung des als Primärprodukt entstehenden Allylderivats generierte Lithiumverbindung reagiert ausschließlich an C1. *O*-methylierte Produkte konnten nicht nachgewiesen werden. Für den Fall, daß die aus **8** oder *epi*-**8** erzeugte Li-Verbindung konfigurativen labil ist, erwartet man einen stereokonvergenten Verlauf der γ -Hydroxyalkylierung, da nach der Deprotonierung das stereogene Zentrum an C1 erlischt und so aus beiden Epimeren das gleiche Anion gebildet wird (Schema 5).

Tatsächlich isoliert man am Ende der Reaktionssequenz das Produkt **11** erwartungsgemäß als einziges enantiomerenreines Diastereomer. Dieses Ergebnis ist über seine direkte Bedeutung für unsere Untersuchungen hinaus aufschlußreich, da quantitative Studien an metallierten sekundären Sulfonen (d.h. den Oxa-Analoga der Sulfoximide) deren konfigurativen Stabilität belegen^[9].



Schema 5. Stereokonvergente γ -Hydroxyalkylierung der Methallylsulfoximide **8**/*epi*-**8**.

Eine zweifelsfreie experimentelle Bestätigung unserer Arbeitshypothese bezüglich der konfigurativen Stabilität der titanierten Zwischenstufe steht noch aus. Wir gehen jedoch von einer konfigurativen stabilen Titanverbindung aus, da die beobachtete Substratunabhängigkeit der γ -Hydroxyalkylierung (siehe Tabelle 1) charakteristisch für einen 1,3-Chiralitätstransfer ist. Hier korreliert das Ausmaß der erzielten Stereokontrolle direkt mit der absoluten Konfiguration an C1. Läge konfigurativen Labilität vor, so müßte nach den experimentellen Befunden sowohl von den Sulfoximiden **1a** und **1b** als auch von deren S-Epimeren eine gleich hohe Induktion für alle gewählten Aldehyde ausgehen. Dies scheint kaum denkbar, da in diesem Fall (Substratkontrolle) ein Zusammenwirken der C- und S-Chiralitätszentren für das stereochemische Ergebnis der Reaktion bestimmend sein sollte und man daher die Existenz einer „matched“- und einer „mismatched“-Kombination dieser beiden stereogenen Elemente erwarten würde. Dies wiederum sollte für die eine Diastereomerenreihe eine höhere und für die andere eine niedrigere Induktion zu Folge haben, was jedoch nicht beobachtet wird.

Durch die in den Allylsulfoximiden **1** offenbar vereinigten, auf den ersten Blick inkompatiblen Eigenschaften – Acidifizierung α -ständiger Protonen durch einen Elektronenakzeptor und Stereokontrolle durch elektrophile Substitution an einem einheitlich konfigurierten, metallierten Kohlenstoffatom – gelangt man via 1,3-Chiralitätstransfer zu Homoallylkoholen mit acceptorsubstituierter Doppelbindung. Diese steht nun für eine Reihe von Folgereaktionen zur Verfügung, die sich zum einen aus ihrem Elektronenmangel (z.B. Diels-Alder-Reaktionen) und zum anderen aus der carbanionenstabilisierenden Wirkung der Sulfoximidgruppe ergeben (z.B. „Michael“-Additionen an C2).

Damit liegt mit den titanierten Sulfoximiden **3** ein asymmetrischer Allylüberträger vor, dessen Struktur Funktionalisierungen des Primärproduktes der Addition an Aldehyde ermöglicht, die bei Verwendung alternativer Allylüberträger^[14] nicht ohne weiteres durchführbar sind.

Zur Zeit sind wir bestrebt, mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Untersuchungen detaillierte Informationen über Struktur und Dynamik der metallierten Zwischenstufen zu erhalten^[15]. Im Vordergrund des Interesses steht dabei die zentrale Frage nach dem konfigurativen Verhalten der Organometallverbindungen, um den stereochemischen Verlauf der Reaktion auch ohne ein Modell des Übergangszustands deuten zu können. Erste Ergebnisse zur voraussetzungslosen, NMR-spektroskopischen Bestimmung von relativen Konfigurationen werden in einem der nächsten Hefte der *Angewandten Chemie* beschrieben werden.

Arbeitsvorschrift

Eine auf -78°C gekühlte Lösung von 0.267 g (0.755 mmol) *epi-1a* in 3 mL wasserfreiem THF wurde unter Schutzgas mit 1.1 Äquiv. $n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan) und nach 15 min mit 1.2 Äquiv. $\text{CITi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (1.0 mmol g^{-1} in Hexan) versetzt. Nach 5 min erwärmt man auf 0°C , rührt 55 min nach, kühlt anschließend wieder auf -78°C und tropft 2.0 Äquiv. 2-Methylpropanal zu. 15 min danach wird die Reaktionslösung unter kräftigem Rühren auf gesättigte wäßrige $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Lösung (20 mL) gegossen, nach weiteren 30 min mit Ether extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Man löst das Rohprodukt in 4 mL THF, tropft 1.2 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NF}$ (1.1 M in THF) bei 0°C zu, gießt nach 15 min auf 20 mL Eis und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 und Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Ethylacetat/Hexan) erhält man 0.229 g (0.648 mmol, 86%) **7b** als farbloses Öl.

Eingegangen am 6. September 1993 [Z 6343]

- [1] a) P. Beak, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 275–316; b) N. G. Rondan, K. N. Houk, P. Beak, W. J. Zajdel, J. Chandrasekhar, P. von R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4108–4110.
- [2] a) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1457–1458; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422–1424.
- [3] S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708–9710.
- [4] a) W. C. Still, A. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1927–1928; b) J. S. Sawyer, A. Kucerovy, T. L. Macdonald, G. J. McGarvey, *ibid.* **1988**, *110*, 842–853.
- [5] W. H. Pearson, A. C. Lindbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8546–8548.
- [6] a) K. Rein, M. Goicoechea-Pappas, T. V. Anklekar, G. C. Hart, G. A. Smith, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2211–2217; b) R. E. Gawley, G. C. Hart, L. J. Bartolotti, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 175–181.
- [7] a) R. W. Hoffmann, M. Bewersdorf, M. Krüger, W. Mikolajski, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1243–1252; b) R. W. Hoffmann, M. Bewersdorf, *ibid.* **1991**, *124*, 1259–1264.
- [8] a) D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1988**, *101*, 67–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 69–71; b) D. Hoppe, T. Krämer, *ibid.* **1986**, *98*, 171–173 bzw. **1986**, *25*, 160–162; c) O. Zschage, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657–5666; d) R. W. Hoffmann, T. Rühl, F. Chemla, T. Zahneisen, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 719–724.
- [9] Eine Ausnahme bilden die bei tiefen Temperaturen einige Zeit konfigurativen stabilen Lithiosulfone; a) H.-J. Gais, G. Hellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4439–4440 und insbesondere die Lithiotrifluormethylsulfone (Li-Trifluorone); b) H.-J. Gais, G. Hellmann, H. Günther, F. Lopez, H. J. Lindner, S. Braun, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1061–1063; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1025–1027; c) H.-J. Gais, G. Hellmann, H. J. Lindner, *ibid.* **1990**, *102*, 96–99 bzw. **1990**, *29*, 100.
- [10] M. Reggelin, H. Weinberger, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6959–6962.
- [11] a) C. Dijkgraaf, J. P. G. Rousseau, *Spectrochim. Acta Part A* **1968**, *24*, 1213; b) M. T. Reetz, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**.
- [12] D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in *Modern Synthetic Methods Vol. 3* (Hrsg.: R. Scheffold), Salle, Sauerländer, **1983**, S. 217–353.
- [13] a) Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-57981 angefordert werden; b) B. Berger, M. Bolte, *Acta Crystallogr. Sect. C*, eingereicht.
- [14] W. R. Roush in *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 2* (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 1–49.
- [15] Erste chemische und NMR-spektroskopische Befunde zum konfigurativen Verhalten von Lithiosulfoximiden finden sich in Lit. [9].

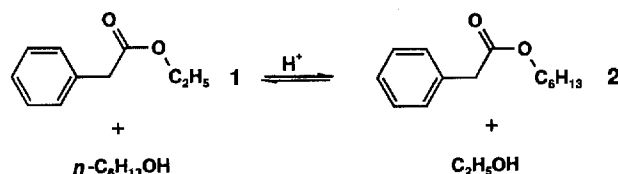
Selektive Katalyse mit Übergangszustands-Analoga-geprägtem Siliciumdioxid**

Jens Heilmann und Wilhelm F. Maier*

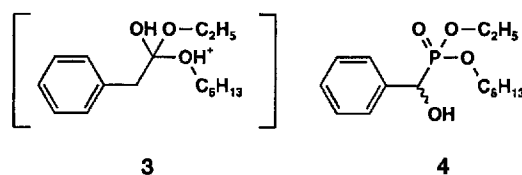
In vielen Eigenschaften (thermische, chemische und mechanische Stabilität, Aktivität, Raumzeitausbeute, Regenerierbarkeit, Langzeitstabilität, Anwendbarkeit) sind technisch bedeutende heterogene Katalysatoren den Biokatalysatoren überlegen. Unerreicht ist jedoch die Selektivität von Enzymen, die auf der sub-

stratspezifischen Hohlraumstruktur an der Bindungsstelle des Enzyms beruht. Die begrenzte Verfügbarkeit von Enzymen führte kürzlich zur Herstellung von Antikörpern, die Übergangszustands-Analoga von Reaktionen, für die keine natürlichen Enzyme bekannt sind, binden. Diese Antikörper zeigen eine enzymähnliche, hochselektive katalytische Wirkung^[1,2]. Der Hohlraum in Enzymen und Antikörpern ist zwar nicht starr, aber während der Wechselwirkung mit einem Substrat ist er komplementär zur Struktur des Übergangszustands (Schlüssel-Schloß-Prinzip). Substrat-selektionierende Hohlräume lassen sich auch in nichtbiologischen Systemen erzeugen, z.B. in organischen Polymeren, die dann zur selektiven chromatographischen Trennung^[3] und molekularen Erkennung eingesetzt werden können^[4]. Wunschziel für die heterogene Katalyse ist die Verknüpfung der besonderen katalytischen Eigenschaften: die hohe Aktivität und Stabilität der technischen Katalysatoren und die hohe Selektivität der Enzyme. Eine solche Kombination könnte erreicht werden, wenn es gelänge, einen zum Übergangszustand komplementären, starren Hohlraum in einer anorganischen Matrix zu fixieren.

Moriyama et al.^[5] berichteten 1988 erstmals über die Erzeugung selektiver Abdrücke von Übergangszustands-Analoga in der Oberfläche von Kieselgelen. Solche Katalysatoren wurden für die Butanolyse von Benzoesäureanhydrid eingesetzt und zeigten Substratinhibition und eine geringere Michaelis-Konstante k_m bei gleichzeitiger Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit relativ zu der der Reaktion mit abdruckfreiem Kontrollkatalysator. Auch Chemoselektivitäts- und Enantioselektivitätseffekte wurden bereits nachgewiesen^[6]. Wir berichten hier über die Herstellung katalytisch selektiver, amorpher Siliciumdioxid-katalysatoren nach einem modifizierten Sol-Gel-Verfahren^[7] mit Hilfe eines Übergangszustands-Analogons. Als zu katalysierende Reaktion diente die Umesterung von Phenylelessäurethylester **1** mit *n*-Hexanol zu Phenylelessäurehexylester **2**.



Die Umesterung von **1** verläuft nur säure- oder basenkatalysiert mit einer meßbaren Reaktionsgeschwindigkeit; der Übergangszustand **3** mit tetraedrisch umgebenem C-Atom kann für die säurekatalysierte Umesterung formuliert werden. Als Übergangszustands-Analogon wurde das Phosphonat **4** mit tetraedrisch umgebenem Phosphorzentrum synthetisiert, das mit einer Triethoxysiloxygruppe als Monomereinheit unter Bildung von **5** verknüpft wurde. Die Synthese von **4** ging von kommerziell



erhältlichen Diethylphosphit aus, das mit NaOH in das Mononatriumsalz umgewandelt wurde^[8]. Austausch des Na^+ - gegen das Tetrabutylammonium-Ion und Umsetzung mit *n*-Hexyldiäthylsilan analog der Methode von Kluba und Zwierzak^[9] lieferte das

[*] Prof. Dr. W. F. Maier, Dipl.-Chem. J. Heilmann
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser Wilhelm Platz 1, D-45466 Mülheim an der Ruhr
Telefax: Int. + 208/306-2987

[**] Wir danken H. Grondy für die Festkörper-NMR-Untersuchungen.