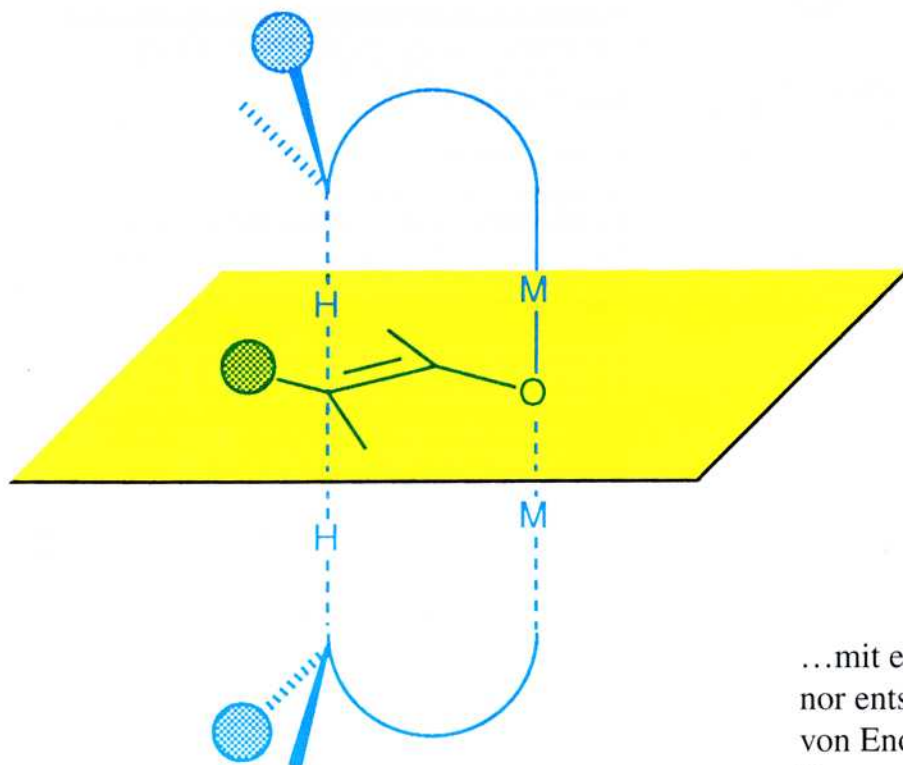
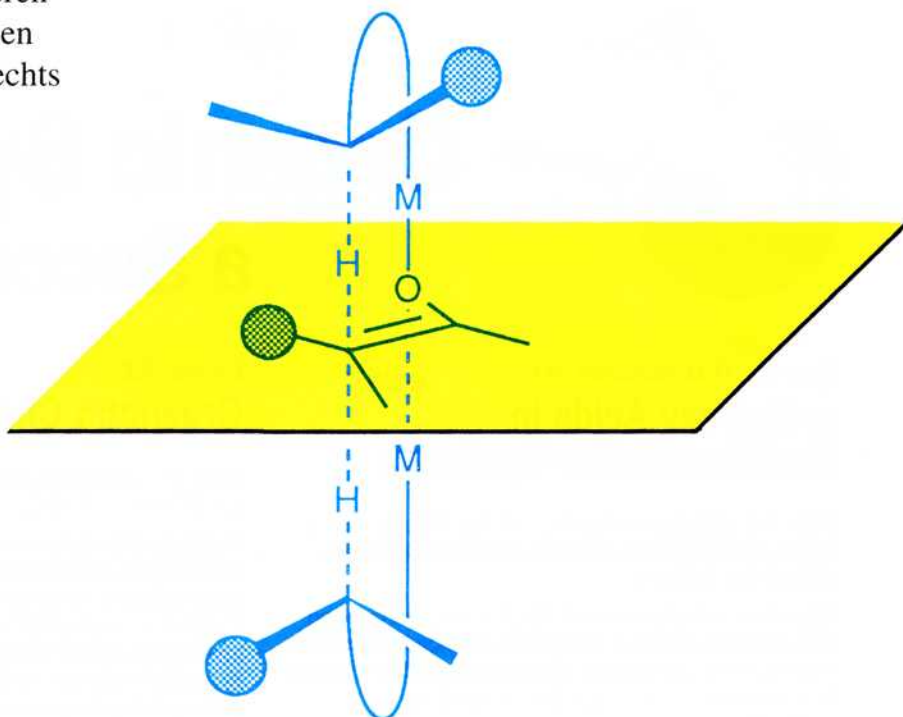


Jeweils zwei diastereomere Übergangszustände können bei der enantioselektiven „inneren“ Protonierung von prochiralen *Z*- und *E*-Enolaten (oben rechts bzw. unten links)...



...mit einem chiralen Protonendonator entstehen. Über die Bildung von Enolaten können so auch Racemate „deracemisiert“ werden. Der Kreis stellt den jeweils größten Substituenten dar.

Enantioselektive Protonierung von Enolaten und Enolen

Charles Fehr*

In memoriam Wolfgang Oppolzer

Enantioselektive Protonierung, eine bis vor kurzem im großen und ganzen übersehene Reaktion, hat sich in den letzten fünf Jahren zu einem Forschungsgebiet mit intensiven Aktivitäten entwickelt. Der erreichte Fortschritt ergänzt und erweitert jenen, der beim Verständnis von Enolatstrukturen und -reaktivitäten erzielt worden ist. Die konzeptionelle Ein-

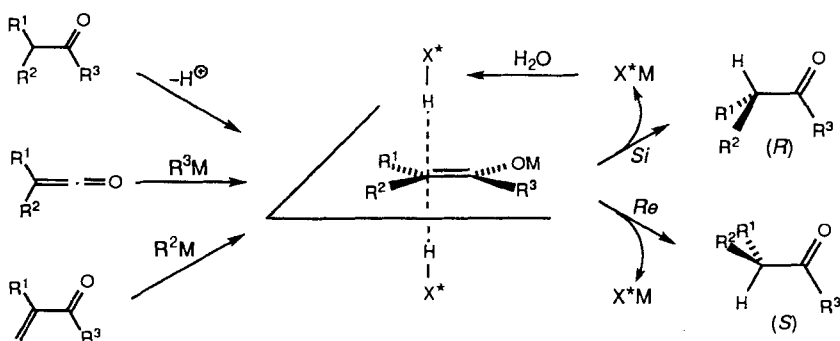
fachheit und Attraktivität enantioselektiver Protonierungen ergeben sich aus der Tatsache, daß der chirale Protonendonor durch eine extraktive Aufarbeitung in seiner ursprünglichen protonierten Form wiedergewonnen wird. Enantioselektive Protonierungen wurden zur Synthese von Aminosäuren, entzündungshemmenden Verbindungen

(2-Arylpropionsäuren) und auch von Duftstoffen wie dem auch industriell auf diesem Weg zugänglichen (*S*)- α -Damascon angewendet.

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Enole · Lithiumverbindungen · Protonierungen

1. Einführung

Das Konzept der enantioselektiven Protonierung ist äußerst einfach. Weil ein prochirales Enolat zwei enantiotopie Seiten aufweist, wird eine Protonenübertragung von einem chiralen, nichtracemischen Protonendonor entweder von der Ober- oder von der Unterseite kinetisch begünstigt sein, was zur Bildung einer mit dem (*S*)- oder (*R*)-Enantiomer angereicherten Carbonylverbindung führt (Schema 1)^[1].



Schema 1. Enolatbildung und enantioselektive Protonierung.

Die Bedeutung von Enolaten als synthetischen Zwischenstufen, die seit einiger Zeit erzielten Fortschritte bei der regio- und stereoselektiven Bildung von Enolaten mit unterschiedlichen Gegenionen und das zunehmende Wissen um ihre Struktur und Reaktivität^[2] machen ihre Protonierung zu einer attraktiven

Methode, um enantiomerenreine Carbonylverbindungen zu erhalten. Tatsächlich wird das Enolat, das entweder aus der entsprechenden Carbonylverbindung durch Deprotonierung oder direkt durch eine Syntheseoperation wie eine nucleophile Addition an ein Keten^[3] oder ein Enon^[4] erhalten wird, mit dem chiralen Protonendonor „abgefangen“ und liefert die chiral angereicherte Carbonylverbindung. Das chirale Reagens wird durch Wasserzugabe reprotoniert und durch einfache Extraktion zurückgewonnen!

Enantioselektive Protonierungen sind auch mit Enolen möglich. In diesem Fall ($M = H$; Schema 1) wird das chirale Reagens (X^*H oder $X^{*\ominus}$) nicht verbraucht. Daher benötigen derartige Tautomerisierungen im Prinzip nur katalytische Mengen an chiralem Reagens. Eine weitere mögliche Variante besteht in der Protonierung eines Komplexes aus dem Enolat und einem chiralen Liganden mit einem achiralen Protonendonor^[5]. Diese drei Reaktionstypen sind miteinander eng verwandt, und wegen der möglichen reversiblen Protonenaustauschreaktionen zwischen den Reaktionspartnern ist es oftmals schwer, unzweifelhaft zwischen ihnen zu unterscheiden.

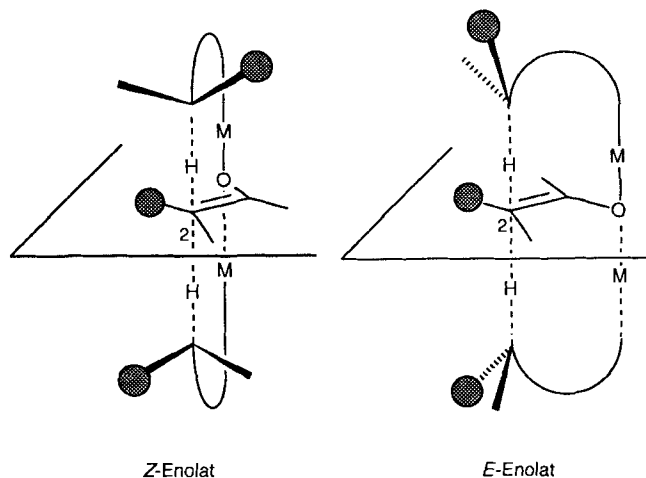
2. Was hat Chemiker davon abgehalten, enantioselektive Protonierungen zu untersuchen?

Trotz des möglichen synthetischen Nutzens von enantioselektiven Protonierungen wurde diesem Gebiet bis vor kurzem keine

[*] Dr. C. Fehr
Firmenich SA, Corporate Research Division
Postfach 239, CH-1211 Genf 8 (Schweiz)
Telefax: Int. +22/780-3436

große Aufmerksamkeit gewidmet^[6]. Wahrscheinlich führten folgende Ursachen dazu:

- Protonenaustauschreaktionen zwischen elektronegativen Atomen werden zu den schnellsten, oft diffusionskontrollierten Reaktionen gerechnet^[7], so daß die Differenzierung zweier diastereomerer Übergangszustände erschwert wird. Aus diesem Grund sollte das chirale Agens lediglich schwach acide sein. Außerdem führt die O-Protonierung von Enolaten reversibel zur Bildung von Enolen, die sich unabhängig von einer Enantioseitendifferenzierung in ein Keton umwandeln oder als unerwünschte Protonenquelle für eine C-Protonierung wirken können. Durch Verwendung eines Überschusses an Protonendonator und durch Reaktionsbedingungen, die eine vollständige C-Protonierung fördern (z. B. passender Temperaturbereich), können diese Klippen umschifft werden.
- Enantioselektive Protonierungsreaktionen sind kinetisch kontrolliert. Unter thermodynamischer Kontrolle werden racemische Produkte erhalten. Um eine gleichzeitige oder anschließende Racemisierung im polar-protischen Medium zu verhindern, ist die Wahl eines Protonendonors mit passender Acidität essentiell, und kurze Reaktionsdauern erhöhen die Erfolgsaussichten. Dies trifft aber offensichtlich nicht auf sperrige Systeme zu, in denen eine Racemisierung schwer ist. Die Umsetzung des Reaktionsansatzes mit Me_3SiCl vor der Hydrolyse ist zur Verfolgung des Reaktionsverlaufs oft empfehlenswert (siehe Abschnitte 3 und 4).
- E- und Z-Enolate weisen unterschiedliche Enantioseitenselektivitäten auf, da die beiden diastereomeren Übergangszustände der Protonierung des E-Enolats sich von denen beim Z-Enolat unterscheiden. Dies wird schematisch durch ein Chelatmodell dargestellt (Schema 2), in dem sowohl das O-Atom als auch das C(2)-Atom des Enolats im Übergangszustand beteiligt sind. Daher sind alle vier möglichen Übergangszustände diastereomer, wie durch die relative Positionierung der Substituenten angedeutet wird. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Menge desjenigen Enolatisomers, das zu einer verminderten oder sogar umgekehrten asymmetrischen Induktion führt, gering zu halten.
- Die Annäherung des „Protons“ bei der C-Protonierung findet bevorzugt vertikal zur vom Enolat- π -System aufgespannten Ebene statt, mit einer colinearen Anordnung zwischen Donoratom, Proton und Acceptoratom (Schema 1). Präzisere Angaben bezüglich der Übergangszustände fehlen aber noch. Wie in Abschnitt 3 angeführt wird, beeinflussen auch Solvation, Aggregation und Komplexierung oft drastisch



Schema 2. Zwei diastereomere Enolate – vier diastereomere Übergangszustände. Der graue Kreis stellt den jeweils größten Substituenten dar.

das Ergebnis der Reaktion. Effiziente Protonendonoren oder chirale Liganden weisen generell elektronenreiche Gruppen auf, die zur Chelatisierung befähigt sind (siehe Abschnitt 3.2).

- Über das erste synthetisch brauchbare Beispiel für eine Enolatprotonierung, die mit einem maximalen Enantiomerenüberschuß von 70 % stattfand, wurde 1978 von Duhamel und Plaquevent berichtet^[8]. Vor dieser Studie hatten nur einzelne, verstreute Publikationen auf sehr schwache Induktionen hingewiesen^[9]. Diese Frühphase ist 1984 eingehend in einer Übersicht von Duhamel et al.^[6a] abgehandelt worden.

In den vergangenen Jahren konzentrierten sich intensive Forschungsbemühungen auf die generelle Anwendungsbreite, die hochenantioselektive Protonierungen eröffnen. Wegen der großen Strukturdiversität der untersuchten chiralen Agentien erschien es ratsam, den folgenden Abschnitt – nach einer Vorstellung von Duhamels Arbeiten – nach Substanzklassen zu untergliedern.

3. Enantioselektive Protonierung von Enolaten

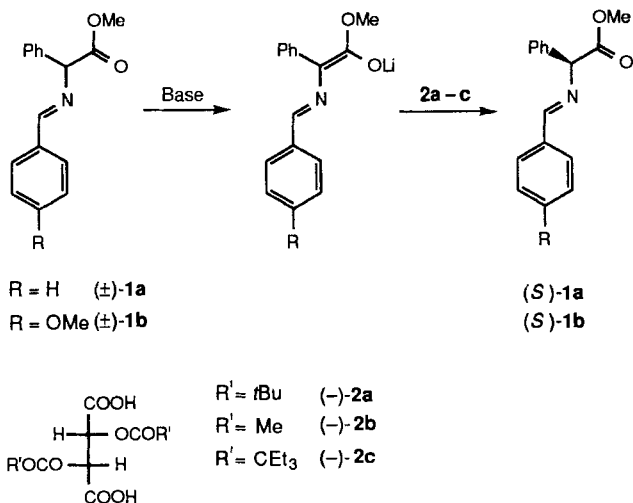
3.1. Die Pionierarbeiten der Duhamel-Gruppe

Die erste tiefgreifende Untersuchung der „Deracemisierung“ von Aminosäuren durch enantioselektive Protonierung der entsprechenden Anionen wurde von Duhamel und Plaquevent durchgeführt^[8], die die kommerziell erhältliche (R,R)-Di-O,O'-



Charles Fehr, geboren 1946 in Zürich, studierte Chemie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich. 1970 bis 1974 fertigte er seine Dissertation in der Gruppe von Prof. Albert Eschenmoser unter der Leitung von Dr. Theodor Petrzilka an. 1974 bis 1977 war er Postdoktorand an der Universität Genf bei Prof. Wolfgang Oppolzer und an der Johns Hopkins Universität, Baltimore, bei Prof. Gary H. Posner. Seit 1978 ist er bei Firmenich SA, Corporate Research Division, tätig und erhielt 1990 den Ruzicka-Preis.

pivaloylweinsäure (–)-**2a** als chirales Reagens der Wahl vorschlugen. So erhält man durch Deprotonierung von racemischem *N*-Benzylidenphenylglycinsäuremethylester (±)-**1a** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und Protonierung des entstandenen Enolats mit einem Überschuß (–)-**2a** (*S*)-**1a** mit 50 % *ee* (Schema 3; Tabelle 1, Nr. 1).



Schema 3. Deracemisierung von Aminosäuren.

Die Größe der Acylgruppe der chiralen Säure ist von entscheidender Bedeutung: So unterbindet ein Ersatz der *tert*-Butylgruppen durch Methyl- oder Triethylmethylgruppen die Enantioselektivität des chiralen Reagens fast vollständig (Tabelle 1, Nr. 2 und 3). Die Untersuchung unterschiedlichster Aldiminooester ergab Selektivitäten von 24–70 % *ee*^[8, 10, 11]. Aldiminogruppen mit Donorsubstituenten unterstützen die Reaktion; ein Absenken der Temperatur erhöht sowohl die Ausbeute als auch die Enantioselektivität (Nr. 4 und 5).

Tabelle 1. Deracemisierung von Aminosäuren.

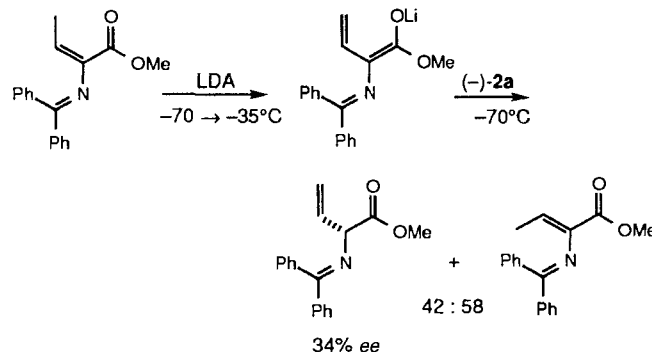
Nr.	Substrat	Base	<i>T</i> [°C]	H-Donor	Produkt	<i>ee</i> [%]	Ausb. [%]
1	(±)- 1a	LDA	–70	(–)- 2a	(<i>S</i>)- 1a	50	85
2	(±)- 1a	LDA	–70	(–)- 2b	(<i>S</i>)- 1a	3	
3	(±)- 1a	LDA	–70	(–)- 2c	(<i>S</i>)- 1a	5	
4	(±)- 1b	LDA	–70	(–)- 2a	(<i>S</i>)- 1b	57	70
5	(±)- 1b	LDA	–105	(–)- 2a	(<i>S</i>)- 1b	70	95
6	(±)- 1a	LiNEt ₂	–70	(–)- 2a	(<i>S</i>)- 1a	28	
7	(±)- 1a	LTMP [a]	–70	(–)- 2a	(<i>S</i>)- 1a	22	
8	(±)- 1a	[b]	–70	(–)- 2a	(<i>S</i>)- 1a	70	
9	(±)- 1a	[b]	–70	(+)- 2a	(<i>R</i>)- 1a	5	
10	(±)- 1a	[b]	–70	(±)- 2a	(<i>S</i>)- 1a	39	
11	(±)- 1a	[b]	–70	<i>meso</i> - 2a	(<i>S</i>)- 1a	24	

[a] LTMP = Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid. [b] (*R*)-LiN(Et)CH(Me)Ph.

Die französische Arbeitsgruppe erkannte auch die wesentliche Rolle, die das sekundäre Amin, das bei der Metallierung frei wird, bei der Protonenübertragung spielt. Während man mit LDA/(–)-**2a** noch 50 % *ee* erzielt (Nr. 1), erreicht man nach Deprotonierung mit LiNEt₂ oder Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LTMP) nur eine wesentlich geringere Induktion (Nr. 6 und 7). Es ist daher nicht weiter verwunderlich, daß die

Kombination aus (–)-**2a** und einem chiralen Amin zu erheblich verbesserten *ee*-Werten von 70 % führt (Nr. 8). In Einklang mit diesem Beispiel einer doppelten Stereodifferenzierung führt eine Fehlpaarung (Nr. 9) zu einem nahezu racemischen Produkt, und durch eine Protonierung mit racemischem (±)-**2a** (Nr. 10) oder achiralem *meso*-**2a** (Nr. 11) erreicht man ebenso eine signifikante Induktion^[10, 12]. Die gleichen Resultate werden nach Deprotonierung des Esters mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (LHMDS) und anschließendem Zusatz eines entsprechendenamins erhalten^[13]. Anscheinend bildet das Disilazan keinen stabilen Komplex mit dem Enolat und nimmt daher nicht aktiv an der Protonierung teil^[14, 15]. Bislang ist noch nicht geklärt, ob die Bedeutung der Aminliganden ausschließlich auf die Bildung eines Enolat-Amin-Komplexes^[16] zurückzuführen ist, oder ob ein in situ gebildetes Ammoniumtartrat als Protonenüberträger fungiert.

Die Deracemisierung einer Vielzahl von α-Aminosäuren mit (–)-**2a** als chiralem Protonendonator lieferte zuverlässig die (*S*)-Ester als Vorzugsenantiomere (34–70 % *ee*)^[11]. Ein Modell basierend auf minimalen sterischen Wechselwirkungen zwischen (–)-**2a** und dem Enolat-Amin-Komplex wurde vorgeschlagen^[10]. Die in Schema 4 gezeigte Sequenz aus Dekonjugation und Protonierung lieferte allerdings den (*R*)-Vinylglycinester (34 % *ee*)^[11, 17]. Diese Umkehr der chiralen Induktion kann mit einer geänderten Konfiguration des Esterenolats gedeutet werden.



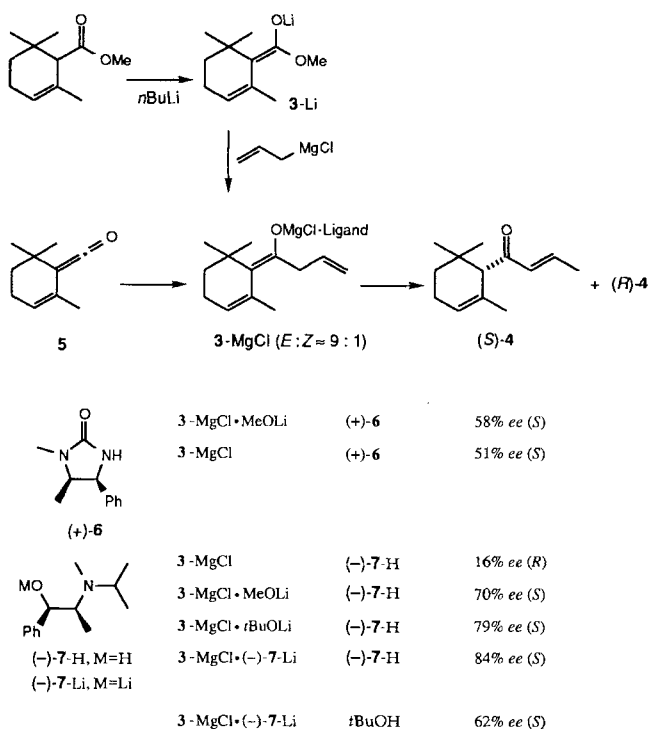
Schema 4. Bildung eines Vinylglycinesters durch Dekonjugation und enantioselektive Protonierung.

Schließlich wurde (*R,R*)-Di-*O,O'*-pivaloylweinsäure (–)-**2a** auch erfolgreich bei der Synthese von (*S*)-Benzoin mit 80 % *ee* eingesetzt (siehe Abschnitt 5)^[18].

3.2. Protonierung offenkettiger Ketonenolate

In unserem Labor wurde die enantioselektive Protonierung von offenkettigen Enolaten entwickelt, und sie wurde bereits auf die Synthese von Duftstoffen mit hoher Enantiomerenreinheit angewendet^[19] (z. B. von (*S*)-Damascon (*S*)-**4**, Schema 5^[20, 21]). Im Unterschied zu den oben diskutierten amino- oder hydroxysubstituierten Enolaten fehlt dem Ketonenolat 3-MgCl jede interne Chelatisierungsmöglichkeit. Daher konnte erwartet werden, daß seine stereokontrollierte Bildung und auch dessen Protonierung mehr Schwierigkeiten bereiten würden.

Unsere Suche nach einem effizienten chiralen Protonierungsmittel wurde von folgenden Überlegungen geleitet^[6b, 20]: Idealerweise sollte das chirale Reagens lediglich schwach acide sein, um besser zwischen möglichen Übergangszuständen zu unterscheiden. Es sollte außerdem elektronenreiche, koordinations- oder chelatisierungsfähige Gruppen enthalten, die die konformative Beweglichkeit im Übergangszustand einschränken. Optimal wäre es, wenn das übertragene Proton in der Nähe des stereogenen Zentrums, d. h. in der „chiralen Umgebung“ lokalisiert wäre. Schließlich sollte es, um synthetisch nutzbar zu sein, in beiden enantiomeren Formen einfach zugänglich und leicht regenerierbar sein. Diese Kriterien werden von den Ephedrinderivaten (+)-**6** und (–)-**6** sowie (+)-**7-H** und (–)-**7-H** erfüllt (Schema 5). Das Imidazolidinon **6** weist eine NH-Funktion als



Schema 5. Bildung eines Ketonenolats durch C-C-Bindungsknüpfung und enantio-selektive Protonierung eines Mg-Enolats mit sowie ohne Li-Alkoxid-Liganden. Als Protonendonoren wurde (+)-**6**, (–)-**7-H** und *t*BuOH verwendet.

Teil eines rigiden cyclischen Systems auf, und **7-H** (oder das entsprechende Alkoxid **7-Li**) kann durch Chelatisierung eine fixierte Konformation einnehmen. Es sei darauf hingewiesen, daß (+)-**6** und (–)-**6** kommerziell und die beiden Enantiomere von **7-H** leicht durch Umsetzung von Ephedrin mit Aceton unter Bedingungen der katalytischen Hydrierung erhältlich sind^[22].

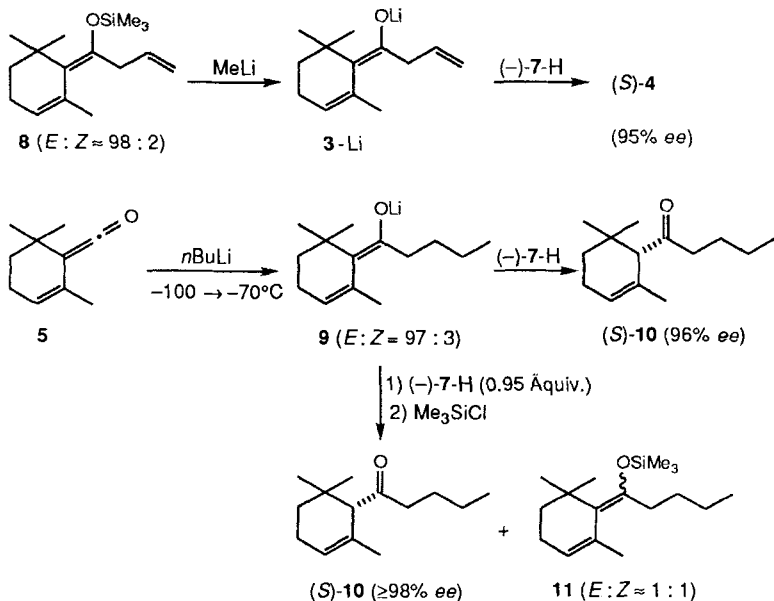
Das zur Synthese von (*S*)- α -Damascon (*S*)-**4**^[20, 21] benötigte Enolat kann wegen der bevorzugt in der Seitenkette eintretenden Deprotonierung nicht auf diese Weise generiert werden. Allerdings ist das Enolat **3-MgCl** direkt in Form eines 9:1-*E/Z*-Gemischs durch die C-C-Bindungsknüpfung durch eine Grignard-Reaktion des Esterenolats^[23, 24] oder des Ketens **5** zugänglich^[25] (Schema 5). Dabei muß allerdings bedacht werden, daß bei der Umsetzung des Esterenolats in metallorganischen Reaktionen auch jeweils ein Äquivalent Lithiumalkoxid freigesetzt wird, das den anschließenden Protonierungsschritt wesent-

lich beeinflussen kann. Die Addition an Ketene findet generell von der sterisch weniger abgeschirmten Seite statt, so daß mit guter Selektivität das Enolat erhalten wird, dessen Sauerstoffatom zum größeren Substituenten orientiert ist^[31]. Sofern die erforderlichen Ketene gut zugänglich und stabil sind, sind sie die besten Vorstufen für alkoxidfrie Enolate, die anschließend komplexiert werden können.

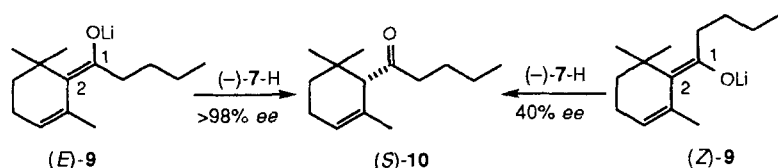
Die an den Enolaten **3-MgCl** und **3-MgCl·MeOLi** durchgeführten Protonierungen ergaben, daß eine Änderung der Ligandensphäre des Enolats nur einen geringen Einfluß auf die Protonenübertragung vom Harnstoff (+)-**6** hatte, die mit Enantio-seitendifferenzierungen zwischen 50 und 60% *ee* ablief. Ein Modell des Übergangszustandes, in dem die Carbonylgruppe von (+)-**6** das Enolat komplexiert, wurde zur Erklärung der erhaltenen absoluten Konfigurationen vorgeschlagen^[6b]. Demgegenüber reagiert die Protonierung mit (–)-*N*-Isopropylephedrin (–)-**7-H** sehr empfindlich auf die Art des Enolats: Während mit dem alkoxidfrie Enolat als Hauptenantiomer (*R*)- α -Damascon erhalten wurde (16% *ee*), lieferte das LiOMe-komplexierte Mg-Enolat (aus dem Methylester oder aus dem Keten) (*S*)-**4** mit 70% *ee*^[26]. LiO*t*Bu erwies sich als überlegener Ligand (79% *ee*), und die besten Ergebnisse (84% *ee*) wurden mit dem chiralen Li-Alkoxid (–)-**7-Li** erhalten^[27]. Wenn die Bildung eines chiralen Komplexes zwischen dem Mg-Enolat und einem Li-Alkoxid aber eine Voraussetzung für eine hohe Enantio-selektivität ist^[28], dann sollte die Protonierung eines chiralen Komplexes mit einer achiralen Protonenquelle ebenso noch zu einer chiralen Induktion führen. Tatsächlich wird bei der Protonierung des gleichen chiralen Enolatkomplexes mit *t*BuOH (*S*)-**4** mit 62% *ee* erhalten. Im Hinblick auf die Komplexität der beschriebenen Reaktion (siehe Abschnitt 8) und auf die fehlende Kenntnis über die Struktur der beteiligten Komplexe halten wir allerdings die Diskussion eines Übergangszustandsmodells für verfrüht.

Bei weiteren Untersuchungen stellten wir fest, daß die Protonierung des ligandenfreien, *E*-angereicherten Enolats **3-Li** (*E:Z* \geq 98:2)^[29] mit (–)-**7-H** (*S*)-**4** mit exzellenter Enantio-selektivität (95% *ee*) lieferte^[30] (Schema 6). Entsprechend liefert die Protonierung des nach Umsetzung des Ketens **5** mit *n*BuLi erhaltenen *E*-reichen Enolats **9** (*E:Z* = 97:3) das Keton (*S*)-**10** mit 96% *ee*. Erstmalig wurde hier ein deutlicher Unterschied der Protonierungsgeschwindigkeiten von *E*- und *Z*-Enolat festgestellt und zur weiteren Erhöhung der Enantio-selektivität genutzt. So wurde durch Reaktion des Enolats **9** (*E:Z* = 97:3) mit 0.95 Äquivalenten (–)-**7-H**, gefolgt durch ein Abfangen des nichtumgesetzten Enolats als Silylenolether (*E:Z* \approx 1:1) das Keton **10** mit einem Enantiomerenverhältnis von $>$ 99:1 erhalten^[31]. Kürzlich glückte uns die Synthese des *Z*-Enolats (*Z*)-**9**, dessen Protonierung mit der gleichen Stereopräferenz, aber deutlich schlechterer Enantio-seitendifferenzierung von lediglich 40% *ee* ablauft^[32] (Schema 7). Dieser Befund unterstreicht überzeugend die Aussage aus Abschnitt 2 (Schema 2): Bei der Betrachtung des Übergangszustandes muß die globale Enolatstruktur, mithin also die Anordnung aller vier Substituenten der Enolatdoppelbindung, berücksichtigt werden^[33].

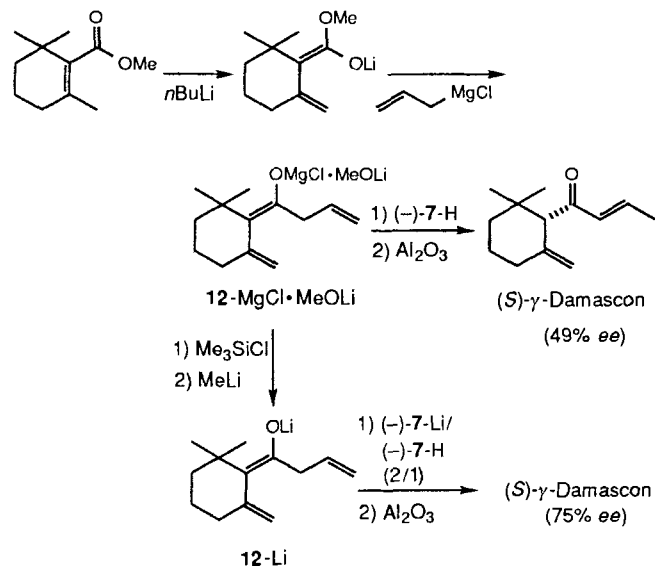
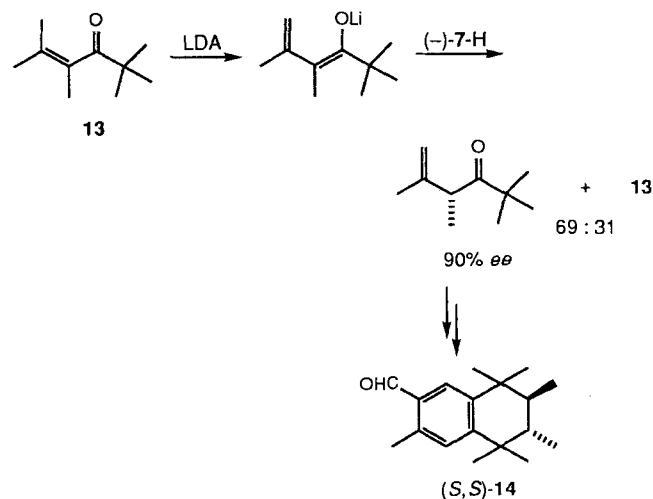
Eine enantio-selektive Protonierung wurde auch im Schlüsselschritt der Synthese von (*S*)- γ -Damascon eingesetzt (Schema 8). Die Syntheseroute für racemisches γ -Damascon verläuft über das prochirale *E*-Enolat **12-MgCl·MeOLi**^[34]. Dessen Protonie-



Schema 6. Enantioselective Protonierung von Li-Enolaten.



Schema 7. Abhängigkeit der Enantioselektionsdiskriminierung von der Enolatkonfiguration.

Schema 8. Synthese von (*S*)- γ -Damascon durch enantioselective Protonierung.

Schema 9. Synthese eines Moschus-Duftstoffs durch enantioselective Protonierung.

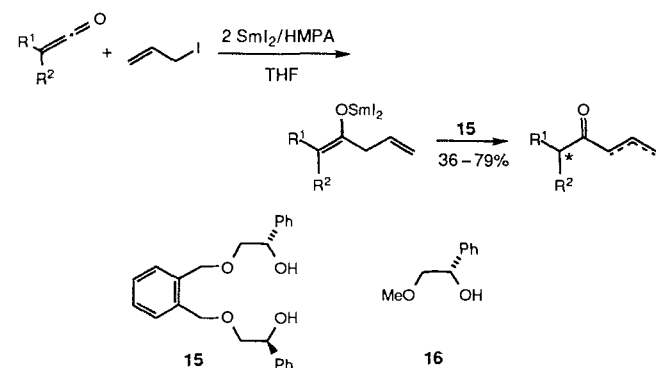
nung mit (*-*)-7-H und eine anschließende Aluminiumoxid-katalysierte Doppelbindungsisomerisierung lieferten (*S*)- γ -Damascon mit einem Enantiomerenverhältnis von 3:1. Interessanterweise wird das Li-Enolat **12-Li** durch Zugabe zu (*-*)-7-H zu Beginn der Umsetzung mit geringer Enantioselectivität protoniert (ca. 35% *ee* nach Zugabe von 50%) und mit höherer Selektivität gegen Ende der Zugabe (Endwert 49% *ee*). Die Bildung des chiralen Li-Alkoxids während der Umsetzung er-

höht also offensichtlich die Selektivität. Der beste *ee*-Wert von 75% wird durch Zugabe des Li-Enolats zu einer 2:1-Mischung aus (*-*)-7-Li und (*-*)-7-H erhalten^[35]. Wie komplex diese Reaktion ist, zeigt sich auch an dem nichtlinearen Zusammenhang zwischen den Enantiomerenreinheiten des chiralen Reagens und des Produkts (100% *ee* (Reagens) \rightarrow 70% *ee* (Produkt); 50% *ee* (Reagens) \rightarrow 50% *ee* (Produkt)).

Enantioselective Protonierung mit (*-*)-7-H oder seinem Enantiomer sind nicht auf Damascon-ähnliche Enolate beschränkt. In der vor kurzem durchgeführten Synthese des bedeutenderen Enantiomers eines wichtigen Tetralinmoschus-Geruchstoffs ((\pm)-**14**)^[36] wurde der benötigte chirale Baustein mit 90% *ee* durch die chelatkontrollierte Deprotonierung des Enons **13** und die enantioselective Protonierung des *Z*-Enolats hergestellt (Schema 9)^[37].

Takeuchi und Mitarbeiter zeigten, daß die SmI₂-vermittelte Allylierung von Ketenen mit Allyliodid und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) in THF^[38], die vermutlich über ein Allylsamariumintermediat verläuft, diastereoselektiv Sm-Enolate liefert, die anschließend enantioselectiv protoniert werden können^[39]. Als effizientester chiraler Protonendonator stellte sich das C₂-symmetrische Diol **15** heraus, während mit dem Methoxyalkohol **16** etwas schlechtere Ergebnisse erhalten wurden (Tabelle 2). Beide Reagentien werden aus (*S*)-Mandelsäure hergestellt.

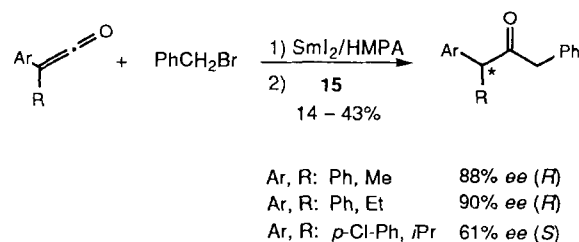
Tabelle 2. Enantioselektive Protonierung von Sm-Enolaten.



Nr.	R ¹	R ²	de [%]	ee [%]
1	Ph	Et	85 (Z)	84 (75 [a]) (R)
2	Ph	Me	92 (Z)	91 (R)
3	PhCMe ₂	Me	> 98 (Z)	97 (R)
4	nBuCMe ₂	Me	> 98 (Z)	91 (R)
5	p-ClC ₆ H ₄	iPr	75 (E)	85 (S)
6	PhCH ₂	Et	29 (E)	29 (S)
7	PhCH ₂	iPr	72 (Z) [b]	68 (R) [b]
8	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	Me	64 (E)	62 (R)
9			> 98 (Z)	48 (R)

[a] Mit **16** als Protonendonator. [b] Die in Lit. [39 b] getroffenen Zuordnungen (*E*) und (*S*) sind (nach den IUPAC-Prioritätsregeln) wahrscheinlich falsch.

vität stattfinden würde. Wäre dies der Fall, so wären für die chirale Erkennung lediglich die I₂SmO- und die Allylsubstituenten und nicht R¹ und R² entscheidend^[33]. Solange die Autoren diese Hypothese allerdings nicht durch unabhängige Protonierungsexperimente mit den *E*- und den *Z*-Enolaten untermauern, scheint eine andere Erklärung wahrscheinlicher. Denn eine hochselektive Enolatbildung könnte auch durch die unterschiedlichen Substituenten R¹ und R² stark sterisch (und elektronisch) kontrolliert werden, die auch zu einer besseren Enantioselektendifferenzierung im Protonierungsschritt führen können^[40]. Die gleiche Methode wurde auch zur Benzylierung/Protonierung herangezogen, wodurch Benzylketone in geringerer Ausbeute, aber mit befriedigender Enantioselektivität erhalten wurden (Schema 10)^[39a].



Schema 10. Benzylketone durch enantioselektive Protonierung von Sm-Enolaten.

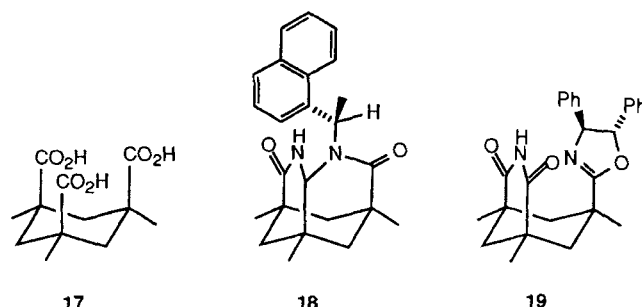
Das vierzählige Reagens von Takeuchi ist sehr vielversprechend und reagiert sehr effizient mit den sehr unterschiedlichen Enolaten. Diese Ketonsynthese allerdings scheint auf Allyl- und Benzylverbindungen beschränkt zu sein, die Umsetzung benötigt zwei Äquivalente SmI₂, und ihr Erfolg hängt wesentlich

vom korrekten Verhältnis zwischen dem chiralen Reagens und SmI₂ sowie HMPA ab. Die gleiche Gruppe berichtete schließlich auch über die Synthese von (*R*)-Benzoin (91% ee) durch Protonierung des entsprechenden Sm-Endiolats mit Chinidin^[41].

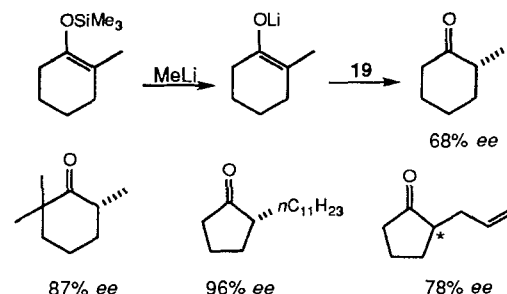
Vermutlich werden diese Protonierungen durch die Komplexbildung des vierzähligen Diols **15** mit den hoch oxophilen und koordinativ ungesättigten Sm-Enolaten gesteuert.

3.3. Protonierung von Enolaten cyclischer Ketone

Ausgehend von den Randbedingungen, die zum Design des Harnstoffs **6** oder des Aminoalkohols **7-H** als chiralen Protonendonoren führten, stellten Rebek et al. das chirale Lactam **18** ausgehend von der Kemp-Trisäure **17** (Abschnitt 3.5) her^[42]. In ähnlicher Weise entwickelten Yamamoto et al. das chirale Imid-2-oxazolin **19** als Protonenquelle^[43]. Dieses und sein Enantio-



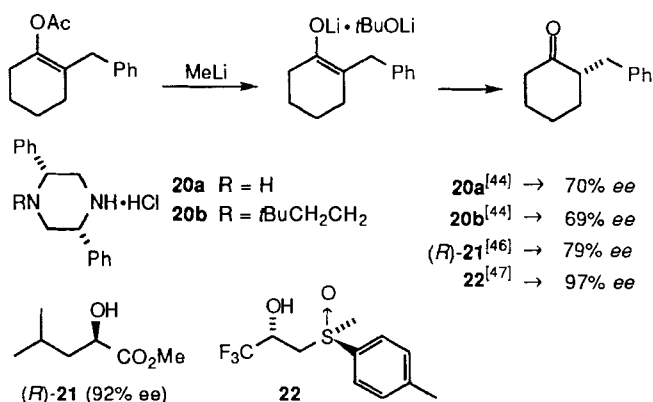
mer kann aus **17** und (1*R*,2*S*)-2-Amino-1,2-diphenylethanol bzw. seinem Enantiomer in vier effizienten Stufen erhalten werden. Mit dem Imid **19** wurden einfache, cyclische Enolate (Schema 11) mit hoher Enantioselektivität protoniert.



Schema 11. Cycloalkanone durch enantioselektive Protonierung mit **19**.

Die Tieftemperaturprotonierung (≤ -78 °C) eines strukturverwandten cyclischen Enolats, das aus dem entsprechenden Enolacetat (neben LiO*t*Bu!) mit MeLi gebildet wurde, wurde von drei japanischen Arbeitsgruppen untersucht (Schema 12).

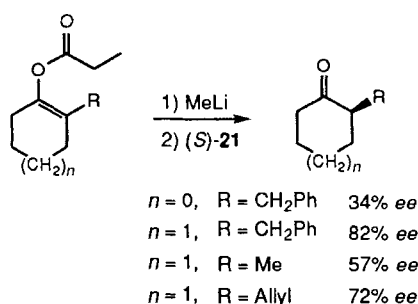
Fuji et al.^[44] verwendeten Salze chiraler Piperazine als Protonendonoren. (*S*)-2-Benzylcyclohexanon wurde mit **20 a** in Et₂O/CH₂Cl₂ bei -90 °C mit einem maximalen Enantiomerenüberschuß von 70% erhalten. Der Ersatz eines Aminprotons durch eine Alkylgruppe (z. B. wie in **20 b**) führte immer noch zu signifikanten chiralen Induktionen (32–69% ee), dialkylierte Piperazine waren dagegen vollkommen wirkungslos. Die Enantiosele-



Schema 12. (S)-2-Benzylcyclohexanon durch enantioselektive Protonierung mit **20a**, **20b**, (R)-**21** oder **22** als Protonendonor.

tendifferenzierung war stark abhängig von der Art des Ammoniumsalzes, vom Lösungsmittel und von der Temperatur. Unklar ist, warum die Protonierungen mit lediglich 0.6 Äquivalenten Ammoniumsalz durchgeführt wurden^[45].

Matsumoto und Ohta^[46] fanden heraus, daß für das gleiche Substrat erstaunlich hohe Enantioselektivitäten erreicht wurden, wenn das Enolat bei -100°C mit einem Überschuß eines α -Hydroxyesters, idealerweise (R)-**21**, protoniert wurde. Der enantiomere Hydroxyester (S)-**21** mit höherer Enantiomerenreinheit (96% ee) wurde in ähnlichen Substraten verwendet (Schema 13).

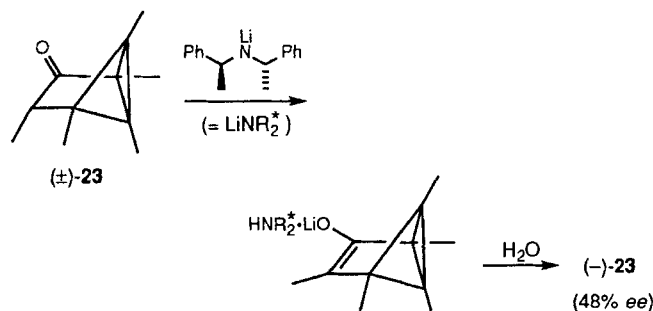


Schema 13. Cycloalkanone durch enantioselektive Protonierung mit (S)-**21** als Protonendonor.

Kürzlich erst berichteten Kosugi et al.^[47], daß der 2-Sulfinylalkohol **22** ein wirksames chirales Protonierungsmittel ist. Sehr wahrscheinlich ist die exzellente Enantioselektivität auf die Fähigkeit des Hydroxysulfoxids zurückzuführen, das Lithiumenolat zu koordinieren. Möglicherweise spielen auch noch elektronische Effekte eine Rolle.

3.4. Protonierung von Komplexen aus chiralen Aminen und Enolaten

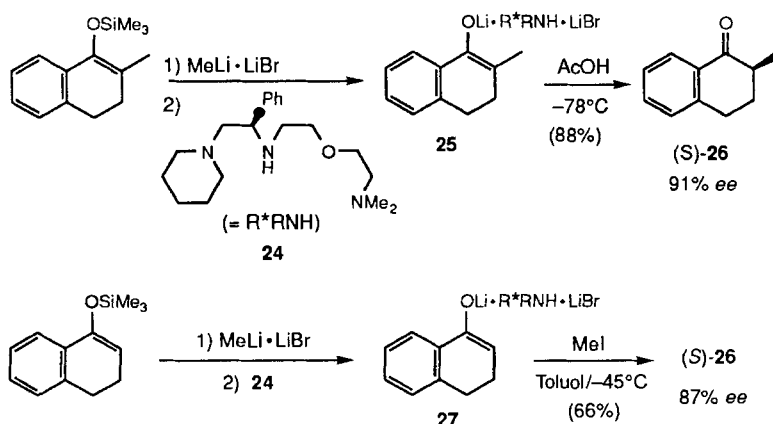
Die bahnbrechenden Arbeiten zur Protonierung von Komplexen aus Enolaten und chiralen Aminen von Duhamel et al.^[10, 12, 13] unter Verwendung eines achiralen Protonendonors (\rightarrow 24% ee) wurden bereits in Abschnitt 3.1 erörtert. Angeregt durch diese Ergebnisse deprotonierten Hogeveen und Zwart^[48] das racemische Keton (\pm)-**23** (Schema 14) mit vier



Schema 14. H_2O -Protonierung eines Komplexes aus Lithiumenolat und chiralen Amin.

Äquivalenten Lithium-(S,S)-bis(1-phenylethyl)amid bei -90 bis -75°C und hydrolysierten den Komplex aus chiralen Amin und Enolat mit Wasser. Das Keton ($-$)-**23**, dessen absolute Konfiguration allerdings nicht bestimmt wurde, wurde mit 48% ee erhalten. Leider wurde nicht geklärt, ob die Deprotonierung vollständig war (z. B. durch Silylierung), und daher könnte die festgestellte Induktion auch auf einer enantioselektiven Deprotonierung mit kinetischer Unterscheidung beruhen^[49].

Yasukata und Koga berichteten^[50] über die sehr effiziente Protonierung eines Komplexes aus achiralem Lithiumenolat, einem chiralen sekundären Amin und LiBr mit AcOH unter Bildung des Tetralons (S)-**26** mit 91% ee (Schema 15). Interes-

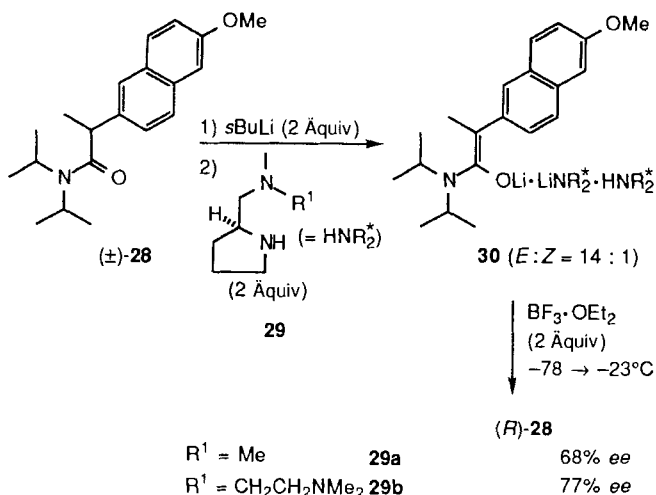


Schema 15. Vergleich von enantioselektiver Protonierung und enantioselektiver Alkylierung eines Komplexes aus Enolat und chiralen Amin.

anterweise lieferte die enantioselektive Methylierung des analogen *nor*-Methylkomplexes mit einem Überschuß MeI unter nahezu gleichen Bedingungen ebenfalls (S)-**26** mit 87% ee^[51]. Die Protonierung muß also von der *Re*-Seite und die Alkylierung von der *Si*-Seite des Lithiumenolats stattfinden. Möglicherweise wird eine Seite des Enolats vom Amin abgeschirmt und die Alkylierung findet an der entgegengesetzten Seite statt^[52], während die Protonierung innerhalb des Komplexes stattfindet. Eine solche Erklärung wäre im Einklang mit der Entdeckung von Vedejs, daß eine enantioselektive „interne Reprotonierung“ des Enolats über ein komplexiertes Amin durch Zugabe einer Lewis-Säure erreicht werden kann^[53].

3.5. Protonierung von Amid-, Ester- und Thioesterenolaten

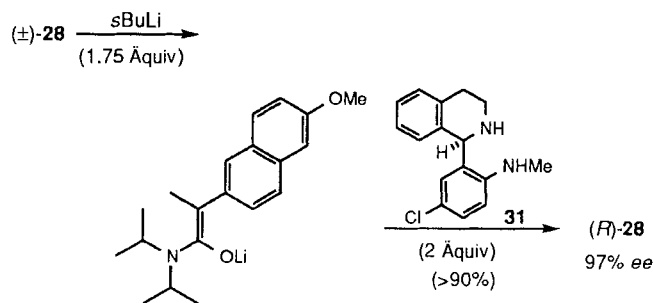
Die enantioselective Protonierung von Amidolenaten wurde von Vedejs und Mitarbeitern untersucht^[53, 54]. Die Deprotonierung des racemischen Naproxenamids (\pm)-**28** mit zwei Äquivalenten *s*BuLi lieferte ein gelbes Enolat, das als *E/Z*-Gemisch im Verhältnis 14:1 vorlag (bestimmt nach Silylierung). Bei Zugabe von zwei Äquivalenten des Triamins **29b** zur Lösung wurde der weinrote Komplex **30**, ein 1:1:1-Komplex aus Enolat, Amin und Lithiumamid, gebildet (Schema 16). Protonierte man die-



Schema 16. Enantioselective Protonierung eines Komplexes aus einem Amidolenolat und einem chiralen Amin durch BF_3 -induzierte Reprotonierung.

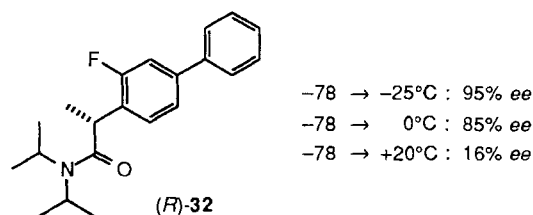
sen Komplex mit Protonensäuren, ließen sich bestenfalls 6% *ee* erzielen (mit CF_3COOH). In Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ allerdings wird die NH-Acidität des Aminliganden erhöht, und das Proton wird innerhalb einer „spezifischen, hochchirotopen Umgebung“ übertragen. Man erhält (*R*)-**28** mit 77% *ee* (unter interner Reprotonierung)^[53]. Die Behandlung des *ligandenfreien* Enolats mit einer 1:1-Mischung aus **29b** und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ führt lediglich zu einer schwachen Induktion von 25% *ee*, was die Bedeutung einer geeigneten Komplexierung abermals unterstreicht. Welche Spezies tatsächlich als Protonendonator fungiert bleibt aber noch aufzuklären. Eine Anwendung auf andere 2-Arylpropionamide wurde mit mäßigem Erfolg (50–60% *ee*) durchgeführt.

Erst vor kurzem erreichten Vedejs et al.^[54] sehr hohe Enantioselectivitäten durch externe Protonierung von Lithiumenolaten β,γ -ungesättigter Amide mit dem kommerziell erhältlichen *N*-Methylanilin **31**. Das aus (\pm)-**28** und *s*BuLi, des zwecks vollständiger Deprotonierung im Überschuß (1.75 Äquiv) eingesetzt wurde, erhaltene Enolat wurde durch Zugabe des Diamins **31** (2 Äquiv.) protoniert; dieses überträgt sein Proton während des Erwärmens des Reaktionsgemischs von -78 auf 0°C (Schema 17). Obwohl keine Komplexierung vorausgeht, wird das Enolat möglicherweise mit lithiiertem Anilin wegen des *s*BuLi-Überschusses vor-



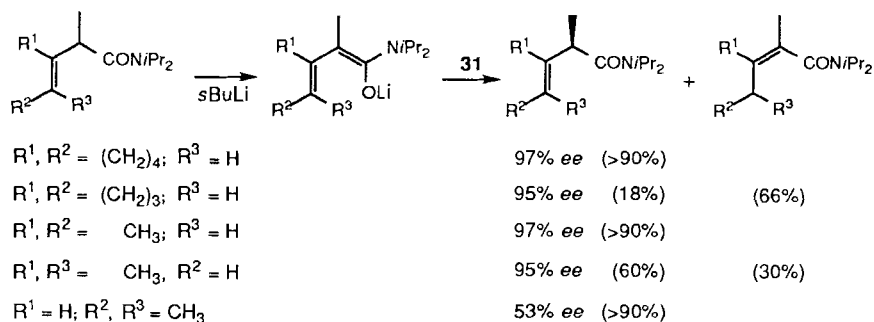
Schema 17. Externe, enantioselective Protonierung eines Amidolenolats.

Der $\text{p}K_a$ -Wert von Anilin liegt nur zwei bis drei Größenordnungen unter dem von **28**, weshalb die effektiven Aciditäten von Protonendonator und -acceptor gut zusammenpassen. Sind die $\text{p}K_a$ -Werte allerdings zu ähnlich, ist die Protonenübertragung unvollständig und die Racemisierung des Produkts wahrscheinlicher. Tatsächlich wurde mit dem nur wenig acideren Amid **32** eine reversible Deprotonierung festgestellt. Während die übliche Protonierung des entsprechenden Enolats im Temperaturbereich von -78 bis -25°C und die anschließende Zugabe von Ammoniumchloridlösung (*R*)-**32** mit 95% *ee* lieferten, führte die Hydrolyse der Reaktionslösung bei 0 oder 20°C zu *ee*-Werten von nur 85 bzw. 16%.

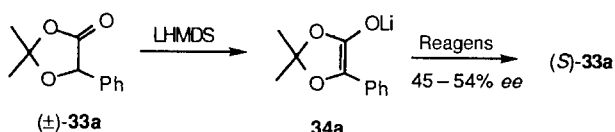


Die enantioselective Protonierung mit dem Anilin **31** wurde erfolgreich auf unterschiedliche Dienolats ausgedehnt (Schema 18). Mit Ausnahme des β -unverzweigten Enolats ($\text{R}^1 = \text{H}$) wurden für alle Beispiele einheitlich hohe *ee*-Werte erhalten (95–97%). In zwei Fällen führte eine konkurrierende γ -Protonierung allerdings auch zur Bildung signifikanter Mengen des α,β -ungesättigten Isomers.

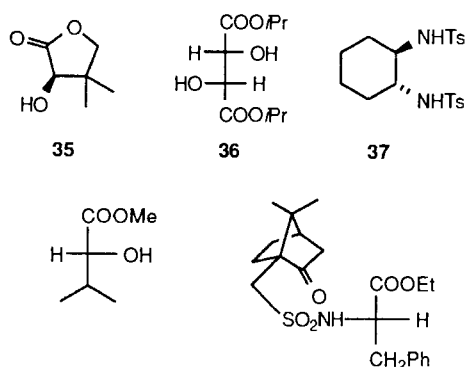
Hünig et al.^[14, 55] untersuchten die enantioselective Protonierung cyclischer Esterenolats des Typs **34**, die von der Mandelsäure abgeleitet sind (Schema 19). Von den zahlreichen un-



Schema 18. Enantioselective Protonierung von Amid-Dienolaten.



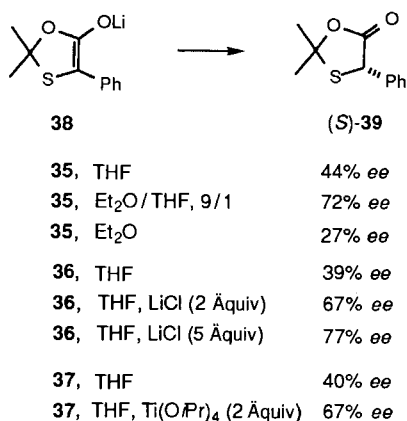
Reagentien:



Schema 19. Enantioselective Protonierung eines Dioxolanon-Enolats.

tersuchten Protonendonoren sind die wirksamsten difunktionellen Reagentien (45–54% ee) aufgeführt^[14a, b].

Die Protonierung des Oxathiolanon-Enolats **38** ist stark abhängig von den genauen Reaktionsbedingungen und lieferte das Oxathiolanon (*S*)-**39** mit einem maximalen ee-Wert von 77%. Dabei tritt ein bemerkenswerter Lösungsmittelleffekt auf, wenn das Enolat **38** mit (*R*)-Pantolacton **35** protoniert wird: Der höchste ee-Wert (72%) wurde in Et₂O/THF (9/1) erzielt (Schema 20)^[14c]!

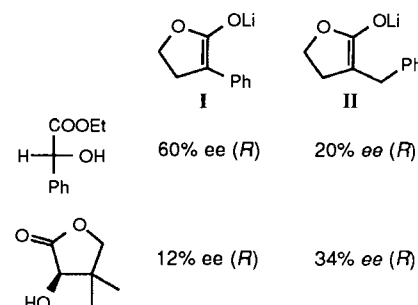


Schema 20. Enantioselective Protonierung eines Oxathiolanon-Enolats.

Mit dem Tartrat **36** als chiraalem Protonendonor war dagegen ein dramatischer Salzeffekt zu verzeichnen: Der ee-Wert von (*S*)-**39** steigt sich von 39 (kein LiCl) auf 77% in Gegenwart von überschüssigem LiCl, jedoch nur, wenn das LiCl bereits bei der Deprotonierung von (\pm)-**39** mit Lithiumhexamethyldisilazid (LHMDS) vorliegt^[14c]. Die Bildung eines At-Komplexes mit zwei Äquivalenten Ti(O*i*Pr)₄ wirkt sich ebenfalls vorteilhaft aus, wie anhand der Protonierung von **38** mit dem Diamin **37** deutlich wird. Andere Lewis-Säuren führen dagegen zu verminderten Enantioselektivitäten, und Natrium- oder Kaliumenola-

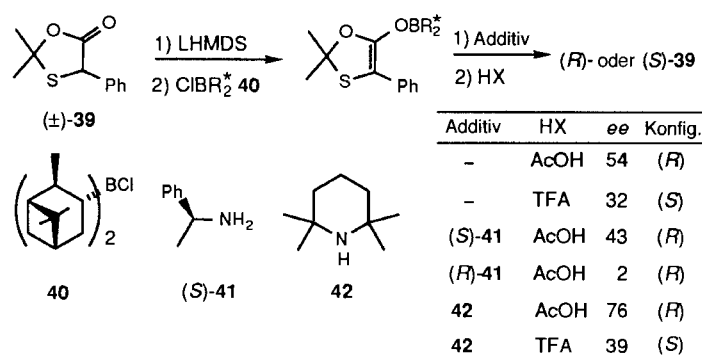
te erwiesen sich als völlig untauglich für enantioselective Protonierungen ($\leq 3\%$ ee mit **35**)^[14c].

Wie Hünigs Untersuchung verdeutlicht, ist ein Verständnis der zugrundeliegenden Chemie äußerst schwer; die Aufstellung allgemeiner Regeln für die Protonierung der Enolate **34a** und **38** wäre verfrüht^[56]. In der Tat sind alle beschriebenen Effekte jeweils nur in Verbindung mit spezifischen chiralen Reagentien besonders ausgeprägt, und die Enantioseitenselektivitäten mit strukturverwandten Lactonenolaten wie **I** und **II** sind nicht vorhersagbar^[14d].



Überraschenderweise ist die Protonierung von Lithiumenolaten unbeeinflusst von der An- oder Abwesenheit von sekundären Aminen, obwohl ein Deuteriumeinbau stark von der Art eines anwesenden Amins abhängt (siehe Abschnitt 8)^[14a, c].

Die nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen Substrat und Reagentien können – über hochvariable Aggregate – zu einer Vielzahl von diastereomeren Übergangszuständen führen, was die generell mäßigen Protonierungselektivitäten erklärt. Aus diesem Grund dehnten Hünig und Mitarbeiter ihre Untersuchungen auf die stereoselektive Protonierung eines monomeren, chiralen Borenolats aus, dessen chirale Liganden kovalent an das Boratom gebunden sind^[55]. Dieses Enolat wurde durch die Umsetzung des Enolats **38** mit (–)-*B*-Chloridiisopinocampheylboran **40** erhalten (Schema 21).

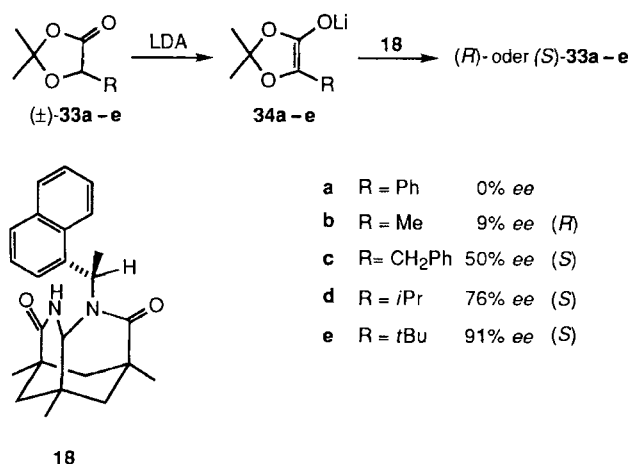


Schema 21. Protonierung eines chiralen Borenolats.

Während eine Protonierung des Borenolats mit AcOH bei –70 °C zu einer Anreicherung von (*R*)-**39** (54% ee) führt, wird bei einer Protonierung mit der weniger nucleophilen Trifluoressigsäure (TFA) bevorzugt das (*S*)-Enantiomer gebildet (32% ee). Man nimmt an, daß eine Bindung der AcOH-Carbonylgruppe an das Boratom einen internen Protonentransfer über

einen cyclischen, achtgliedrigen Übergangszustand ermöglicht. Im Unterschied dazu liefert TFA sein Proton ohne vorhergehende Komplexierung von der entgegengesetzten Seite des Enolats. Das Ergebnis der Protonierung wird stark von der Gegenwart eines Überschusses an primären oder sekundären Aminen beeinflusst. So führen in Verbindung mit AcOH die enantiomeren 1-Phenylethylamine **41** zu einer vollständigen Selektivitätsveränderung (43% *ee* (*R*) mit (*S*)-**41**, 2% *ee* (*R*) mit (*R*)-**41**). Das beste Ergebnis (76% *ee* (*R*)) wurde mit dem Piperidin **42** erreicht, und die Kombination **42**/TFA lieferte (*S*)-**39** mit 39% *ee*. Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß die Amine am Übergangszustand teilhaben. Ob allerdings eine rasch gebildete Ammoniumspezies den effektiven Protonendonator bildet, wurde nicht diskutiert, und eine Protonierung mit einem vorgebildeten Ammoniumcarboxylat wurde nicht versucht.

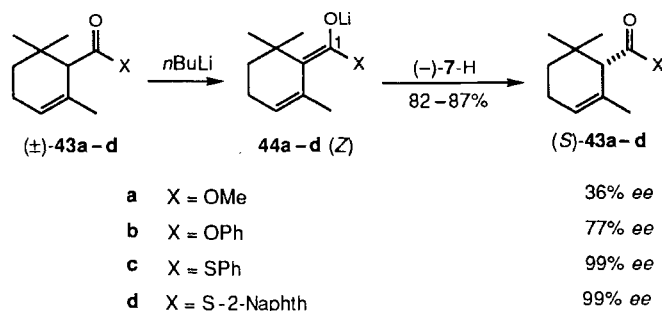
Rebek und Mitarbeiter^[42] schlossen, daß höhere *ee*-Werte sich bei der Protonierung **34a** → **33a** (Schema 22) mit einem chiralen Reagens erreichen lassen sollten, in dem das Proton „in einer asymmetrischen Umgebung eingebettet“ ist. Zu diesem



Schema 22. Enantioselective Protonierung eines Dioxolanon-Enolats mit **18**.

Zweck synthetisierten sie das chirale Lactam **18**, dessen NH-Gruppe wie im ¹H-NMR-Spektrum zu sehen durch die Naphthylgruppe abgeschirmt wird. Die Resultate der Protonierung von **34a**, von der anfangs berichtet wurde, sie verlaufe hoehenantioselektiv^[57], waren nicht reproduzierbar, weshalb die Veröffentlichung später zurückgezogen wurde. Allem Anschein nach ist **18** nicht acide genug, um das recht schwach basische Enolat **34a** zu protonieren. Allerdings wurden die alkylsubstituierten Enolate **34b–e** erfolgreich und je nach Größe des Substituenten R mit *ee*-Werten zwischen 9 und 91% protoniert (Schema 22). Ein chelatartiger, achtgliedriger cyclischer Übergangszustand, in dem der größere Rest R sich vorzugsweise außerhalb des gebildeten Hohlraums befände, wurde vorgeschlagen, um die erhaltenen absoluten Konfigurationen zu erklären.

In unserem Labor weiteten wir die enantioselective Protonierung von Ketonenolaten (Abschnitt 3.2) auf Ester- und Thioesterenolate aus, die aus α -Cyclogeranaten erhalten worden waren und deren Enantiomere grundlegende und vielseitige Bausteine für

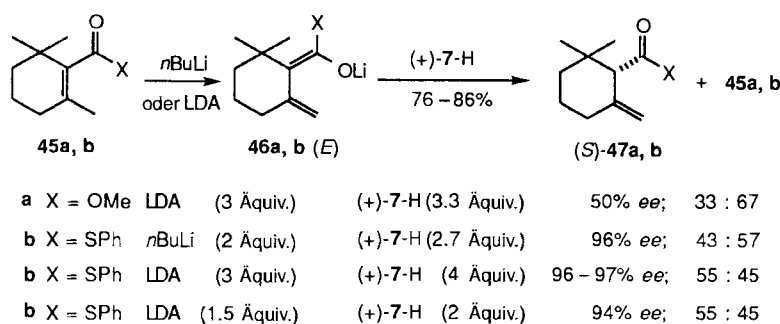


Schema 23. Enantioselective Protonierung von α -Cyclogeranaten und -Thiocyclogeranaten. 2-Naphth = 2-Naphthyl.

die Duftstoff- und Pharmakasynthese sind (Schema 23)^[58]. Wurde der racemische Methylester **43a** mit *n*BuLi bei –78 °C deprotoniert und das entstandene Enolat **44a** (*Z*:*E* = 19:1) mit (–)-*N*-Isopropylephedrin (–)-**7-H** bei niedriger Temperatur (–100 → –10 °C) protoniert, so wurde (*S*)-**43a** mit nur 36% *ee* erhalten. Dieser bemerkenswerte Selektivitätsunterschied im Vergleich zu verwandten Ketonenolaten (→ > 90% *ee*) führte uns zu der Folgerung, daß die schwache Enantioseiten-differenzierung auf ungenügende Strukturunterschiede der C(1)-Enolatsubstituenten OLi und OMe und auf eine wegen des hohen *pK_s*-Wertes von **43a** viel zu rasche Protonierung von **44a** zurückzuführen ist. Dies wird unterstützt durch den Befund, daß die Protonierung des Phenylesterenolats selektiver ist (77% *ee*) und die Thioesterenolate **44c** und **44d** sogar mit der bislang unerreichten Enantioselectivität von > 200:1 die (*S*)-Thioester gaben. Ganz entsprechend liefert die Protonierung mit dem enantiomeren Aminoalkohol (+)-**7-H** den Ester (*R*)-**43c** mit 99% *ee*^[58].

Es sollte hier nicht unerwähnt bleiben, daß die Ester **43b–d** bei –100 °C deprotoniert wurden, da die entsprechenden Enolate (≥ 98% *Z*) instabil sind und sich oberhalb von –80 °C in das Keten **5** und LiSPh zersetzen. Die umgekehrte Reaktion – die enantioselective Thioladdition an **5** in Gegenwart stöchiometrischer oder katalytischer Mengen an (–)-**7-H** – wird in Abschnitt 4 erörtert.

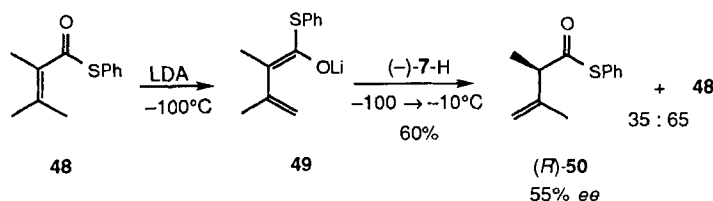
Im Hinblick auf die Bedeutung, die γ -Cyclogeranate **47** in der Parfümindustrie und als Synthesebausteine haben, wendeten wir die enantioselective Protonierung auch auf die Enolate **46a** und **46b** an (Schema 24)^[35]. Hier wird durch Deprotonierung der β -Cyclogeranate **45a** und **45b** mit *n*BuLi oder LDA hochselektiv das *E*-Enolat gebildet, und mit dem rechtsdrehenden



Schema 24. Enantioselective Protonierung von γ -Cyclogeranaten und -Thiocyclogeranaten.

Aminoalkohol (+)-7-H die Cyclogeranate (*S*)-47a und (*S*)-47b erhalten. Wie schon bei den α -Cyclogeranaten wurde festgestellt, daß das Methylesterenolat 46a ein sehr viel schlechteres Substrat für die Protonierung ist (50% *ee*) als das Thioesterenolat 46b (94–97% *ee*). Obwohl weder das Amin noch ein Überschuß an LDA die Enantioselektivität beeinträchtigen, beeinflussen sie die Regioselektivität der Protonierung (47a,b: 45a,b).

Nach dem gleichen Verfahren wurde auch der Thioester (*R*)-50 mit 55% *ee* aus dem Enolat 49 mit unbestimmter Konfiguration erhalten (Schema 25)^[60].

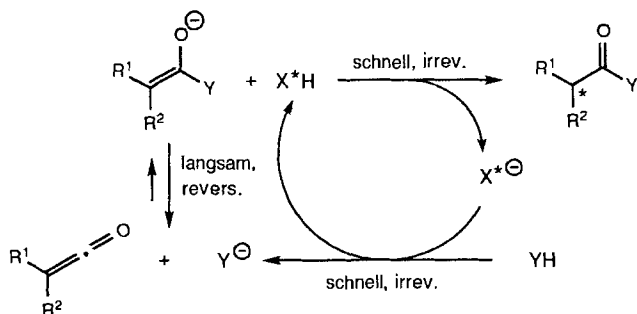


Schema 25. Enantioselective Protonierung eines Thioesterenolats.

4. Katalytische, enantioselective Protonierung von Enolaten

4.1. Prozesse mit intermediär gebildeten Enolaten

Bislang haben wir uns nur mit vorgebildeten Enolaten befaßt, die mit mindestens äquimolaren Mengen eines chiralen Protonendonors X^*H nach Schema 26 (obere Zeile) umgesetzt wurden.

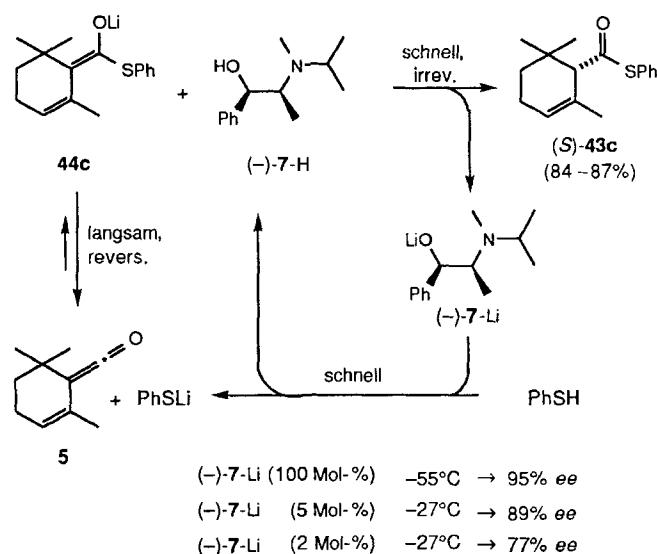


Schema 26. Prinzip der katalytischen enantioselectiven Protonierung mit intermediär gebildetem Enolat.

Eine attraktive Strategie, um einen solchen stöchiometrischen Prozeß katalytisch ablaufen zu lassen, ohne das Verhältnis von Reagens zu Enolat zu ändern, besteht in der langsamen Bildung des Enolats (z. B. durch Zugabe von Y^- zu einem Keten, Schema 26) unter Bedingungen, unter denen die gebildete Spezies rasch und irreversibel protoniert wird. Die Regenerationsgeschwindigkeit des Katalysators und damit die Geschwindigkeit der Enolatbildung können durch die Zugabe des externen Protonierungsagens YH eingestellt werden. Es liegt auf der Hand, daß die Brauchbarkeit der Methode davon abhängt, daß ein rascher und vollständiger Protonenaustausch zwischen YH und $X^{*\ominus}$ stattfindet und daß Y^- nucleophiler als das chirale Reagens

ist. Da das zugegebene YH außerdem auch als unerwünschte Protonenquelle gegenüber dem Enolat wirken kann, muß seine Konzentration im Reaktionsmedium so klein wie möglich gehalten werden^[61].

Dieses Konzept wurde von uns für die Synthese des Thioesters (*S*)-43c durch Addition von Thiophenol an das Keten 5 in Gegenwart von (–)-7-Li realisiert (Schema 27)^[59]. Wie in Abschnitt 3.5 erläutert, wird der Thioester (*S*)-43c mit 99% *ee* durch Protonierung des Enolats 44c bei –100 °C mit (–)-7-H als chiraalem Protonendonator erhalten (Schema 27, obere Zeile). Oberhalb von –80 °C eliminiert das Enolat PhSLi unter Bildung des Ketens 5. Um die Addition zu begünstigen, ist eine protische Spezies erforderlich. So führte die langsame Zugabe äquimolarer Mengen an (–)-7-H zu einer Lösung des Ketens 5 und PhSLi in THF bei –55 °C zur Bildung von (*S*)-43c mit 95% *ee*.

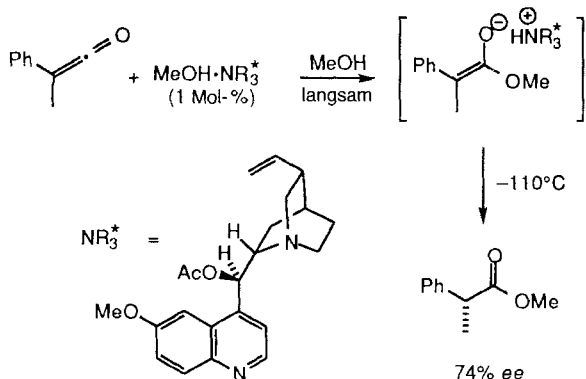


Schema 27. Katalytische enantioselective Additions-Protonierungs-Sequenz eines Thiophenols an ein Keten.

Um diese Reaktion als katalytischen Prozeß zu führen, dient das kontinuierlich zugegebene Thiol sowohl als Nucleophil als auch als Protonendonator in Gegenwart katalytischer Mengen an (–)-7-Li. Die Geschwindigkeit der Zugabe von PhSH muß niedrig gehalten werden (3–4 h bei –27 °C), um eine Anreicherung zu vermeiden ($[PhSH] \leq [(–)-7-Li]$) und um die Gefahr einer Protonierung des Enolats durch das Thiol zu minimieren. So reichten Mengen von lediglich 2–5 Mol-% (–)-7-Li zur Erzielung sehr hoher Enantioselektivitäten aus (Schema 27). Unter den weiteren untersuchten Thiolen war besonders 4-Chlorthiophenol (das acider als PhSH ist) noch effektiver (97% *ee* mit 1 Äquiv. (–)-7-Li, 90% *ee* mit 0.05 Äquiv. (–)-7-Li), wohingegen aliphatische Thiole und Alkohole ineffizient waren (10–40% *ee*).

Es bleibt darauf hinzuweisen, daß freies Thiol in der Reaktionsmischung einen schädlichen Einfluß hat: Eine Reaktionslösung mit dem Keten 5, Thiophenol und 20 Mol-% (–)-7-Li lieferte den racemischen Thioester 43c! Diese Beschränkung gilt allerdings nicht für die verwandte enantioselective Alkoholaddition an Ketene, die von Pracejus et al. schon in

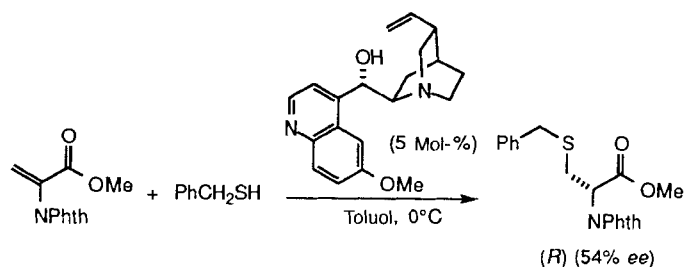
den sechziger Jahren untersucht worden war^[62] und bei der der Alkohol (MeOH, EtOH) als Lösungsmittel diente (Schema 28). Diese Gruppe stellte fest, daß in der Umsetzung unterhalb von -50°C die nucleophile Spezies ein 1:1-Aggregat aus dem Alkohol und dem chiralen tertiären Amin ist; die unkatalysierte



Schema 28. Katalytische enantioselective Additions-Protonierungs-Sequenz von Methanol an ein Keten.

Reaktion war vernachlässigbar. Einem langsamen und geschwindigkeitsbestimmenden Additionsschritt folgt ein rascher und selektivitätsbestimmender Protonentransfer vom postulierten Ammoniumion auf das Enolat. Von den Hunderten von Umsetzungen, die mit unterschiedlichsten Aminkatalysatoren unter diversen Reaktionsbedingungen durchgeführt wurden, zeigt Schema 28 die in bezug auf die erzielte asymmetrische Induktion erfolgreichste (74% ee). In seiner Arbeit legte Pracejus ein besonderes Gewicht auf die Temperaturabhängigkeit der Stereoselektivität. So entsteht bei -70 statt -110°C im oben gezeigten Beispiel der nahezu racemische Ester ($<5\%$ ee). Die Komplexität dieser Reaktion ergibt sich aus dem Vorliegen zahlreicher, sich ineinander umwandelnder Konformere, die zu konkurrierenden Übergangszuständen führen. In diesen werden die Protonen mit unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten übertragen. Diese und andere diesbezügliche Arbeiten wurden von Scharf und Mitarbeitern^[63] in einem umfangreichen Übersichtsartikel über das Isoinversionsprinzip^[64] beschrieben und werden hier nicht weiter erörtert.

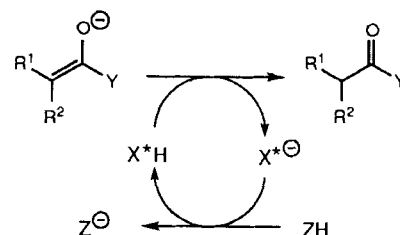
Pracejus et al. haben ihre Arbeiten auch auf Thiol-Michael-Additionen mit anschließender enantioselectiver Protonierung in Gegenwart katalytischer Mengen an chiralen Aminen ausgedehnt^[65]. Voraussetzung für eine signifikante Induktion (20–54% ee) ist die Verwendung eines β -N,N-Dialkylaminoalkohols. Die Addition von Phenylmethanthiol an 2-Phthalimidoacrylsäuremethylester in Gegenwart von 5 Mol-% Chinidin als Katalysator liefert den (R)-Cysteinester mit 54% ee (Schema 29). Über die hiermit eng verwandte, Chinidin-katalysierte Addition von Thiophenol an 2-Phenylacrylsäureester (45–51% ee) wurde ebenfalls berichtet^[66].



Schema 29. Katalytische enantioselective Michael-Addition-Protonierung. NPhth = Phthalimido.

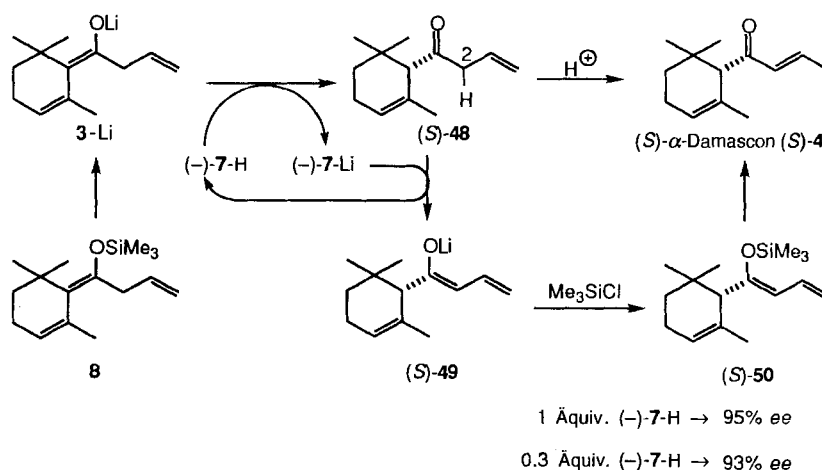
4.2. Vorgebildete Enolate

In katalytischen, enantioselectiven Protonierungen von vorgebildeten Enolaten übersteigt die Enolatkonzentration die des chiralen Katalysators. Formal wird selektiv X^{\ominus} von einem externen, achiralen Protonendonator ZH protoniert, während das Enolat nicht angegriffen wird (Schema 30)^[67].



Schema 30. Formales Reaktionsschema zur katalytischen, enantioselectiven Protonierung vorgebildeter Enolate.

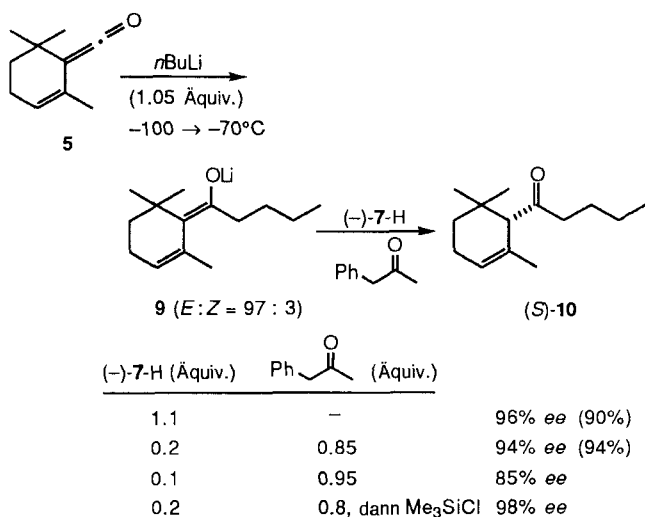
Die erste beschriebene Enolatprotonierung mit katalytischen Mengen an einem chiralen Reagens ist insofern ein Spezialfall, als daß (–)-7-Li oder wahrscheinlicher ein Mischaggregat aus 3-Li und (–)-7-Li durch das an C(2) befindliche, acideste Proton des Produktketons (S)-48 protoniert wird (Schema 31)^[30]. Während die Protonierung von 3-Li mit einer äquimolaren Menge an (–)-7-H das Keton (S)-48 mit 95% ee liefert, ist auch mit lediglich 0.3 Äquivalenten (–)-7-H eine hochenantioselective Protonierung möglich, die sehr effizient das α -Damasconisomer (S)-48 und anschließend (S)-4 mit 93%



Schema 31. „Autokatalytische“ enantioselective Protonierung von 3-Li.

ee und in 86 % Ausbeute zugänglich macht^[68]. Dieser autokatalytische Kreislauf beruht auf sehr kleinen kinetischen Unterschieden bei den Protonenübertragungen zwischen den chiralen Reagentien, dem Enolat und dem nicht chiral induzierenden Protonendonator^[69]. Wird die Menge an (–)-7-H auf weniger als ca. 0.2 Äquivalente vermindert, sind die Reaktionsgeschwindigkeit und -selektivität deutlich kleiner.

Dieser Fall ist selbstverständlich eine Besonderheit, da das Produktketon (*S*)-48 rasch und ausschließlich an C(2) deprotoniert wird. Mit dem Enolat **9** ist eine analoge autokatalytische Reaktion nicht möglich, da die Acidität des C(2)-Protons von (*S*)-10 deutlich geringer ist. Um dies zu umgehen, wurde Phenyl-2-propanon erfolgreich als externe, achirale Protonenquelle eingesetzt (Schema 32)^[70]. So liefert die Protonierung von **9**

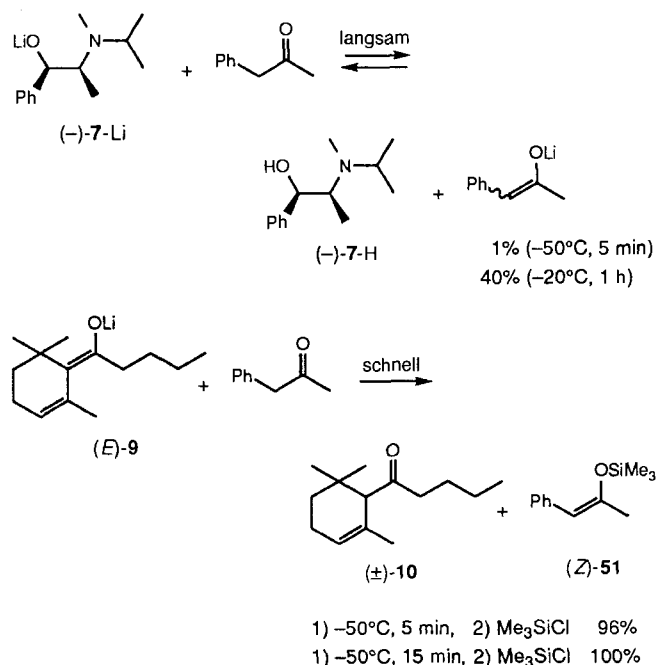


Schema 32. Katalytische enantioselektive Protonierung von **9**.

(*E*:*Z* = 97:3), das leicht aus dem Keten **5** und *n*BuLi zugänglich ist, mit äquimolaren Mengen an (–)-7-H das Butylketon (*S*)-10 mit 96 % *ee*, und die katalytische enantioselektive Protonierung mit 0.2 Äquivalenten (–)-7-H mit anschließender Zugabe von 0.85 Äquivalenten Phenyl-2-propanon liefert (*S*)-10, ebenfalls mit hoher Enantioselektivität (94% *ee*). Mit nur 0.1 Äquivalenten (–)-7-H sinkt der *ee*-Wert auf 85%.

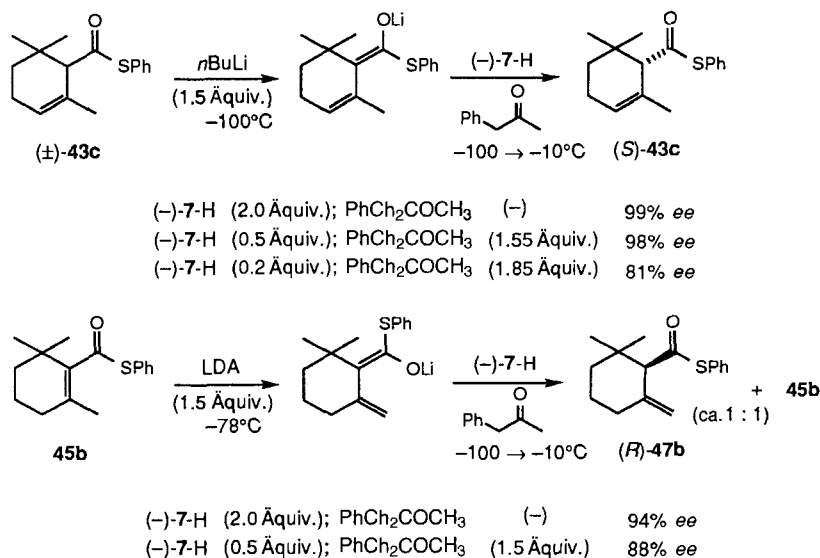
Es ist uns gelungen, die erzielte Selektivität durch Ausnutzung des Geschwindigkeitsunterschiedes der Protonierungen von (*E*)-9 und (*Z*)-9 weiter zu erhöhen (Abschnitt 3.2). Mit etwas weniger als einem Äquivalent des Protonendonors (0.2 Äquiv. (–)-7-H, 0.8 Äquiv. Phenyl-2-propanon, 1.05 Äquiv. *n*BuLi) erhält man nach Umsetzung des Reaktionsgemischs mit Me₃SiCl (*S*)-10 mit 98 % *ee*^[31]! Unter diesen Bedingungen wird nur (*E*)-9 protoniert, dessen enantiotopie Seiten besser diskriminiert werden (siehe auch Abschnitt 3.2). Interessanterweise deutete dieser Versuch auch darauf hin, daß die Deprotonierung von Phenyl-2-propanon kinetisch kontrolliert abläuft, da ausschließlich der (*Z*)-Silylenol-ether gebildet wurde.

Im Unterschied zum vereinfachten Reaktionsschema 30, das einen raschen Protonentransfer zwischen ZH und X*[⊖] impliziert, verlaufen die Protonenaustauschreaktionen zwischen (–)-7-Li und Phenyl-2-propanon langsam, unvollständig (und damit reversibel) sowie unselektiv (Gemisch aus *E*- und *Z*-Enolat). Demgegenüber ist die Protonierung von (*E*)-9 durch Phenyl-2-propanon rasch, irreversibel und selektiv und liefert nach der Silylierung den (*Z*)-Silylenol-ether (*Z*)-51 (Schema 33). Daher muß Phenyl-2-propanon sein Proton direkt an (*E*)-9 oder an



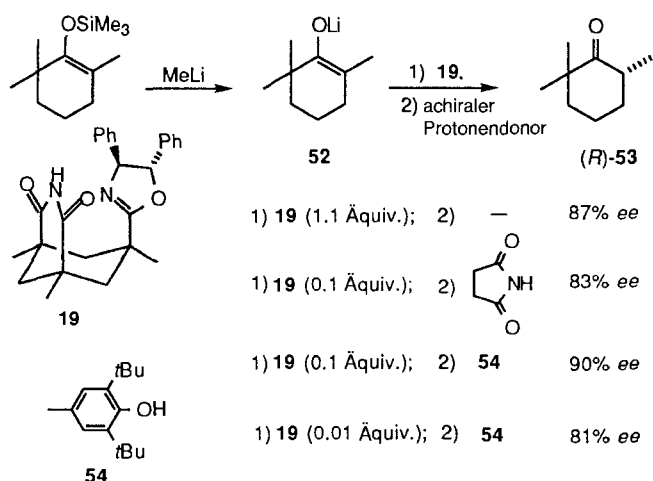
Schema 33. Protonenaustausch zwischen Phenyl-2-propanon und (–)-7-Li sowie (*E*)-9.

einen chiralen Enolatkomplex zwischen (*E*)-9 und (–)-7-Li abgeben^[71]. Diese katalytischen Bedingungen wurden außerdem auf die Synthese von hoch enantiomerenreinen Thioestern erweitert (Schema 34)^[35].



Schema 34. Enantioselektive Protonierung von Thioesterenolaten mit substöchiometrischen Mengen an (–)-7-H.

Erst vor kurzem berichteten Yamamoto et al.^[72], daß das Enolat **52** enantioselektiv bei -78°C durch die aufeinanderfolgende Zugabe des (*S,S*)-Imids **19** (0.1 Äquiv.) und Succinimid (1 Äquiv.) protoniert werden kann (Schema 35). Der Enantiomerenüberschuß (83 %) ist hierbei nahezu ebenso hoch wie mit stöchiometrischen Mengen an **19** (87 % *ee*, siehe Abschnitt 3.3). Im Fall des Phenols **54** wurde sogar mit lediglich 0.01 Äquivalenten des chiralen Imids **19** ein *ee*-Wert von 81 % erreicht^[73]. Der Reaktionsverlauf folgt dabei vermutlich dem allgemeinen, in Schema 30 gezeigten Mechanismus.



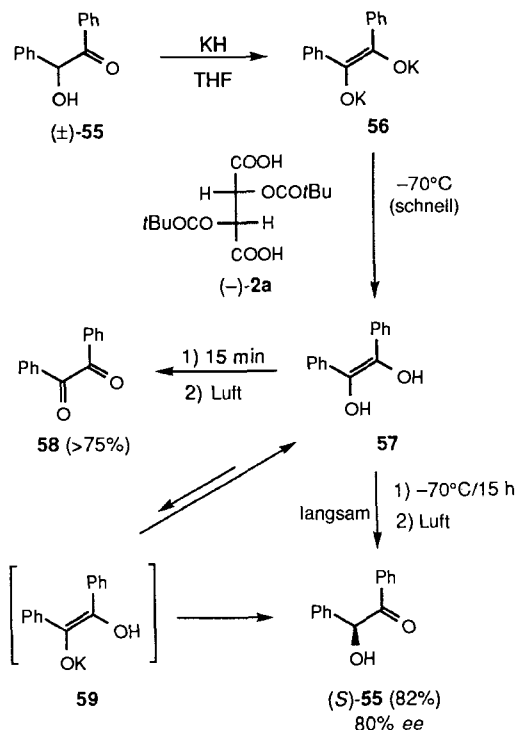
Schema 35. Enantioselective Protonierung mit katalytischen Mengen an **19**.

5. Enantioselective Tautomerisierung von Enolen

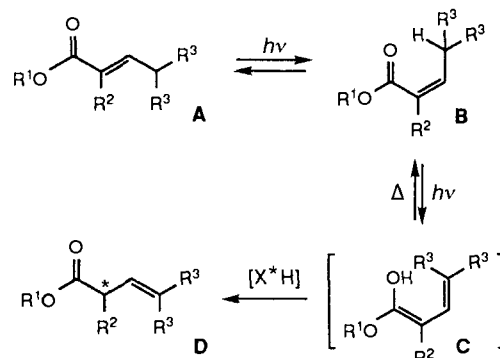
In diesem Abschnitt soll eine Übersicht über Reaktionen gegeben werden, die über Enol-Zwischenprodukte verlaufen. Wohlwissend, daß Enole und Enolate sich sehr oft rasch ineinander umwandeln, stehen Enolautomerisierungen in engem Bezug zu den bereits erörterten Enolatprotonierungen.

Als Grenzfall muß Duhamels Protonierung des Endiols **56** angeführt werden^[18] (Schema 36). In Gegenwart von (*R,R*)-Di-*O,O'*-pivaloylweinsäure (–)-**2a** wird bei -70°C rasch das Endiol **57** gebildet. Seine Tautomerisierung verläuft jedoch viel langsamer, und bei Abbruch der Reaktion vor Ablauf einer Stunde wird im wesentlichen Benzil **58** erhalten, das durch Autoxidation des Endiols **57** bei der Aufarbeitung entsteht. Bei einer Reaktionszeit von 15 h erhält man (*S*)-Benzoin (*S*)-**55** in hoher Ausbeute (80 %) und mit 80 % *ee*. Da **57** zweifellos im Gleichgewicht mit dem Monoanion **59** steht, schlagen wir **59** als reaktives Zwischenprodukt vor. Die Tatsache, daß ein größerer Überschuß der chiralen Disäure (–)-**2a** den Prozeß behindert, kann mit einer unvorteilhaften Verschiebung des Gleichgewichts zwischen **57** und **59** erklärt werden.

Der wichtigste Beitrag zur enantioselectiven Protonierung von Dienolen wurde von Pête und Mitarbeitern geleistet. In einer Reihe von Veröffentlichungen^[74] zeigten sie, daß α,β -ungesättigte Ester oder Lactone enantioselectiv durch Bestrahlung (254 nm) in Gegenwart eines chiralen Katalysators dekonjugiert werden können (Schema 37). Diese Reaktion verläuft über eine intramolekulare γ -H-Abstraktion des allylischen H-Atoms aus dem angeregten Singulettzustand (**B** \rightarrow **C**; Norrish-Typ II)^[75].



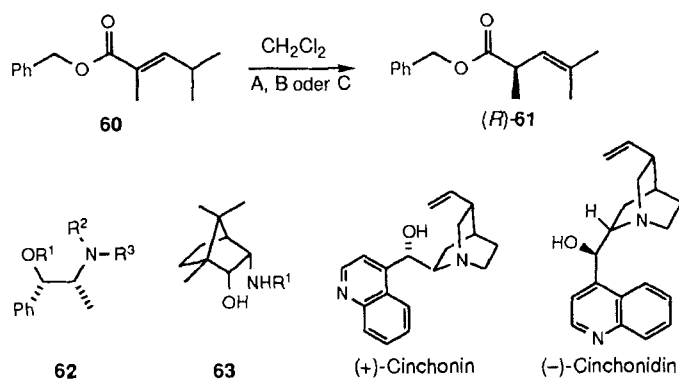
Schema 36. Enantioselective Tautomerisierung eines Endiols.



Schema 37. Enantioselective Photodekonjugation eines α,β -ungesättigten Esters.

Die vorübergehend vorliegende Dienolspezies **C**, die im Gleichgewicht mit dem Ester **B** steht (thermische 1,5-H-Verschiebung) unterliegt dann einer basenkatalysierten Tautomerisierung. Mit katalytischen Mengen (0.1–0.15 Äquiv.) an chiralen β -Aminoalkoholen liefert diese geschwindigkeitsbestimmende, irreversible C-Protonierung enantiomer angereicherte Ester mit mäßigen bis sehr guten *ee*-Werten (Schema 38). Charakteristisch für diese Photodekonjugation sind niedrige Steady-State-Konzentrationen des Diols ($[\text{C}] < [\text{X}^*\text{H}]$) und eine im Vergleich zu **A** große photochemische Stabilität des Reaktionsprodukts **D**. Um gute Ergebnisse zu erhalten, mußten völlig wasserfreie, unpolare Lösungsmittel wie *n*-Heptan oder CH_2Cl_2 verwendet werden; die optimale Temperatur wurde zu etwa -55°C ermittelt^[74a, 76].

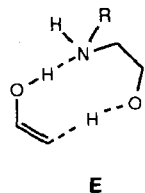
Aminoalkohole mit einer sekundären NH-Gruppe erwiesen sich als wirksamere Induktoren. Die Größe des N-Alkylsubstituenten ist äußerst kritisch; **62d**, **63b** und **63c** ($\text{R}^2 = i\text{Pr}$, PhCH_2) führten zu den besten Resultaten (70–91 % *ee*). Sowohl



Katalysator	R ¹	R ²	R ³	Methode	ee [%]	Ausb. [%]
62a	H	Me	H	A	31	78
62b	H	Me	Me	A	6	80
62c	Me	Me	H	A	7	70
62d	H	<i>i</i> Pr	H	C	70	65
62e	H	CH ₂ Et ₂	H	A	62	47
62f	H	CH ₂ <i>i</i> Pr ₂	H	C	8	56
62g	H	<i>t</i> Bu	H	C	5	68
63a	Me			B	<5	61
63b	<i>i</i> Pr			B	89	76
63c	CH ₂ Ph			B	81	75
(+)-Cinchonin				C	41 (S)	40
(-)-Cinchonidin				A	37 (R)	66

Schema 38. Strukturanforderungen an den chiralen Katalysator in der enantioselectiven Photodekonjugation des Esters **60**. A: 0.1 Äquiv. Katalysator, -78°C ; B: 0.15 Äquiv. Katalysator, -55°C ; C: 0.1 Äquiv. Katalysator, -40 (oder -50) $^{\circ}\text{C}$.

mit größeren als auch mit kleineren Amins substituenten waren die Enantioselectivitäten niedriger. (+)-Cinchonin und (–)-Cinchonidin ergaben mäßige, umgekehrte Induktionen. Mit dem Bornan **63b** sind auch zahlreiche andere Ester des Typs **A** mit 43–77% ee dekonjugiert worden. Im allgemeinen wurden mit γ -disubstituierten Estern bessere Resultate erhalten^[74c].

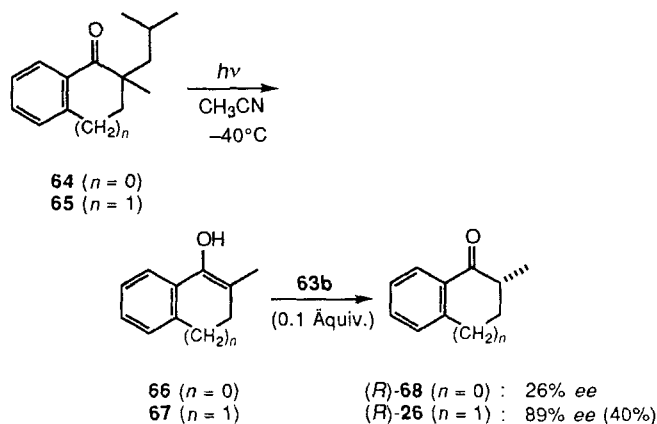


Pète et al. schlagen für die enantioselective Protonierung des Dienols die Bildung eines Komplexes des Typs **E** vor^[74]. Die H-Brücke zwischen dem Enolproton und dem N-Atom erhöht die Elektronendichte an C(2) und führt zu einem mehr oder weniger konzertierten Protonentransfer über einen cyclischen, neungliedrigen Übergangszustand. Ein alternativer Reaktionsweg über ein intermediäres Enolat-Ammonium-Ionenpaar wurde als unwahrscheinlich eingeschätzt, nicht zuletzt im Hinblick auf analoge Phenol-*tert*-Amin-Komplexe in unpolaren Lösungsmitteln, deren OH-Bindung nicht gelöst wird.

Solche enantioselectiven Tautomerisierungen sind nicht auf Dienole beschränkt. Die Arylenole **66** und **67** wurden durch Norrish-Typ-II-Photoeliminierungen von **64** und **65** in Acetonitril ($\lambda > 290\text{ nm}$) erhalten und tautomerisierten in Gegenwart von β -Aminoalkoholen (Schema 39)^[77]. Das Enol **66** ist unter den Bestrahlungsbedingungen ($\lambda = 337\text{ nm}$) und ohne einen Aminoalkohol-Katalysator stabil, tautomerisierte aber im Dunkeln mit lediglich 1 Mol-% (–)-Ephedrin **62a** (**68**: 45% ee).

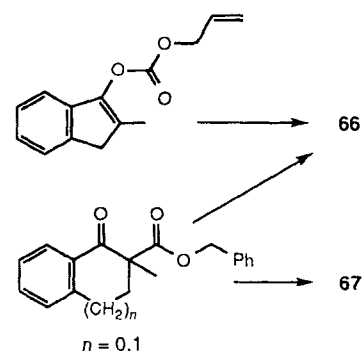
Diese interessante Methode hat allerdings den Nachteil, daß längere Bestrahlungsdauern über Norrish-Typ-I-Spaltungen zu Nebenprodukten und Produktracemisierung führen.

Alternativ wurden die Enole **66** und **67** auch durch Pd-katalysierte Spaltreaktionen geeigneter Vorstufen hergestellt (Schema 40) und in Gegenwart chiraler β -Aminoalkohole in die Ke-



Schema 39. Enantioselective Tautomerisierung von Arylenolen.

tone überführt (max. 64% ee)^[78]. Enolspezies als Zwischenstufen bleiben allerdings spekulativ und die Möglichkeit einer Pd-Enolat-C-Protonierung kann nicht ausgeschlossen werden. Eine verwandte, mit [Rh-(S)-BINAP]⁺ (BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl) katalysierte Enolautoomerisierung, die 2-Phenylpropanol mit 18% ee lieferte^[79], sowie eine Cu^I-Alkoxid-katalysierte Decarboxylierung von Methylphenylmalonaten (max. 36% ee)^[80] sollten ebenso Erwähnung finden.

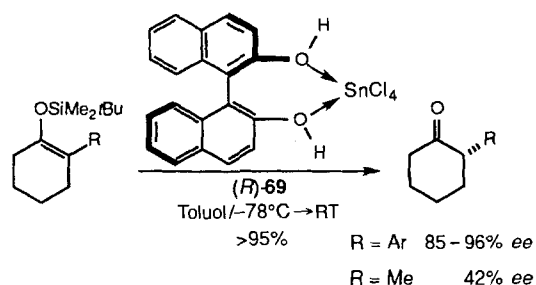


Schema 40. Pd-katalysierte Bildung von Enolen.

6. Enantioselective Protonierung von Enolethern, Ketenacetalen und Enolestern

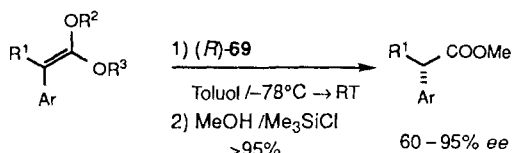
6.1. SnCl₄-komplexiertes Binaphthol als neuer chiraler Protonendonator

Yamamoto et al. fanden heraus, daß der aus (R)-Binaphthol und SnCl₄ in situ hergestellte Komplex (R)-**69** sehr gut für die enantioselective Protonierung von 2-Arylenolethern, aber weniger gut für die Protonierung von 2-Alkylenolethern^[81] geeignet ist (Schema 41). Diese Reaktion wurde auch mit Ketenbis(tri-



Schema 41. Enantioselective Protonierung von Enolethern. RT = Raumtemperatur.

alkylsilyl)acetalen erfolgreich durchgeführt, wobei 2-Arylester mit 60–95% *ee* erhalten wurden (Schema 42). Ketenacetale mit unterschiedlichen Substituenten R² und R³ liegen gewöhnlich als *E/Z*-Gemische vor und lassen sich nur mit geringerer

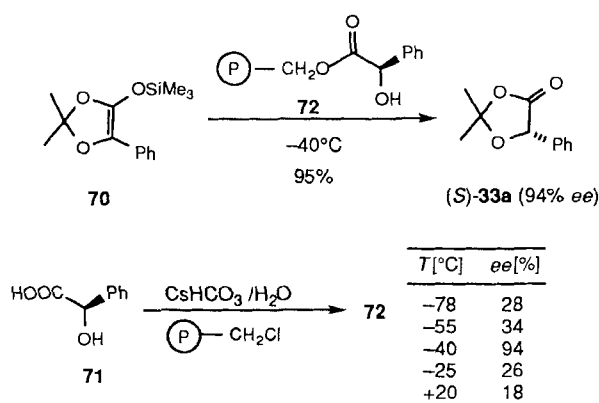


Schema 42. Enantioselective Protonierung von Ketenacetalen. RT = Raumtemperatur.

Induktion protonieren. Der von Yamamoto et al. vorgeschlagene Übergangszustand beruht auf minimalen sterischen Wechselwirkungen. Dies erklärt die Tatsache, daß die besten Enantioseitendifferenzierungen mit kleinen R¹-Gruppen wie Methyl erhalten werden. In einem Fall wurde nachgewiesen, daß die Protonierung nicht über ein Zinnenolat verlief; die Frage, ob die Reaktion konzertiert oder schrittweise verläuft^[82], konnte dagegen nicht beantwortet werden^[83]. Zu beachten ist, daß das chirale Reagens bei diesem Prozeß in das monosilylierte Binaphthol überführt wird.

6.2. Ein polymergebundener chiraler Protonendonator

Die enantioselective Protonierung des Ketenacetals **70** (siehe auch Abschnitt 3.5) gelang mit ausgezeichneter Enantioselectivität (94% *ee*), indem der Protonendonator (*R*)-Mandelsäure **71** an ein Polymer gebunden wurde (→ **72**, Schema 43)^[84]. Über-



Schema 43. Enantioselective Protonierung eines Ketenacetals mit einem polymergebundenen chiralen Protonendonator. (P)-CH₂Cl = Merrifield-Harz.

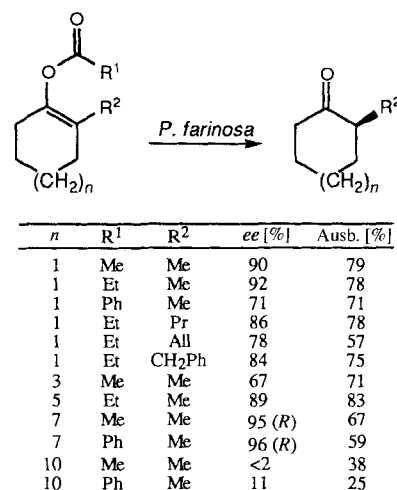
raschenderweise ist diese Protonierung äußerst temperaturabhängig: Selbst kleine Abweichungen von -40°C führen zu verblüffend großen Verlusten an Enantioselectivität. In Anwendung des Isoinversionsprinzips^[63, 64] führen Verducci et al. diese Veränderungen auf einen zweistufigen Mechanismus mit der vorausgehenden Bildung diastereomerer Komplexe zurück, die sich rasch ineinander umwandeln. Allerdings kann leicht nachgewiesen werden, daß der erhaltene *ee*-Wert von 94% bei -40°C nicht mit der entsprechenden Eyring-Auftragung in

Einklang ist^[76], weshalb sich diese Ergebnisse sicher nicht nur auf einen Wechsel der Kontrolle von Enthalpie zu Entropie in den beiden Teilschritten zurückführen lassen.

In einer früheren Untersuchung hatte die gleiche Gruppe festgestellt, daß die Protonierung von **70** mit (*R*)-Pantolacton **35** oder (*R*)-Mandelsäuremethylester mit oder ohne ZnCl₂- oder LiCl-Zusatz bei -78°C zu (*S*)-**33a** mit generell niedrigen *ee*-Werten (13–50%) führte^[85]. Mit einem polymergebundenen chiralen Reagens kann also eine wesentlich höhere asymmetrische Induktion erreicht und darüber hinaus das Reagens durch Filtration ohne Aktivitätsverlust zurückgewonnen werden.

6.3. Enzymvermittelte Hydrolyse von Enolestern

Von enzymatischen Esterhydrolysen ist bekannt, daß sie im allgemeinen über eine Acylierung des Enzyms und die anschließende Hydrolyse der acylierten Spezies ablaufen. Angewendet auf prochirale Enolester sollten begleitende Acylgruppen-Abspaltung und C-Protonierung der freigesetzten Enole durch das Enzym enantiomer angereicherte Produkte liefern. Mit dieser Vorstellung untersuchten Ohta et al. die Hydrolyse einer Reihe von α -substituierten Cycloalkanonenolestern^[86]. Unter den in umfangreichen Screenings untersuchten Hefestämmen war *Pichia farinosa* IAM 4682 der hinsichtlich Reaktivität und Selektivität wirksamste. Wurde die Reaktion mit einem großen Überschuß an *Pichia farinosa* durchgeführt, so ließen sich allgemein hohe *ee*-Werte mit vielen Substraten erhalten (Schema 44). Bei-



Schema 44. Enzymvermittelte enantioselective Hydrolyse von Enolestern. Der Hefestamm *P. farinosa* wird in großem Überschuß eingesetzt. Bei Enolestern mit *n* = 7 ist die Induktion trotz gleicher Konfiguration wie bei den anderen Ringgrößen entgegengesetzt.

spielsweise lieferten 78 mg Enolacetat (Schema 44; *n* = 1, R¹, R² = Me) und 14 g ausgewachsene und zentrifugierte Zellen bei pH 6.5 (Phosphatpuffer) bei 30°C (*S*)-2-Methylcyclohexanon mit 90% *ee*. Mit nur 2.7 g Zellmasse war die Reaktionsgeschwindigkeit niedriger, und nichtspezifische, von anderen Zellenzymen katalysierte Reaktionen wurden begünstigt (41% *ee*). Auch die Möglichkeit der Racemisierung infolge der verlängerten Reaktionszeiten bei 30°C (24 h statt 3 h) sollte hier berücksichtigt werden.

Wegen der großen Menge an Hefezellen, die für diesen Prozeß erforderlich ist, sowie der großen Probleme durch Emulsionsbildung bei der Aufarbeitung entwickelten Ohta et al. ein für größere Ansätze besser geeignetes Verfahren^[87]. Da die Hydrolyse mit immobilisierten Zellen nur sehr geringe Umsätze ermöglichte, wurde ein neues System („Interface Bioreaktor“) erprobt, in dem die Mikroorganismen auf einem hydrophilen Polysaccharidträger (Agarplatte) aufwuchsen. Für die gewünschte Hydrolyse wurde eine Lösung des Enolesters in einem unpolaren Lösungsmittel zugegeben, und die Reaktion lief an der Grenzfläche zwischen den ausgewachsenen Zellen und dem Lösungsmittel ab. So sind die Mikroorganismen vor toxischen Substanzen geschützt, die frisch gezüchteten Zellen können direkt in organischen Lösungsmitteln verwendet werden und die Rückgewinnung des Produkts ist stark vereinfacht. Nach dieser Methode wurden 500 mg Enolester ($n=1$, $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$) in 50 mL Isooctan mit 21 g feuchten Zellen (auf einer Fläche von 638 cm²) hydrolysiert und lieferten nach 24 h bei 25 °C (*R*)-2-Benzylcyclohexanon in 66% Ausbeute mit 84–87% *ee*.

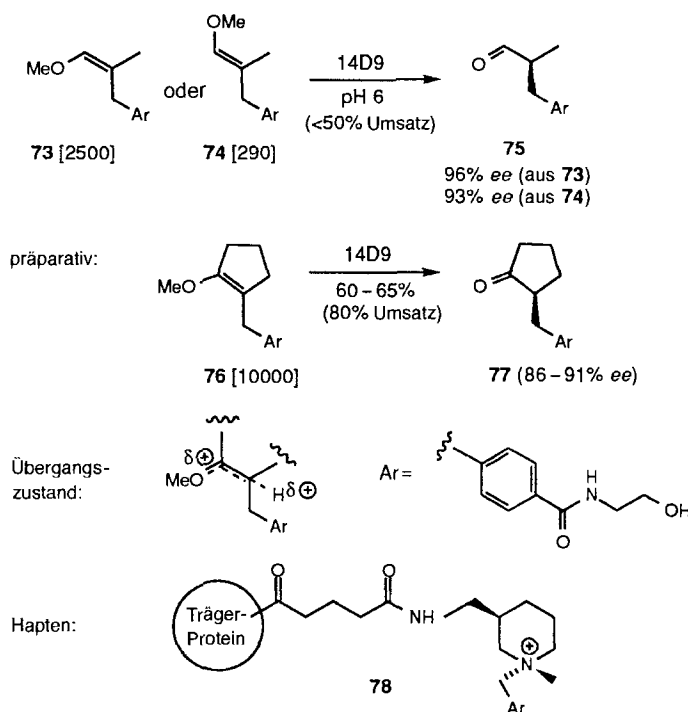
6.4. Antikörperkatalysierte Protonierung von Enolethern

Während aktive Enzyme durch Screeningverfahren gesucht werden müssen, werden katalytische Antikörper (Abzyme) gegen Antigene (Haptene) gezüchtet, die so konzipiert werden, daß sie dem Übergangszustand der geplanten Reaktion möglichst ähnlich sind^[88]. Das erste ermutigende Resultat – eine enantioselektive Protonierung eines Enolesters, die (*R*)-2-Methylcyclohexanon mit 42% *ee* lieferte – wurde mit einem Antikörper erzielt, der gegen ein Hapten mit einer Phosphonatsubstruktur gebildet worden war^[89]. Für die säurekatalysierte Protonierung der Enolether **73**, **74** und **76** wählten die Forscher am Scripps Research Institute^[90] kationische Haptene wie **78** und Ammoniumverbindungen mit ähnlichen Strukturen in der Annahme, daß der Antikörper aus Gründen der elektrostatischen Komplementarität eine Carboxylatgruppe enthielte. Diese funktionelle Gruppe würde entweder den Übergangszustand stabilisieren oder die erwünschte C-Protonierung unterstützen. Angesichts der Ähnlichkeiten zwischen dem Hapten und dem pyramidalisierten Übergangszustand der Protonenübertragung wurde eine gute Bindungsaffinität des aktivierten Substrats an den Antikörper erwartet (Schema 45).

Tatsächlich wies der monoklonale Antikörper 14D9 (aus 23 Antikörperstämmen, die gegen **78** gezüchtet wurden) eine ausgezeichnete Aktivität sowohl in bezug auf die Reaktionsgeschwindigkeit als auch im Hinblick auf die Enantioselektivität der Hydrolyse von **73** ($k_{\text{kat}}/k_{\text{unkat}} = 2500$; 96% *ee*) und, etwas schwächer, von **74** ($k_{\text{kat}}/k_{\text{unkat}} = 290$; 93% *ee*) auf^[90a]. Interessanterweise geben *E*- und *Z*-Enolether das gleiche Enantiomer.

Wurde die Reaktion in einem Cyanidpuffer (pH 6) bei 25 °C über mehrere Tage durchgeführt (< 50% Umsatz), wird der gebildete Aldehyd **75** durch Cyanhydrinbildung vor Racemisierung geschützt. Trotzdem muß mit einem Verlust an Enantiomerenreinheit von ca. 1.5 sowie ca. 5% *ee* bei der Hydrolyse von **73** bzw. **74** als Folge der unkatalysierten Nebenreaktionen gerechnet werden.

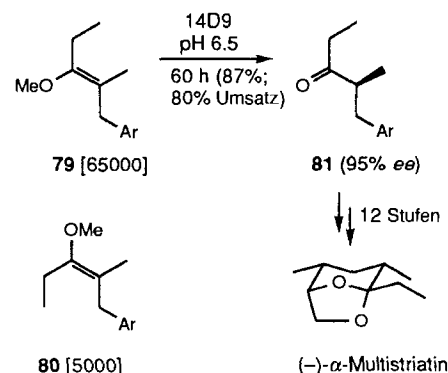
Das gleiche Abzym hydrolysiert **76** mit einer Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 10⁴^[90b]. Mit



Schema 45. Antikörperkatalysierte enantioselektive Protonierung von Enolethern. In eckigen Klammern sind die Geschwindigkeitserhöhungen $k_{\text{kat}}/k_{\text{unkat}}$ angegeben.

dem Antikörper 14D9 in katalytischer Menge (400 mg, ca. 2.7 mmol; ca. 0.15 Mol-%) verläuft die Hydrolyse von **76** (500 mg, 1.83 mmol) mit 80% Umsatz in fünf Stunden und liefert das Keton **77** mit 89–91% *ee*. Nach Abtrennen der niedermolekularen Verbindungen **76** und **77** durch Dialyse und anschließende Kristallisation wird **77** (86% *ee*) in 60–66% Ausbeute erhalten; der Antikörper wird mit ca. 5% Aktivitätsverlust zurückgewonnen. Ein Enantioselektivitätsverlust von ca. 10% wird auf die Nebenreaktionen zurückgeführt. Mit größeren Mengen des Abzyms hätte bewiesen werden können, daß die antikörperkatalysierte Hydrolysereaktion in der Tat vollständig enantioselektiv ist.

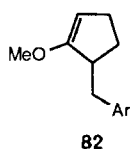
Eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 65000 und eine Enantioseitendifferenzierung von mehr als 200:1 wurde bei der durch 14D9 katalysierten Hydrolyse des *Z*-Enolethers **79** gemessen^[91] (Schema 46). Wie bei den Reak-



Schema 46. Antikörperkatalysierte enantioselektive Protonierung eines Enolethers. In eckigen Klammern sind die Geschwindigkeitserhöhungen $k_{\text{kat}}/k_{\text{unkat}}$ angegeben.

tionen der *Z*- bzw. *E*-Enolether **73** und **74** ist die Katalyse bei **79** sehr viel wirksamer als bei **80** ($k_{\text{kat}}/k_{\text{unkat}} = 5000$). In präparativem Maßstab wurden 180 mg **79** und 0.23 Mol-% teilweise gereinigtes 14D9 zu **81** umgesetzt, das nach 80% Umsatz in 87% Ausbeute und mit 95% *ee* isoliert wurde. Das Keton **81** wurde als chiraler Baustein in der Synthese des Insektenpheromons (–)- α -Multistriatin eingesetzt.

Aufbauend auf mechanistischen Untersuchungen kamen Reymond, Lerner et al. zur Schlußfolgerung, daß die angenommene Carboxylatfunktion in der Bindungsstelle des Antikörpers sich nicht in einem bindungsfähigen Abstand zum protonierenden tetragonalen Kohlenstoffatom befindet, sondern daß sie eher in Wechselwirkung mit dem elektronenarmen C-Atom tritt,



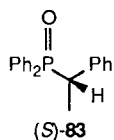
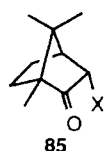
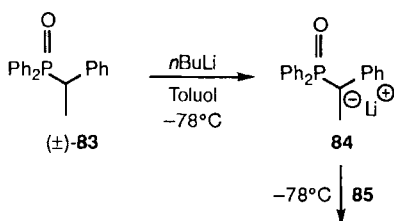
das die Methoxygruppe trägt^[92]. So wird sowohl die Hydrolyse von **76** als auch des regioisomeren Enolethers **82** signifikant durch 14D9 katalysiert. Die ursprünglich angenommene Ähnlichkeit zwischen den Strukturen des Haptens und des Übergangszustands reicht also nicht aus, um den festgestellten Effekt hinreichend zu erklären^[92a]. Aus Inhibierungsexperimenten mit **73** in Gegenwart von Haptenanaloga konnte die Orientierung des Enolethers im Übergangszustand relativ zum Hapten abgeleitet werden, und die Bedeutung von hydrophoben Bindungswechselwirkungen zwischen den Enolethersubstituenten und dem Antikörper für die Pyramidalisierung des protonenakzeptierenden C-Atoms wurde erkannt^[92b].

das die Methoxygruppe trägt^[92]. So wird sowohl die Hydrolyse von **76** als auch des regioisomeren Enolethers **82** signifikant durch 14D9 katalysiert. Die ursprünglich angenommene Ähnlichkeit zwischen den Strukturen des Haptens und des Übergangszustands reicht also nicht aus, um den festgestellten Effekt hinreichend zu erklären^[92a]. Aus Inhibierungsexperimenten mit **73** in Gegenwart von Haptenanaloga konnte die Orientierung des Enolethers im Übergangszustand relativ zum Hapten abgeleitet werden, und die Bedeutung von hydrophoben Bindungswechselwirkungen zwischen den Enolethersubstituenten und dem Antikörper für die Pyramidalisierung des protonenakzeptierenden C-Atoms wurde erkannt^[92b].

7. Enantioselective Protonierung eines Phosphanoxid-Carbanions

Vor kurzem konnten Vedejs und Garcia-Rivas das Phosphanoxid **83** über eine enantioselective Protonierung des Carbanions **84** deracemisieren^[93] (Schema 47) und bestätigten so, daß durch einen P=O-Substituenten stabilisierte benzyliche Carbanionen planar sind oder rasch invertieren.

Mit den chiralen Campher-Protonendonoren **85b** und **85c** wurden bei der Protonierung des Carbanions **84** zufriedenstellende Enantioseitendifferenzierungen von 47 bzw. 81–83% *ee*



- | | |
|----------------------------|------------------------|
| a X = CN | 0% <i>ee</i> |
| b X = PO(OEt) ₂ | 47% <i>ee</i> |
| c X = NHPh | 81–83% <i>ee</i> |
| | (24% <i>ee</i> in THF) |

Schema 47. Enantioselective Protonierung eines Phosphanoxid-Carbanions.

erzielt. Interessanterweise waren die chiralen Di- und Triamine **29a** und **29b**, die sehr effizient Enolate protonieren (siehe Abschnitt 3.5), bei **84** unwirksam (0–29% *ee*).

In dieser Reaktion, in der der am wenigsten acide Chromophor **85c** zur höchsten chiralen Induktion führt, scheint die intermediäre Bildung gemischter Aggregate mit definierter, wenn auch unbekannter Struktur entscheidend zu sein^[94]. Im stark koordinierenden Lösungsmittel THF wird der Reaktionsverlauf stark verändert, und es können lediglich 24% *ee* erreicht werden.

8. Zusammenfassung und Ausblick

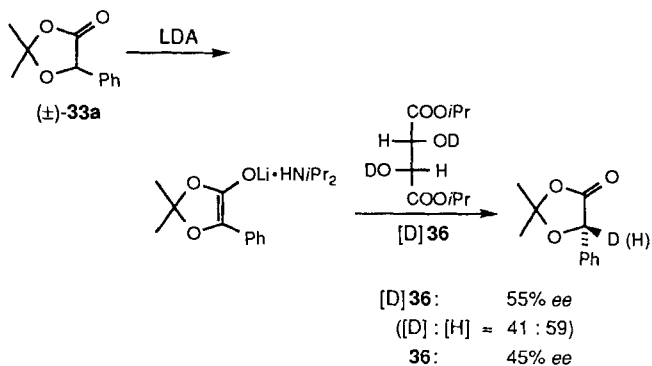
In den vergangenen Jahren hat sich die enantioselective Protonierung zu einem Gebiet intensiver Forschungstätigkeiten entwickelt, und zahlreiche Methoden wurden erarbeitet, die einen direkten und effizienten Zugang zu Carbonylverbindungen mit hoher Enantiomerenreinheit ermöglichen. Die Bedeutung dieser „jungen“ Reaktion wird gerade jetzt durch eine wachsende Zahl von Anwendungen in Synthesen von Entzündungshemmern^[53, 54, 66], Pheromonen^[87, 92] und Duftstoffen^[19] untermauert. Trotzdem ist gegenwärtig noch kein allgemein anwendbares Reagens bekannt, vielmehr ist der chirale Protonendonor jeweils nur für einen bestimmten Typ von Substrat und unter wohldefinierten Bedingungen spezifisch.

Die komplexen Verhältnisse bei Enolatprotonierungen rühren daher, daß die Reaktionspartner nicht als einfache, monomolekulare Spezies aufgefaßt werden können, sondern als viele ineinander umwandelbare Aggregate mit unterschiedlicher Reaktivität vorliegen. Die Vorgänge sind wegen der sich während der Protonierung verändernden Zusammensetzung des Reaktionsgemisches allerdings noch komplizierter. Die Amin- und Lithiumsalzeffekte^[5], die entscheidende Rolle des Lösungsmittels und auch die Nichtlinearität zwischen chiraler Induktion und der Enantiomerenzusammensetzung des Reagens^[35] sind typische, auf die Veränderungen der supramolekularen Zusammensetzung der reagierenden Spezies zurückzuführende Phänomene.

Auf den Einfluß von Amin und Lithiumamid wurde zuerst von Duhamel und Mitarbeitern hingewiesen^[10, 12, 13] (siehe Abschnitt 3.1), die zeigten, daß die Enantioselectivität der Protonierung in hohem Maße vom eingesetzten chiralen oder achiralen Lithiumamid abhängt. Die Protonierung eines Komplexes aus Enolat und chiraalem Amin^[5] mit einer achiralen Protonenquelle lieferte ebenfalls ein enantiomer angereichertes Produkt^[10, 12, 48].

Hünig et al. bewiesen die Wechselwirkungen mit Aminen im Verlauf der Protonierung^[14a, c], als sie eine lediglich unvollständige Deuterierung feststellten, wenn (±)-**33a** mit LDA deprotoniert und der Enolat-HN_iPr₂-Komplex mit [D]**36** deuteriert wurde (Schema 48). Allerdings hat das Amin hier keinen Einfluß auf die Enantioselectivität und spielt im Übergangszustand nicht notwendigerweise eine Rolle.

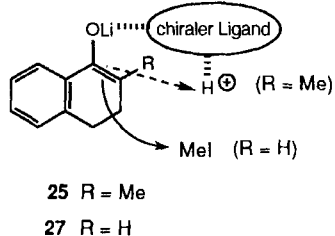
Eine vollständige Deuterierung und ein *ee*-Wert von 57% konnten mit LHMDs statt LDA erreicht werden. Das Fehlen eines Amineffekts während der Deuterierung in Gegenwart des weniger basischen HMDs war bereits von Duhamel et al. bemerkt worden^[13]. Genauso erkannten wir, daß die Regioselectivität der Protonierung von Dienolaten in Gegenwart von LDA



Schema 48. D/H-Scrambling bei der enantioselektiven Deuterierung eines Komplexes aus einem Enolat und einem sekundären Amin.

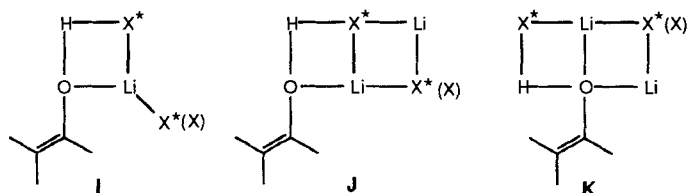
und HNiPr_2 verbessert wird, obwohl das Amin die Enantioselektivität wenig beeinflusst (Schema 10^[37], 25^[35] und 26^[60])^[95].

Im Unterschied dazu konnten Vedejs et al.^[53] sowie Koga et al.^[50] demonstrieren, daß chirale Liganden die enantioselektive Protonierung des Enolats wirksam kontrollieren können. Die „interne Reprotonierung“^[53] des Enolats über den 1:1:1-Komplex **30** aus Enolat, chiraalem Amin und chiraalem Lithiumamid wurde durch Erhöhung der Acidität der NH-Gruppe mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ erreicht (siehe Abschnitt 3.5). Ein eindrucksvolles Beispiel für eine „externe“ Protonierung eines Komplexes aus einem Enolat, einem vierzähligen chiralen Amin und LiBr mit AcOH wurde von Yasukata und Koga beschrieben^[50]. Überraschenderweise finden die Protonierung des chiralen Komplexes mit dem Enolat **25** und die Methylierung des chiralen Komplexes mit dem Enolat **27** mit entgegengesetzter Enantiotopizität statt und ergeben so das gleiche Produkt (siehe Abschnitt 3.4). Gemäß den von Vedejs festgestellten Befunden kann angenommen werden, daß intern ein Proton vom chiralen Liganden auf eine Seite des Enolats übertragen wird, während die Methylierung eines konformativ und strukturell ähnlichen Komplexes auf der entgegengesetzten Seite stattfindet^[52, 96]. Der Zusatz von LiBr in Toluol ist für den Erfolg dieser Reaktion unentbehrlich. Lithiumhalogenide, -alkoxide und -amide haben bekanntermaßen einen tiefgreifenden Einfluß auf die Enolataggregation und führen bevorzugt zu einer Desaggregation der Enolat-tetramere und -dimere **F** bzw. **G** zu den monomeren gemischten Aggregaten **H** (Schema 49)^[2a, 97, 98]. Weiter-

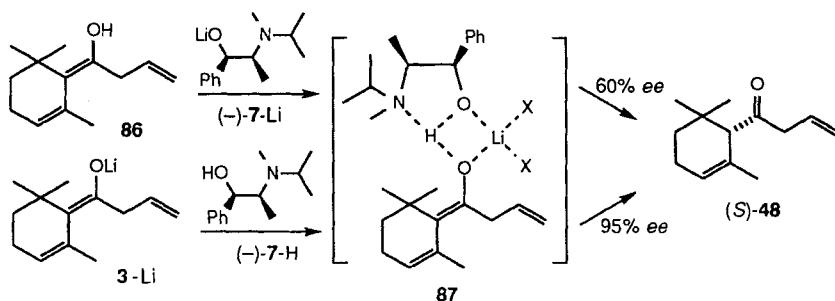


hin wird bei sterisch gehinderten Komponenten die Bildung oligomerer, cyclischer Enolate behindert^[97a]. Daher erscheint es vernünftig anzunehmen, daß effiziente enantioselektive Protonierungen über die Bildung monomerer Enolatkomplexe vom Typ **I**, **J** oder **K** (X^* = zwei- (oder mehr-) zähliger chiraler

Ligand, X = achiraler Ligand) verlaufen, auf die unmittelbar eine irreversible C-Protonierung folgt^[6b, 99]. In diesen Komplexen ist die chirale Information, die für den anschließenden irre-



Schema 50. Vergleich von Enol- und Enolatprotonierung.



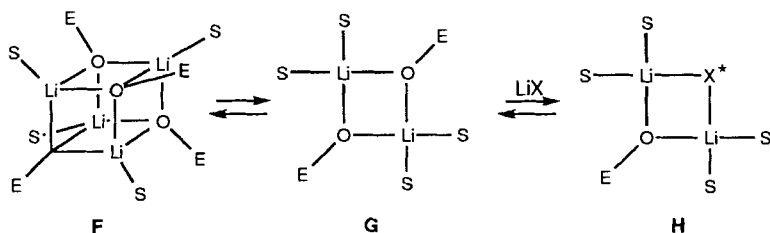
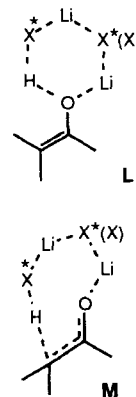
Schema 50. Vergleich von Enol- und Enolatprotonierung.

versiblen Protonentransfer erforderlich ist, noch immer intakt. Die Annahme intermediärer Enol/Enolat-Hybridstrukturen (z. B. **87**, Schema 50) wird durch die enantioselektive Ketonbildung aus dem isolierten Enol **86** in Gegenwart des chiralen Lithiumalkoxids $(-)\text{-7-Li}$ gestützt, die das gleiche (*S*)-Keton **48** lieferte wie die Enolatprotonierung. Der niedrigere Enantiomerenüberschuß (60%) ist vermutlich auf gleichzeitige nichtenantioselektive Protonierung zurückzuführen^[100]. Der Komplex **87**, der wahrscheinlich mit chiralen oder achiralen Liganden weiter aggregiert ist, könnte letztlich das Proton unter Mitwirkung des N-Atoms über einen neungliedrigen Übergangszustand übertragen, in dem die Atome N, H und C mehr oder weniger colinear angeordnet wären.

Im Hinblick auf die ähnlich verlaufenden Deprotonierungen von Ketonen, die oft zwei Lithiumamidmoleküle in einem optimal angeordneten, achtgliedrigen cyclischen Übergangszustand einbeziehen, kann ein analoges, allgemeines Modell für die Enolatprotonierungen der höheren Aggregate **J** und **K** formuliert werden: Die formale Trennung der inneren

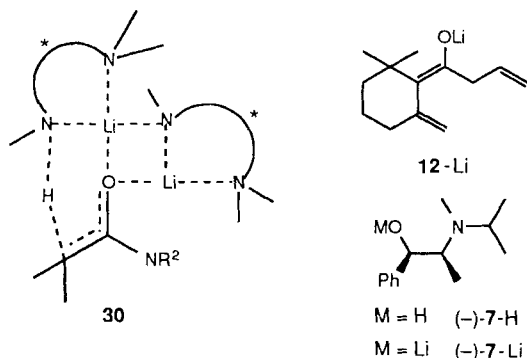
Bindung in den leiterartigen Aggregaten **J** und **K** führt zur Bildung des Komplexes **L**^[101], der dann über den achtgliedrigen Übergangszustand **M** C-protoniert würde.

Mindestens zwei Beispiele lassen sich anführen, in denen die Protonierung auf die Teilnahme von zwei oder mehr chiralen Reagensmole-



Schema 49. Enolataggregationen. E = Enolat, S = Lösungsmittel, X = Ligand (Halogenid, RO^- , R_2N^-).

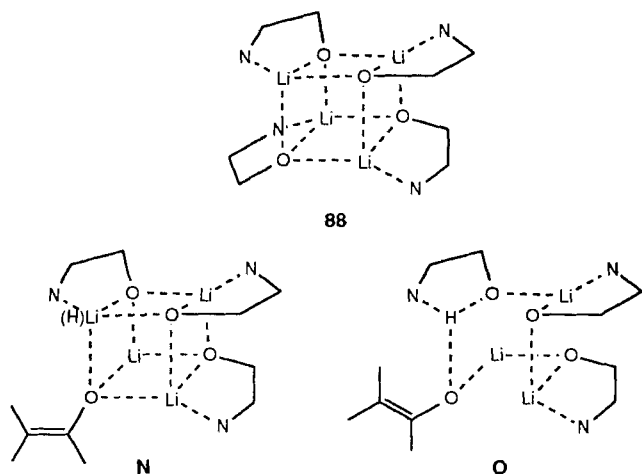
külen hinweist: 1. Die von Vedejs festgestellten internen Protonierungen der 1:1:1-Komplexe **30**^[53] aus Enolat, chiralem Amin und chiralem Lithiumamid (Schema 51, siehe Abschnitt 3.5) und 2. die Protonierung des Enolats **12**-Li mit einer 1:2-Mischung aus



Schema 51. Schematische Darstellung des Komplexes **30** sowie die Formeln der chiralen Verbindungen **12**-Li, **(-)-7-H** und **(-)-7-Li**.

dem Aminoalkohol **(-)-7-H** und dem entsprechenden Lithiumalkoxid **(-)-7-Li**^[35] (siehe Abschnitt 3.2). Die Ergebnisse dieser Reaktion ändern sich nicht signifikant, wenn zunächst das Enolat mit dem Lithiumalkoxid komplexiert und dann durch den Aminoalkohol protoniert wird; wichtig ist allerdings, daß **(-)-7-Li** zu Beginn der Protonierung vorliegt. In Übereinstimmung mit diesen Befunden wurde eine nichtlineare Beziehung zwischen der Enantiomerenreinheit des chiralen Reagens und dem Enantiomerenüberschuß des Reaktionsprodukts erhalten. Möglicherweise ändert **(-)-7-Li** nicht nur die Struktur der reaktiven Spezies, sondern senkt auch noch deren Acidität^[102].

Die Analogie zur tetrameren Struktur **88** (schematische Darstellung) von kristallinem Lithiumephedrat^[103] führt zur Spekulation über ähnliche 3:1-Mischaggregate **N** bei der Enolatprotonierung durch Aminoalkohole. In Lösung und in Gegenwart einer Protonenquelle könnte man eine Vielzahl von miteinander im Gleichgewicht stehenden Spezies wie **O** mit teilweise gelösten Bindungen erwarten.



Kürzlich durchgeführte Stabilitätsbetrachtungen von achtgliedrigen Ringaggregaten^[97] und ebenso faszinierende Röntgenstrukturdaten von „partiell deprotonierten“ Mischaggregaten (mit Li- und H-Bindungen)^[104] machen die oben disku-

tierten mechanistischen Überlegungen glaubhaft, beleuchten aber auch, wie komplex Protonenübertragungen sind. Sicher wird aber die Anwendung neuerer spektroskopischer und rechnergestützter Methoden eine bessere Kenntnis des dynamischen Verhaltens von wechselwirkenden Aggregaten vermitteln und ein Tor zur Entwicklung von maßgeschneiderten Reagentien und Katalysatoren auf dem Gebiet der Enolatprotonierung aufstoßen.

Während der Anfertigung dieses Beitrags wurde über die effiziente enantioselektive Protonierung von Mg-Enolaten von 2-Alkyltetralonen mit aus 1,1'-Binaphthalin-8,8'-diol erhaltenen Carbamaten berichtet^[105], und eine Übersicht über enantio- und diastereoselektive Protonierungen ist erschienen^[106].

Ich möchte meinen Kollegen, besonders Dr. R. L. Snowden, Dr. B. Winter, Dr. V. Rautenstrauch und Dr. B. Maurer für wertvolle Vorschläge und die kritische Durchsicht des Manuskripts danken.

Eingegangen am 21. November 1995 [A 140]
Übersetzt von Dr. Stefan Herrmann, Bonn

- [1] In den Sonderfällen von Enolaten oder Dienolaten mit C_s -Symmetrie kann die Protonierung auch als enantiotopie Gruppendifferenzierung angesehen werden. Für ein Beispiel einer enantioselektiven Protonierung eines C_s -symmetrischen Dicarboxylats siehe K. Fuji, M. Node, S. Terada, M. Murada, H. Nasagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6404.
- [2] Wichtige Arbeiten: a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624; E. Juaristi, A. K. Beck, J. Hansen, T. Matt, T. Mukhopadhyay, M. Simson, D. Seebach, *Synthesis*, **1993**, 1271; D. Seebach, *Proc. Robert A. Welch Found. Conf. Chem. Res.* **1984**, *27*, 93; b) H. C. Brown, R. K. Dhar, K. Ganesan, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2716; I. Paterson, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1821; C. H. Heathcock, *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 99; D. A. Evans, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 1; R. M. Pollack, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4913.
- [3] T. T. Tidwell, *Ketenes*, Wiley, New York, **1995**; *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 273; H. R. Seikaly, T. T. Tidwell, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2587.
- [4] B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135; M. P. Cooke, Jr., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1637.
- [5] Chirale Aminliganden: P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1.
- [6] Übersichtsartikel: a) L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Launay, J.-C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, II-421; b) C. Fehr, *Chimia* **1991**, *45*, 253; c) H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, *39*, 413.
- [7] R. Stewart, *The Proton: Applications to Organic Chemistry* (Hrsg.: H. H. Wasserman), Academic Press, Orlando, **1985**; H. E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 263; J. R. Keefe, A. J. Kresge, *The Chemistry of Enols* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **1990**, S. 399; B. Capon, *The Chemistry of Enones* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **1989**, S. 1063.
- [8] L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7415.
- [9] T. Kinoshita, T. Miwa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 181.
- [10] L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, II-75.
- [11] L. Duhamel, P. Duhamel, S. Fouquay, J. J. Eddine, O. Peschard, J.-C. Plaquevent, A. Ravard, R. Solliard, J.-Y. Valnot, H. Vincens, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5495.
- [12] L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2521.
- [13] L. Duhamel, S. Fouquay, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4975.
- [14] a) U. Gerlach, S. Hünig, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1323; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1283; b) U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1969; c) *ibid.* **1994**, *127*, 1981; d) U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, N. Klauzner, *ibid.* **1994**, 1989.
- [15] E. M. Arnett, F. J. Fisher, M. A. Nichols, A. A. Ribeiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 801.
- [16] T. Laube, J. D. Dunitz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1373.
- [17] (S)-Vinylglycin wurde in Pilzen nachgewiesen und spielt bei der enzymatischen Umwandlung von Homoserin in Threonin und α -Oxoglutarat eine Rolle: G. Dardenne, J. Casimir, M. Marlier, P. O. Larsen, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 1897.
- [18] L. Duhamel, J.-C. Launay, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4209.
- [19] C. Fehr, *Chirality in Industry II* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1997**, S. 335.
- [20] C. Fehr, J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6909; C. Fehr, J. Galindo (Firmenich), EP326869 **1988** [*Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 98909g].

- [21] (S)-4, dessen Duft an Rosenblüten erinnert, ist ein bei weitem wertvollere und intensiverer Duftstoff [20].
- [22] R. J. Adamski, S. Numajiri, US 3860651 1969 [Chem. Abstr. 1975, 82, 170330t].
- [23] a) C. Fehr, J. Galindo, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1828; b) R. Häner, T. Laube, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5396.
- [24] Die Elektrophilie der Esterenolate könnte auf eine Ladungsdelokalisierung zurückzuführen sein. Auch ist es möglich, daß ein Verlust von LiOMe eine Grignard-Reaktion über ein Keten [23 b] oder eine ketenoide Spezies ermöglicht.
- [25] F. Naef, R. Decorzant, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3245.
- [26] Die Protonierung mit (R,R)-Di-O,O'-Pivaloylweinsäure [8] oder mit (R)-Pantolacton [14] liefert (S)-4 mit 8 bzw. 25% ee.
- [27] Mit dem enantiomeren Reagens (+)-7-H wird (R)-4 mit 84% ee erhalten. Die Enantioseitendifferenzierung mit reinem E-Enolat sollte noch besser sein. Diese Methode ermöglicht die Herstellung von (S)- α -Damascon (S)-4 mit exzellenter Enantiomerenreinheit (99% ee, nach Umkristallisation) in 55% Ausbeute aus dem Keten 5: C. Fehr, O. Guntern, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1023.
- [28] Mit dem analogen Li-Enolat/Li-Alkoxid-Komplex ist die Enantioseitendifferenzierung niedriger (65% ee) und mit dem MgCl-Enolat/MgCl-Alkoxid-Komplex verschwindend gering (10% ee).
- [29] Die Zugabe von Allyl-Li zu 5 führt zu einer Mischung aus E- und Z-Enolaten (3-Li, E:Z = 2:1).
- [30] C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1967; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1888.
- [31] C. Fehr, J. Galindo, im Oktober 1994 bei der Neuen Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Bern, vorgetragen.
- [32] C. Fehr, J. Galindo, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [33] Würden E- und Z-Enolate eine gleich hohe, aber entgegengesetzte chirale Induktion bewirken, würde die Enantioseitenselektion ausschließlich durch den Substituenten an C(1) des Enolats gesteuert, der Substituent an C(2) wäre nicht dirigierend (siehe Schema 7). Siehe auch L. Duhamel, P. Duhamel, *C. R. Acad. Sci.* **2 1995**, 320, 689.
- [34] C. Fehr, J. Galindo, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1828.
- [35] C. Fehr, J. Galindo, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 539.
- [36] C. Fehr, J. Galindo, R. Haubrichs, R. Perret, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1537.
- [37] C. Fehr, F. Delay, P.-A. Blanc, N. Chaptal-Gradoz (Firmenich), EP Appl. 664 286, **1994** [Chem. Abstr. 1995, 123, 169378y].
- [38] D. P. Curran, M. J. Tottleben, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6050.
- [39] a) S. Takeuchi, N. Miyoshi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1992**, 551; b) S. Takeuchi, A. Ohira, N. Miyoshi, H. Mashio, Y. Ohgo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1763.
- [40] Die Bedeutung der R¹- und R²-Substituenten wird in einem Beispiel (Tabelle 2, Nr. 9) deutlich, wo nach der Protonierung eines reinen Z-Enolats lediglich eine mäßige Enantioselektivität (48% ee) festgestellt wird. In diesem Fall scheint die planare Phenylgruppe in Richtung senkrecht zur Enolatebene sterisch nicht hinreichend anspruchsvoll zu sein.
- [41] S. Takeuchi, N. Miyoshi, K. Hirata, H. Hayashida, Y. Ohgo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 2001.
- [42] D. Potin, K. Williams, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1420.
- [43] A. Yanagisawa, T. Kuribayashi, T. Kikuchi, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 107.
- [44] K. Fuji, K. Tanaka, H. Miyamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 247.
- [45] Möglicherweise bildet das Piperazin einen Komplex mit nichtumgesetztem Enolat. Die Protonierung dieses Komplexes während der hydrolytischen Aufarbeitung könnte ebenfalls enantioselektiv verlaufen.
- [46] K. Matsumoto, H. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4729.
- [47] H. Kosugi, K. Hoshino, H. Uda, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, 95–96, 401.
- [48] H. Hogeveen, L. Zwart, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 105.
- [49] In diesem Fall hätte eine Silylierung die Rückgewinnung von enantiomer hochangereichertem (–)-23 ermöglicht.
- [50] T. Yasukata, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 35.
- [51] M. Murakata, M. Nakajima, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1657.
- [52] Analoge diastereoseitenselektive Alkylierungen: K. A. Durkin, D. Liotta, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8162; L. A. Castonguay, J. W. Guiles, A. K. Rappe, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3819.
- [53] a) E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5483; b) *ibid.* **1995**, 117, 891.
- [54] E. Vedejs, N. Lee, S. T. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2175.
- [55] T. Haubenreich, S. Hünig, H.-J. Schulz, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 443; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 398.
- [56] Die Protonierung von 34a mit (R,R)-Di-O,O'-pivaloylweinsäure [8] lieferte (R)-33a mit 5% ee, die Protonierung von 38 mit Ephedrindrivaten [20] führte zu mäßigen Enantioselektivitäten (20–36% ee).
- [57] J. Rebek, Jr., *Chemtracts Org. Chem.* **1989**, 2, 337; *Angew. Chem.* **1990**, 102, 206; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 245.
- [58] a) C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1091; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1042; b) J. A. Marshall, *Chemtracts Org. Chem.* **1994**, 7, 38.
- [59] C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1093; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1044; Lit. [58 b].
- [60] C. Fehr, N. Chaptal-Gradoz, unveröffentlichte Ergebnisse. Mit (R)-50 konnte die absolute Konfiguration des aromatischen Moschusduftstoffs (S,S)-14 durch chemische Korrelation bestimmt werden.
- [61] Auch Y⁺ kann vorgebildet werden und durch einen zugegebenen externen Protonendonator ZH unter Bildung von unreaktivem Z⁺ protoniert werden.
- [62] H. Pracejus, *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9; H. Pracejus, G. Kohl, *ibid.* **1969**, 722, 1; A. Tille, H. Pracejus, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 196.
- [63] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 480; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 477.
- [64] Nach dem Isoinversionsprinzip wird die temperaturabhängige Enantioselektivität durch Veränderungen der Entropie- und Enthalpieaktivierungsparameter der beiden selektivitätsbestimmenden Schritte verursacht.
- [65] H. Pracejus, F.-W. Wilcke, K. Hanemann, *J. Prakt. Chem.* **1977**, 319, 219.
- [66] A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 485.
- [67] Diese Reaktion könnte auch über eine O-Protonierung durch X⁺H oder ZH und anschließende enantioselektive Tautomerisierung des Enols oder Protonierung eines Komplexes aus Enolat und chiraalem Liganden verlaufen (siehe Abschnitt 8).
- [68] Die Bildung des Enolats 49 wurde durch die Isolierung des entsprechenden Silylenolethers 50 bewiesen. Unter sauren Bedingungen werden sowohl 48 als auch 50 in (S)- α -Damascon (S)-4 umgewandelt.
- [69] Ohne (–)-7-H protoniert (S)-48 das Enolat 3-Li nicht enantioselektiv.
- [70] Mehrere CH-, OH- und SH-acide Verbindungen (β -Oxoester, Phenole, Thio-phenol, Carbonsäuren und rac-48), die um mehrere Größenordnungen acider als (S)-10 sind, wurden untersucht und erwiesen sich als sehr effektiv.
- [71] Siehe Lit. [67]. Da die katalytische, enantioselektive Reaktion (Schema 32) sogar noch schneller verläuft (2 min bei –50 °C), scheint die Protonierung eines Komplexes aus Enolat und chiraalem Liganden wahrscheinlicher.
- [72] A. Yanagisawa, T. Kikuchi, T. Watanabe, T. Kuribayashi, H. Yamamoto, *Synlett* **1995**, 372.
- [73] Diese kleine, aber signifikante Erhöhung der Enantioselektivität unter katalytischen Bedingungen (0.1 statt 1 Äquv. 19 in Gegenwart von 54) spiegelt allerdings eine komplexere Situation wider, in der 54 (oder das entsprechende Anion) im Übergangszustand beteiligt ist. Es wäre interessant, zu klären, ob diese Differenz nicht auf eine unterschiedliche Aufarbeitung zurückzuführen ist (die auch die Umsetzung mit Me₃SiCl umfaßt).
- [74] a) J. Muzart, F. Hénin, J.-P. Pète, A. M'Boungou-M'Passi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2531; b) O. Piva, R. Mortezaei, F. Hénin, J. Muzart, J.-P. Pète, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9263; c) O. Piva, J.-P. Pète, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5157; d) J.-P. Pète, F. Hénin, R. Mortezaei, J. Muzart, O. Piva, *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 1257, zit. Lit.
- [75] R. M. Duhaime, D. A. Lombardo, I. A. Skinner, A. C. Weedon, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 873.
- [76] In Anwendung des Isoinversionsprinzips [63, 64] kann die Inversionstemperatur aus den zwei linearen Bereichen des Eyring-Diagramms bestimmt werden ($\log[R]/[S] \sim 1/T$).
- [77] F. Hénin, J. Muzart, J.-P. Pète, A. M'Boungou-M'Passi, H. Rau, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 416; F. Hénin, A. M'Boungou-M'Passi, J. Muzart, J.-P. Pète, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2849.
- [78] F. Hénin, J. Muzart, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1161; S. J. Aboulhoda, F. Hénin, J. Muzart, C. Thorey, W. Behnen, J. Martens, T. Mehler, *ibid.* **1994**, 5, 1321; S. J. Aboulhoda, S. Létinois, J. Wilken, I. Reiners, F. Hénin, J. Martens, J. Muzart, *ibid.* **1995**, 6, 1865.
- [79] S. H. Bergens, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 958.
- [80] O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 539; H. Brunner, M. Kurzwart, *Monats. Chem.* **1992**, 123, 121.
- [81] K. Ishihara, M. Kaneeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11 179.
- [82] M. H. Novice, H. R. Seikaly, A. D. Seiz, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5835.
- [83] Eine geschwindigkeitsbestimmende C-Protonierung, die einer schnellen Desilylierung voranginge, würde nach einer mechanistischen Untersuchung säure-katalysierter Hydrolysen von tert-Butyldimethylsilylenolethern [82] erwartet werden.
- [84] F. Cavelier, S. Gomez, R. Jacquier, J. Verducci, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2891.
- [85] F. Cavelier, S. Gomez, R. Jacquier, J. Verducci, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2501.
- [86] K. Matsumoto, S. Tsutsumi, T. Ihori, H. Ohta, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9614.
- [87] O. Katoh, T. Sugai, H. Ohta, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1935.
- [88] Übersichtsartikel: P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1336; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1283; R. A. Lerner, P. G. Benkovic, P. G. Schultz, *Science* **1991**, 252, 659; P. G. Schultz, R. A. Lerner, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 391; G. M. Blackburn, P. Wentworth, *Chem. Ind. (London)* **1994**, 338.

- [89] I. Fujii, R. A. Lerner, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8528.
- [90] a) J.-L. Reymond, K. D. Janda, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2257; b) J.-L. Reymond, J.-L. Reber, R. A. Lerner, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 475.
- [91] S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3653.
- [92] a) J.-L. Reymond, G. K. Jahangiri, C. Stoudt, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3909; b) G. K. Jahangiri, J.-L. Reymond, *ibid.* **1994**, *116*, 11264.
- [93] E. Vedejs, J. A. Garcia-Rivas, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6517.
- [94] Während **85a** und **85b** ein C-gebundenes Proton übertragen, vermutet man, daß im Falle von **85c** das Anilin-NH-Proton übertragen wird.
- [95] Möglicherweise verläuft die γ -Protonierung über eine [1,5]-H-Umlagerung des *s-cis*-Dienols. In Gegenwart von Aminen wird das Enol/Enolat-Gleichgewicht zum Enolat verschoben und die γ -Protonierung so unterdrückt.
- [96] Die alternative Möglichkeit, die *anti*-Protonierung eines Enols oder Enolats (*anti-S₂2'*-Reaktion), ist beschrieben worden: V. R. Bodepudi, W. J. Le Noble, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3265.
- [97] a) F. E. Romesberg, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9187; b) *ibid.* **1994**, *116*, 9198; c) *ibid.* **1995**, *117*, 2166, zit. Lit.
- [98] P. Caubère, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2317.
- [99] Zur Bedeutung monomerer Enolate als reaktiver Spezies: A. Abboto, A. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6358; F. Abu-Hasanayn, M. Stratakis, A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4688; zur enantioselektiven Hydroxylierung monomerer Enolatspezies: R. D. Bach, J. L. Andrés, F. A. Davis, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 613; Y. Wei, R. Bakthavatchalam, X.-M. Jin, C. K. Murphy, F. A. Davis, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3715.
- [100] C. Fehr, J. Galindo, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [101] Vor kurzem wurde die Stabilität von leiterförmigen Lithiumenolat/Lithiumamid-Mischaggregaten zu Gunsten von sechs- oder achtegliedrigen Ringstrukturen (durch formale Entfernung der inneren „Sprossen“) in Frage gestellt [97a]. Zur Auflösung von Lithiumamid-Leiterstrukturen durch Einbau von THF-Molekülen siehe W. Clegg, L. Hornsburch, F. M. Mackenzie, R. E. Mulvey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2011.
- [102] Der Vergleich von pK_a -Werten ist oft problematisch, da sie unter Bedingungen ermittelt werden, die sich von denen bei den Enolatprotonierungen unterscheiden; siehe auch E. M. Arnett, K. D. Moe, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7288. Es sollte auch betont werden, daß scheinbar zu schwache Protonendonoren ein Enolat unter kinetischer Kontrolle vollständig protonieren können, falls die Deprotonierung der entstehenden Carbonylverbindung verhindert wird.
- [103] M. A. Nichols, A. T. McPhail, E. M. Arnett, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6222.
- [104] C. Lambert, F. Hampel, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1242; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1209; C. Lambert, P. von R. Schleyer, U. Pieper, D. Stalke, *ibid.* **1992**, *104*, 78; bzw. **1992**, *31*, 77; M. C. Etter, G. Ranawake, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4430.
- [105] K. Fuji, T. Kawabata, A. Kuroda, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1914.
- [106] S. Hünig, Houben-Weyl, *Methods of Organic Chemistry*, Vol. E21d (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 3851.

VCH Weinheim, New York

Akademie Verlag

Ernst & Sohn

ACADEMY GROUP LTD

Verlag Helvetica Chimica Acta

SIEMENS, Publicis MCD Verlag

Chemical Concepts

VCH Software

VCH PUBLISHING GROUP

Information available on Internet

www.vchgroup.de