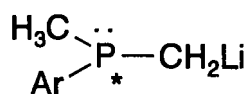
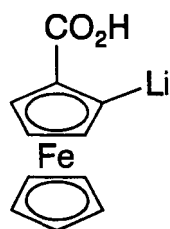
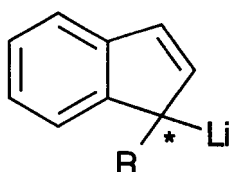
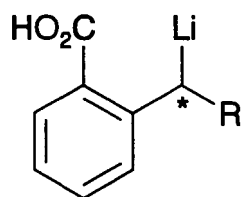
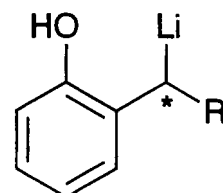
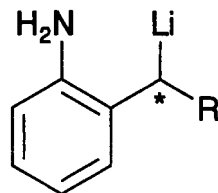
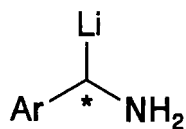
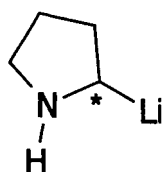
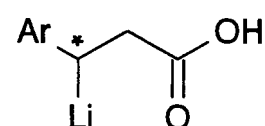
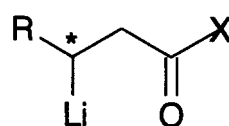
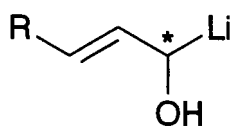
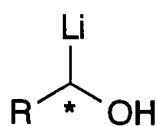
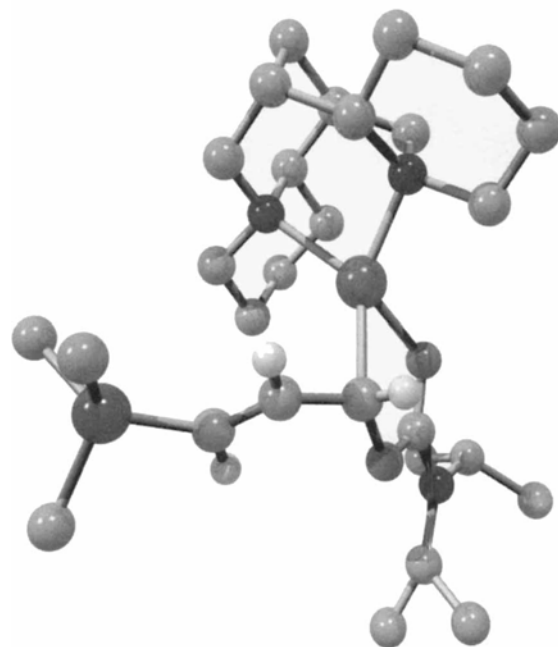


Das Kation $[\text{Li} \cdot (-)\text{-Sparteine}]^+$ erkennt enantiotope Seiten in Carbanionen und enantiotope Protonen in CH-Säuren. Die Abbildung (rechts) zeigt die Kristallstruktur des aus (3-Trimethylsilyl-2-propenyl)-*N,N*-diisopropylcarbammat erhaltenen Ionenpaars.



Die Substitution erfolgt stereospezifisch. Mit der $(-)$ -Sparteine-assistierten Deprotonierung sind hoch enantiomerenangereicherte Syntheseäquivalente für wichtige Synthone auf einfache Weise zugänglich (hier ohne Schutzgruppen aufgeführt).

Enantioselektive Synthese mit Lithium/(–)-Sparteïn-Carbanion-Paaren

Dieter Hoppe* und Thomas Hense

Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

„Chirale Carbanionen“ – gemeint sind enantiomerenangereicherte Lithium-Carbanion-Paare, in denen das carbanionische Zentrum die chirale Information trägt – galten bis vor kurzem als „Exoten“. In den vergangenen zehn Jahren wurde deutlich, daß sie eine bedeutsame Rolle in der enantioselektiven Synthese spielen können, da die Substitution des Lithiumatoms stereospezifisch – meistens unter Retention der Konfiguration – verläuft. Auch sind sie

leichter und allgemeiner zugänglich als ursprünglich vermutet. Der Kniff besteht in der Verwendung von Lithium-Kationen mit chiralen Liganden, sei es bei der kinetisch gesteuerten enantiotopos-differenzierenden Deprotonierung mit Alkylolithiumverbindungen als Base oder bei der thermodynamisch gesteuerten Gleichgewichtseinstellung in konfigurativen labilen, epimeren Ionenpaaren. Als chiraler zweizähniger Ligand hat sich das Lupinen-Alkaloid (–)-Sparteïn

bestens bewährt, seine Effizienz und Anwendungsbreite sind bislang unerreicht. Der Aufsatz gibt einen Überblick über die Herstellung chiraler Reagentien – vorwiegend umgepolte Synthone wie Homoenolate, 1-Oxyalkanide mit breitem Substitutionsmuster und α -Aminobenzyl-Anionen.

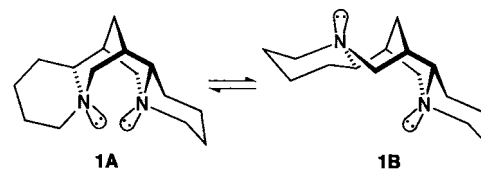
Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Chirale Synthesebausteine · Lithium · (–)-Sparteïn

1. Einleitung und Einführung in das Problem

Mit einer Serie von Aufsätzen, die auch über die grundlegenden Beiträge seiner Arbeitsgruppe Auskunft geben, machte Seebach beginnend im Jahre 1969 das Konzept der Reaktivitätsumpolung populär.^[1] Dem Synthetiker wurde damit ein einfaches Werkzeug für die rationelle Syntheseplanung an die Hand gegeben, und er wurde zur Suche nach neuen Synthesebausteinen angeregt. Insbesondere bei Reagentien für carbanionische Synthone vom d¹- und d³-Typ ist ein hoher Standard erreicht worden, der in bezug auf die Steuerung von Reaktivität und der verschiedenen Ebenen der Selektivität nur noch wenige Wünsche offenläßt. Seebach hat immer wieder darauf hingewiesen, daß Reaktivität und Selektivität von carbanionischen Reagentien in hohem Maße vom Gegenion und von der Struktur der beteiligten Aggregate abhängen.^[2] Im folgenden soll verdeutlicht werden, daß gerade der scheinbare Nachteil der meisten d¹- und d³-Reagentien – eine fehlende oder zumindest abgeschwächte Mesomeriestabilisierung und damit ein erschwerter Zugang – ihnen eine neue Qualität verleiht.

Das carbanionische Zentrum des Lithium-Carbanion-Paars strebt in Nachbarschaft zu + M-Substituenten eine pyramidale und damit eine potentiell chirale Konfiguration an, es kann somit zum Träger chiraler Information werden und neue Stra-

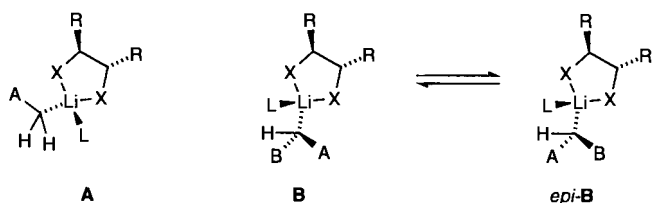
tegien der enantioselektiven Synthese ermöglichen. Chirale Liganden am Kation – und hier in erster Linie das Alkaloid (–)-Sparteïn **1** (Schema 1) – erweisen sich dabei als erstaunlich effiziente Hilfsmittel.



Schema 1. Konformationen von (–)-Sparteïn **1**.

Die Lithium-Derivate von Carbanionen bilden im unpolaren Solvens enge, meist als dimere, tetramere und bisweilen auch als höhere Aggregate vorliegende Ionenpaare.^[2, 3] Dabei bevorzugt das Lithium-Kation in der Regel eine annähernd tetraedrische, durch vier Donorliganden abgesättigte Koordinationsgeometrie. Es ist daher naheliegend, das Kation mit chiralen, enantiomerenreinen Liganden zu versehen und zu hoffen, daß in der Reaktion mit achiralen prostereogenen Substraten eine Stereoselektion eintritt. Der Übersichtlichkeit halber soll für unsere ersten Gedankenexperimente ein zweizähniger, C₂-symmetrischer Ligand^[4, 5] und ein η_1 -gebundenes Anion gewählt und außerdem das monomere Ionenpaar betrachtet werden. Das Ionenpaar **A** trägt einen achiralen Alkanidrest, d. h. eine chirale Induktion kann lediglich vom chiralen Kation bewirkt werden (Schema 2). Wenn beide Komponenten des Ionenpaars (das

[*] Prof. Dr. D. Hoppe, Dr. T. Hense
Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, D-48149 Münster
Telefax: Int. + 251/8339772

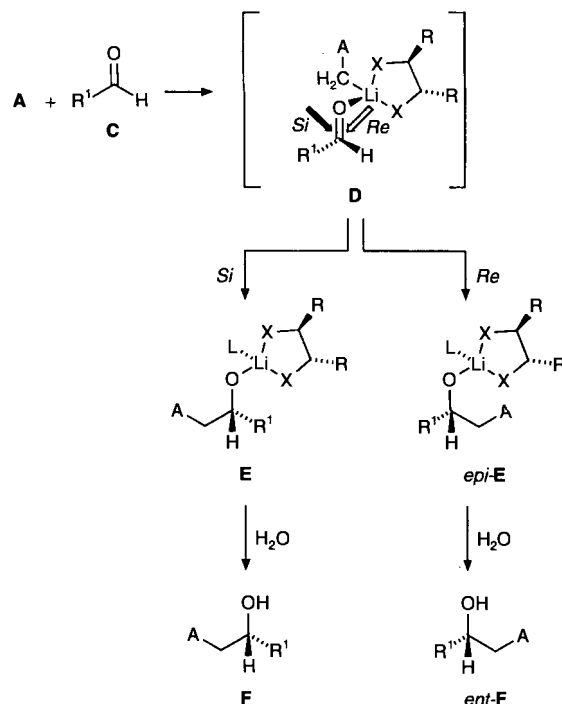


Schema 2. Typen von chiralen Lithium-Carbanion-Paaren. X: z. B. OR, NR₂; L: z. B. OEt₂; A, B: C- oder Heteroatomsubstituenten.

Kation und das Anion) chiral sind, resultiert mit **B** und **epi-B** ein Paar von Epimeren. Auf die Konsequenzen wird noch eingegangen.

Bereits **A** kann enantiotopie Seiten und Gruppen im prochiralen^[6] Reaktionspartner „erkennen“, denn es werden diastereomorphe, prinzipiell energetisch ungleiche Übergangszustände durchlaufen (Schema 3). Dies ist augenfällig am Komplex **D**, der sich aus **A** und **C** bildet: Die vormals enantiotopen Halbräume *Re* und *Si* sind in der Zwischenstufe **D** diastereotop, und der Alkanidrest ACH₂⁻ wird mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten unter Bildung der Addukte **E** und **epi-E** übertragen. Deren Hydrolyse führt zu den Enantiomeren **F** und **ent-F**, von denen eines im Überschuss anfällt.^[7] Einige Beispiele aus der Frühzeit der Entwicklung gibt Schema 4.

Ähnlich ist die Situation, wenn **A** gegenüber dem prostereogenen Substrat A-CH₂-B als chirale Base wirkt, hier müssen die enantiotopen Gruppen, das *pro-S*-H-Atom H_S und das *pro-R*-H-Atom H_R, unterschiedliche Reaktivitäten aufweisen. Sofern die Ionenpaare **B** und **epi-B** unter den Reaktionsbedingungen konfiguratativ stabil sind und die Substitution stereospezifisch (also unter Retention oder auch Inversion) verläuft, spiegelt das Enantiomerenverhältnis **G**:**ent-G** unmittelbar das Ergebnis der enantiotopen Differenzierung zwischen H_S und H_R wider (Schema 5). Dabei bestimmt also das neu entstandene Stereozentrum am carbanionischen C-Atom den stereochemischen Verlauf der Substitution.



Schema 3. Enantiofaciale Selektion eines Ionenpaares mit achiralem Rest mit einer prochiralen Carbonylverbindung.

Bis auf wenige Ausnahmen, von denen später die Rede sein wird, ist jedoch Konfigurationsstabilität der carbanionischen Zwischenstufe nicht gegeben,^[15] die Ionenpaare **B** und **epi-B** setzen sich ins Gleichgewicht. Schema 6 faßt die möglichen Situationen zusammen, dabei wurde zur Vereinfachung nur die Substitution unter Retention der Konfiguration aufgenommen. Unter der Annahme $k_R \approx k_S \gg k_{epi}$ entspricht das Verhältnis **G**:**ent-G** der Gleichgewichtslage **B**:**epi-B**. Besondere Glücksfälle sind gegeben, wenn eines der Diastereomere, **B** oder **epi-B**, kristallisiert und so in der Reaktionsmischung überwiegend ein

Dieter Hoppe, geboren 1941 in Berlin, war ab 1960 in Hannover als Chemotechniker tätig, bevor er 1965 mit dem Chemiestudium an der Universität Göttingen begann. Er promovierte 1970 bei U. Schöllkopf mit einer Dissertation über metallierte Isonitrile. Es schloß sich 1977 die Habilitation in Göttingen mit einem Thema aus dem Bereich der β -Lactamchemie an. 1977–1978 arbeitete er als Postdoktorand bei R. W. Woodward an der Harvard University in Cambridge (Massachusetts). Nach der Tätigkeit als Privatdozent an der Universität Göttingen wurde er 1985 auf eine C4-Professur an die Universität Kiel berufen. 1992 folgte er einem Ruf an die Universität Münster. Seine Arbeiten wurden mit dem Otto-Bayer-Preis (1993) ausgezeichnet. Er ist Mitherausgeber der Zeitschrift *Synthesis*. Seine Forschungsgebiete sind die Entwicklung von stereoselektiven und insbesondere enantioselektiven Synthesemethoden auf Basis der Carbanionenchemie.

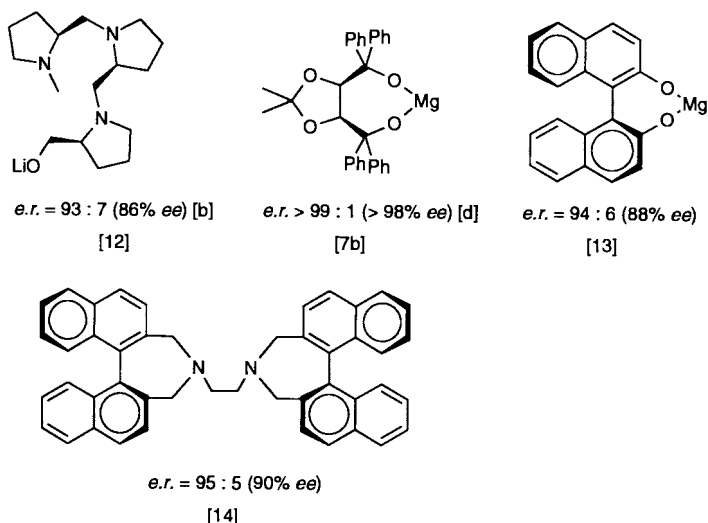
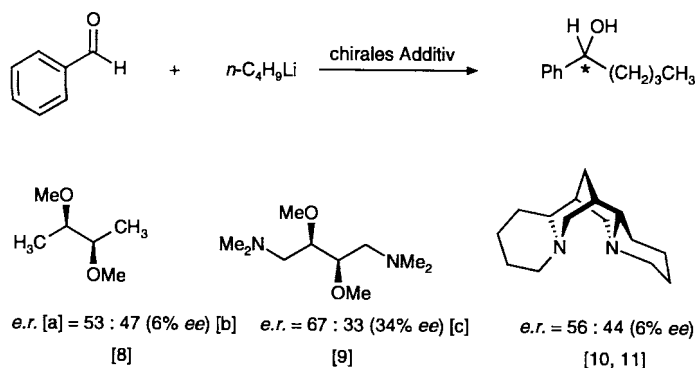
Thomas Hense, geboren 1964 in Oldenburg, studierte ab 1987 Chemie in Münster und trat 1992 in den Arbeitskreis von D. Hoppe ein. Seine 1996 abgeschlossene Dissertation beschäftigt sich mit kinetischen Racematspaltungen durch (–)-Sparteine-vermittelte Deprotonierung. 1997 begann sein Postdoktoranden-Aufenthalt bei J. Otera in Okayama (Japan) mit Arbeiten auf dem Gebiet der enantioselektiven Katalyse.



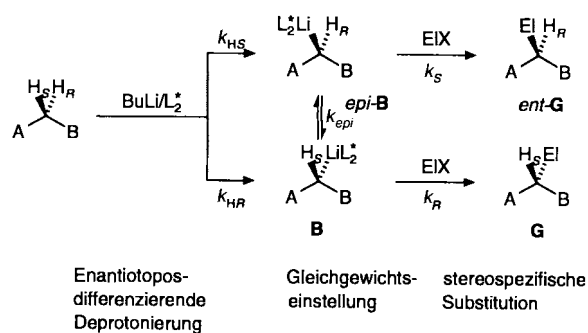
D. Hoppe



T. Hense



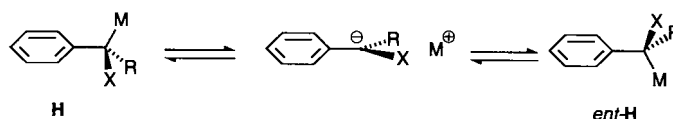
Schema 4. Addition von Komplexen aus *n*-Butyllithium und chiralen Liganden an Benzaldehyd unter Differenzierung zwischen den enantiotropen Seiten. [a] *e.r.* = enantiomerisches Verhältnis (Enantiomerenverhältnis). [b] 2.0 Äquiv. Ligand wurden verwendet. [c] Mit 9 Äquiv. wurden 86% *ee* erzielt. [d] Mit Butylmagnesiumchlorid.



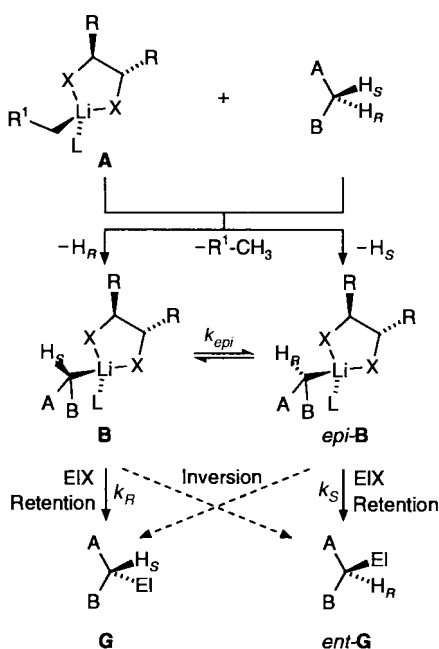
Schema 6. Grenzfälle in der Substitution chiraler Ionenpaare.

Diastereomer anfällt. Dieser Sonderfall einer dynamischen kinetischen Racematspaltung durch Kristallisation wurde auch als „asymmetrische Umwandlung zweiter Ordnung“^[16] bezeichnet. Ein weiterer Grenzfall – die kinetisch gesteuerte stereoselektive Substitution unter dynamischer kinetischer Racematspaltung^[16c, d] – tritt dann ein, wenn sich die Geschwindigkeitskonstanten k_R und k_S stark unterscheiden und k_{epi} viel größer als diese ist. Im Grenzfall (z. B. $k_{epi} \gg k_R > k_S$) wird das Enantiomerenverhältnis **G:ent-G** allein durch den Quotienten k_R/k_S bestimmt.^[17]

Es soll daran erinnert werden, daß achirale, im Grundzustand planare Carbanionen, welche am carbanionischen Zentrum drei unterschiedliche Substituenten tragen, in der Wechselwirkung mit dem Kation chiral werden (Schema 7). Der Austausch des



Schema 7. Chirale enge Ionenpaare und ihre Racemisierung über achirale getrennte Ionenpaare.



Schema 5. Deprotonierung einer prochiralen CH₂-Säure ACH₂B durch eine chirale Base und stereospezifische Substitution der epimeren Ionenpaare.

Kationen zwischen den enantiotropen Halbräumen in den Benzylmetallverbindungen **H** und **ent-H** an der „Ober“- und „Unterseite“ erfolgt normalerweise mit äußerster Leichtigkeit, so daß enantiomerenangereicherte Ionenpaare einer schnellen Racemisierung unterliegen, wie bereits D. J. Cram^[18] feststellte. Ist aber das Kation mit einem konfigurativ einheitlichen Liganden versehen, resultieren epimere, konfigurativ labile Ionenpaare, für die das oben Ausgeführte gilt.

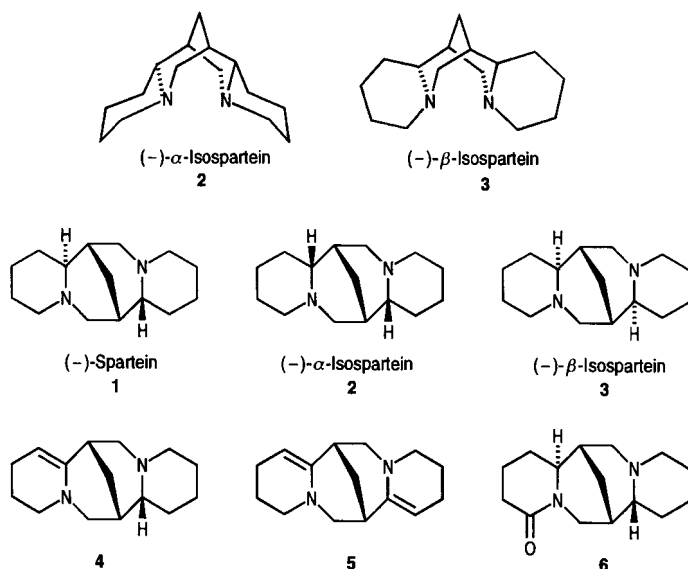
Wir können also die Einsatzbereiche von chiralen Lithium-Carbanionen in der enantioselektiven Synthese nach dem wirksam werdenden Mechanismus unterteilen:

1. Enantiofaciale Selektion mit achiralen Carbanionen, die ein chirales Kation tragen.
2. Kinetisch kontrollierte, enantiotopische Selektion bei der Deprotonierung mit chiralen Basen.
3. Thermodynamisch gesteuerte Selektion zwischen epimeren Ionenpaaren.
4. Kinetisch kontrollierte Selektion zwischen diastereomeren Ionenpaaren im Substitutionsschritt.

Wir werden ferner die Komplikationen, die sich aus der Wechselwirkung mit weiteren vorhandenen Stereozentren ergeben, betrachten und nutzen.

2. (–)-Sparteïn-modifizierte Ionenpaare – frühe Versuche und Enttäuschungen

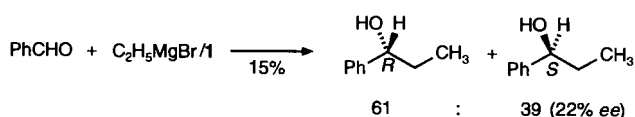
Zur chiralen Modifikation von Kationen in Carbanion-Paaren^[19] eignet sich hervorragend das Alkaloid (–)-Sparteïn^[20] **1**, denn in der nur mäßig energiereicheren Konformation **1A** (siehe Schema 1)^[21] kann es als zweizähliger Ligand fungieren. **1** ist in größeren Mengen verfügbar und wird durch Extraktion von einigen Schmetterlingsblütlern wie Besenginster gewonnen.^[22] Anders als seine Diastereomere^[23] (–)- α -Isosparteïn **2** und (–)- β -Isosparteïn **3** (Schema 8) verfehlt es knapp die C_2 -



Schema 8. Einige Spartein-Diastereomere sowie die Ausgangsverbindung **6** und die Zwischenstufen **4** und **5** für semisynthetische Transformationen.

Symmetrie; **2** und **3** kommen zwar auch natürlich vor, werden aber am besten durch Isomerisierung von (–)-Sparteïn **1** über die Dehydro-Derivate **4** und **5** gewonnen.^[24] (+)-Sparteïn *ent*-**1** wurde als Inhaltsstoff des Strauches *Sophora pachycarpa* C. A. Mey beschrieben.^[25] Am günstigsten gewinnt man es durch Extraktion des im Samen der Bitterlupine *Lupinus albus* in racemischer Form enthaltenen Lactams *rac*-Lupanin **6**, dessen Racematspaltung als Salz der (–)-10-Camphersulfonsäure und Desoxygenierung schließlich *ent*-**1** liefert.^[26] Alle Spartein-Diastereomere können wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit aus alkalisch gestellten Suspensionen leicht zurückgewonnen werden.

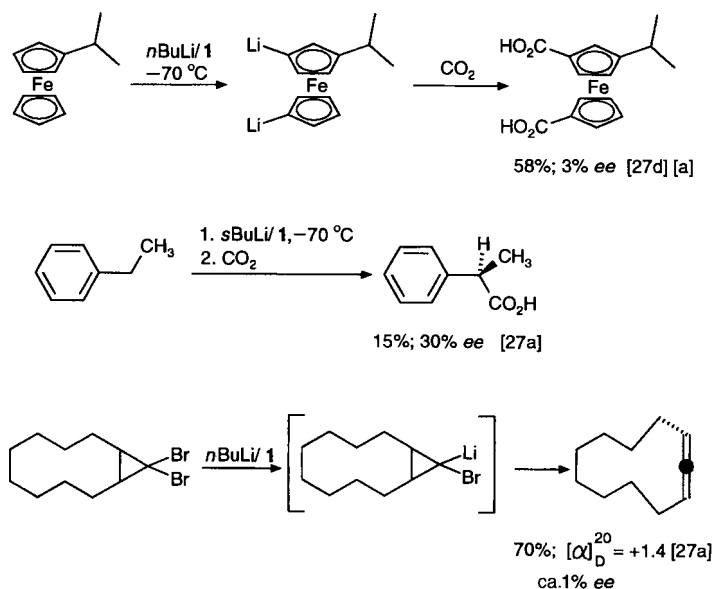
In den Jahren 1968–1970 untersuchten Nozaki, Aratani, Toraya und Noyori^[10, 27] erstmals die Eignung von (–)-Sparteïn **1** als chirales Additiv in Carbanionen-Reaktionen (Schema 9). Der höchste Enantiomerenüberschuß (22% *ee*) wurde bei der Addition von Ethylmagnesiumbromid/**1** an Benzaldehyd



Schema 9. Frühe Versuche zur (–)-Sparteïn-vermittelten nucleophilen Alkylierung von Benzaldehyd^[10, 27 a].

erzielt.^[10, 27 a] Das hier angewendete Verfahren hat nur noch historische Bedeutung,^[28] da heute effiziente katalytisch-asymmetrische Verfahren zur nucleophilen Alkylübertragung bekannt sind.^[7 a, b, c, 29]

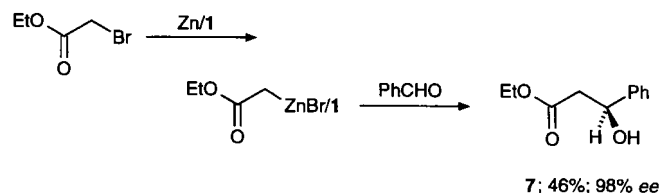
Weitere frühe Anwendungen betreffen die asymmetrische Lithiierung von Isopropylferrocen^[27 c, d] und von Ethylbenzol^[27 a] sowie Versuche zur Umlagerung von Cyclopropyl-Carbenoiden;^[27 a, b] die jeweils besten Ergebnisse sind in Schema 10 aufgeführt.



Schema 10. Frühe Anwendungen (–)-Sparteïn-vermittelter Lithiierungen. [a] Die Konfiguration ist unbekannt.

Nur sehr geringe Enantiomerenüberschüsse wurden bei der durch (–)-Sparteïn vermittelten 1,4-Addition an Enone,^[30] der Allylierung unter Palladiumkatalyse,^[31] Methyltitantrichlorid-Addition an Alkanale^[32] und der Acylierung von Lithiomethyl-p-tolylsulfoxid beobachtet.^[33]

Eine erstaunlich hohe chirale Induktion von 98% *ee* für **7** wurde von M. Guetté, J.-P. Guetté und J. Capillon bei der Reformatzky-Reaktion von Bromessigsäureethylester und Benzaldehyd in Gegenwart von (–)-Sparteïn erzielt^[34] (Schema 11).

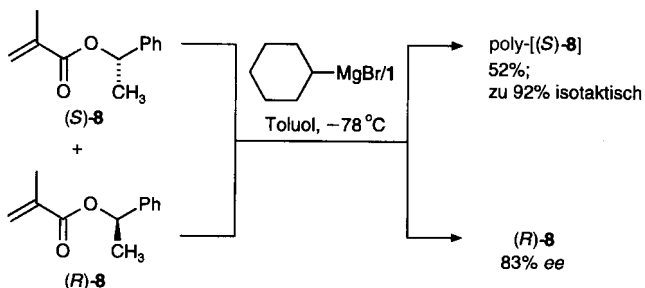


Schema 11. (–)-Sparteïn-katalysierte Reformatzky-Reaktion^[34 a].

Die Autoren selbst und andere^[35, 36] stellten jedoch für geringfügig variierte Substrate stark verringerte *ee*-Werte fest; die Gründe hierfür sind unbekannt.

(–)-Sparteïn-modifizierte Alkylolithium- und Alkylmagnesiumkomplexe haben schon früh Anwendung in der stereoselektiven anionischen Polymerisation gefunden.^[24 b, 37] Bemerkens-

wert ist die Umsetzung von racemischem Methacrylsäure-(1-phenylethyl)ester *rac*-**8** mit Cyclohexylmagnesiumbromid/**1** und weiteren Grignard-Komplexen (Schema 12): Unter kinetischer Racematspaltung wird (*S*)-**8** zu weitgehend isotaktischem Poly(methacrylat) umgesetzt, während (*R*)-**8** zurückbleibt.^[24b]

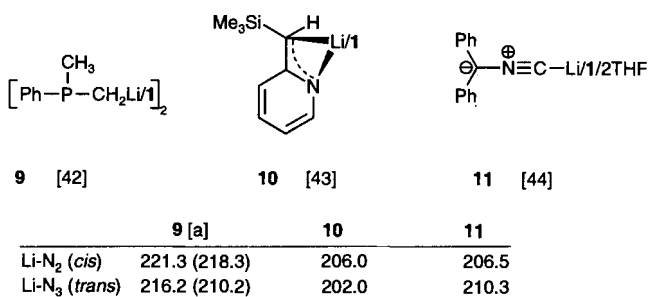


Schema 12. Anionische Polymerisation eines Methacrylsäureesters unter kinetischer Racematspaltung durch (–)-Sparteine^[24 b].

Kinetische ¹H-NMR-Studien von Fraenkel et al. belegen einen verhältnismäßig langsamen Ligandenaustausch in Dialkylmagnesium/(–)-Sparteine-Komplexen.^[38]

Die Metallkomplexe von (–)-Sparteine und Isomeren zeigen eine hohe Kristallisationstendenz. So gelangen Röntgenkristallstrukturanalysen einiger Grignard-Verbindungen,^[39] eines Allylpalladiumkomplexes^[40] und verschiedener Übergangsmetallsalze.^[41]

White, Raston et al. lösten die Strukturen der (–)-Sparteine-Komplexe (Methylphenylphosphanyl)methylolithium^[42] **9**, das als Dimer kristallisiert, und 1-Pyrid-2-yl-1-(trimethylsilyl)methylolithium^[43] **10**, das als Azaallyllithium-Derivat aufzufassen ist. Die Struktur von α-Isocyanidphenylmethylolithium/1/2 THF **11** wurde von Boche et al. bestimmt (Schema 13).^[44]



Schema 13. Li-N-Bindungslängen [pm] in ausgewählten Lithium/(–)-Sparteine-Komplexen. [a] In der Elementarzelle befinden sich zwei unterschiedliche Aggregate.

Interessant ist, daß hier das Lithiumatom den Kontakt mit dem Isonitril-C-Atom, nicht jedoch mit dem carbanionischen Zentrum sucht. Die Bindungslängen zwischen dem Lithium- und den (nichtäquivalenten) N-Atomen des (–)-Sparteins sind mit 202–216 sowie 206–221 pm sehr variabel. Die Strukturen von weiteren Lithiumkomplexen mit einem stereogenen carbanionischen Zentrum werden in Abschnitt 3 besprochen.

3. Enantioselektive Synthese mit konfigurativen labilen Lithium/Sparteine-Carbanion-Paaren

3.1 Lithiierte Allylcarbamate und enantioselektive Homoaldolreaktion

Im Jahr 1985 stellten wir fest, daß enantiomerenangereicherte sekundäre 2-Alkenyl-diisopropylcarbamate mit Butyllithium unter Retention der Konfiguration deprotoniert werden.^[45] Dies bildet die Basis für eine enantioselektive Variante der Homoaldolreaktion.^[46] Noch in Unkenntnis der voranstehend besprochenen Sparteine-Arbeiten begann Zschage Anfang 1988 eine Diplomarbeit^[47] mit der Aufgabe, das (*E*)-2-Butenylcarbammat **12** in Gegenwart von (–)-Sparteine statt des bislang verwendeten achiralen Komplexbildners *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) zu deprotonieren und die mit Elektrophilen erhaltenen Abfangprodukte im Hinblick auf einen eventuellen Enantiomerenüberschuß zu prüfen. Wir erwarteten, daß die chirale Base *sec*-Butyllithium/(–)-Sparteine im prochiralen Substrat **12** zwischen den enantiotopen Protonen *pro-R*-H und *pro-S*-H der Methylengruppe differenziert. Dabei sollte eines der epimeren Ionenpaare (*R*)-**13·1** oder (*S*)-**13·1** im Überschuß entstehen, was in einem entsprechenden Enantiomerenüberschuß im Abfangprodukt **14** zu erkennen wäre (Schema 14, Tabelle 1).

Es stellte sich bald heraus, daß die Deprotonierung hier nicht kinetisch bestimmt ist, das Verfahren aber trotzdem äußerst effizient ist.^[52, 48] Bereits im ersten Versuch erhielt Zschage nach Deprotonierung mit *sec*-Butyllithium/**1** in Isopentan/Cyclohexan und Zugabe von Tetra(isopropoxy)titan^[53] zur Suspension der lithiumorganischen Zwischenstufe gefolgt von 2-Methylpropanal das (*Z*)-*anti*-konfigurierte Homoaldoladdukt **17a** (*R*¹ = CH(CH₃)₂) mit 83 % *ee*. Wegen der vollständigen 1,3-Chiralitätsübertragung^[54] bei der Carbonyladdition muß die titanierte Zwischenstufe (*R*)-**14** mit dem gleichen Enantiomerenüberschuß vorgelegen haben, korrespondierend mit dem Diastereomerenüberschuß im (–)-Sparteine-Komplex **13·1**. Doch eine Wiederholung gelang zunächst nicht; es wurden nur nahezu racemische Produkte erhalten und anders als beim erfolgreichen Experiment blieb nun nach der Deprotonierung eine Kristallisation aus. Es bestätigte sich der Verdacht auf eine dynamische kinetische Racematspaltung^[55] durch Kristallisation: Die Epimere (*R*)- und (*S*)-**13·1** stehen in Lösung im Gleichgewicht, und ein Diastereomer kristallisiert bevorzugt aus. Für die Kristallisation ist eine gewisse Menge an Cyclohexan notwendig, dieses war nur im ersten Versuch wegen der Verwendung einer *sec*-Butyllithium-Lösung in Isopentan/Cyclohexan mit der ungewöhnlich niedrigen Konzentration von 0.5 M in ausreichender Menge eingebracht worden. Eine optimierte Vorschrift, bei der eine definierte Menge an Cyclohexan zur Hexanlösung gegeben und *n*-Butyllithium als Base eingesetzt wird, erzielt zuverlässig 90–94 % *ee* in den Substitutionsprodukten.^[55]

Der Metallaustausch verläuft unter ausgefeilten Bedingungen^[55] mit vollständiger Inversion der Konfiguration, und die Titan-Zwischenstufe (*R*)-**14** ist bis mindestens –40 °C konfiguratativ stabil. Daher bestimmt das Epimerenverhältnis von (*S*)- und (*R*)-**13·1** das Enantiomerenverhältnis der Homoaldoladdukte **17:ent-17**. Die Stereoselektivität ist weitgehend rea-

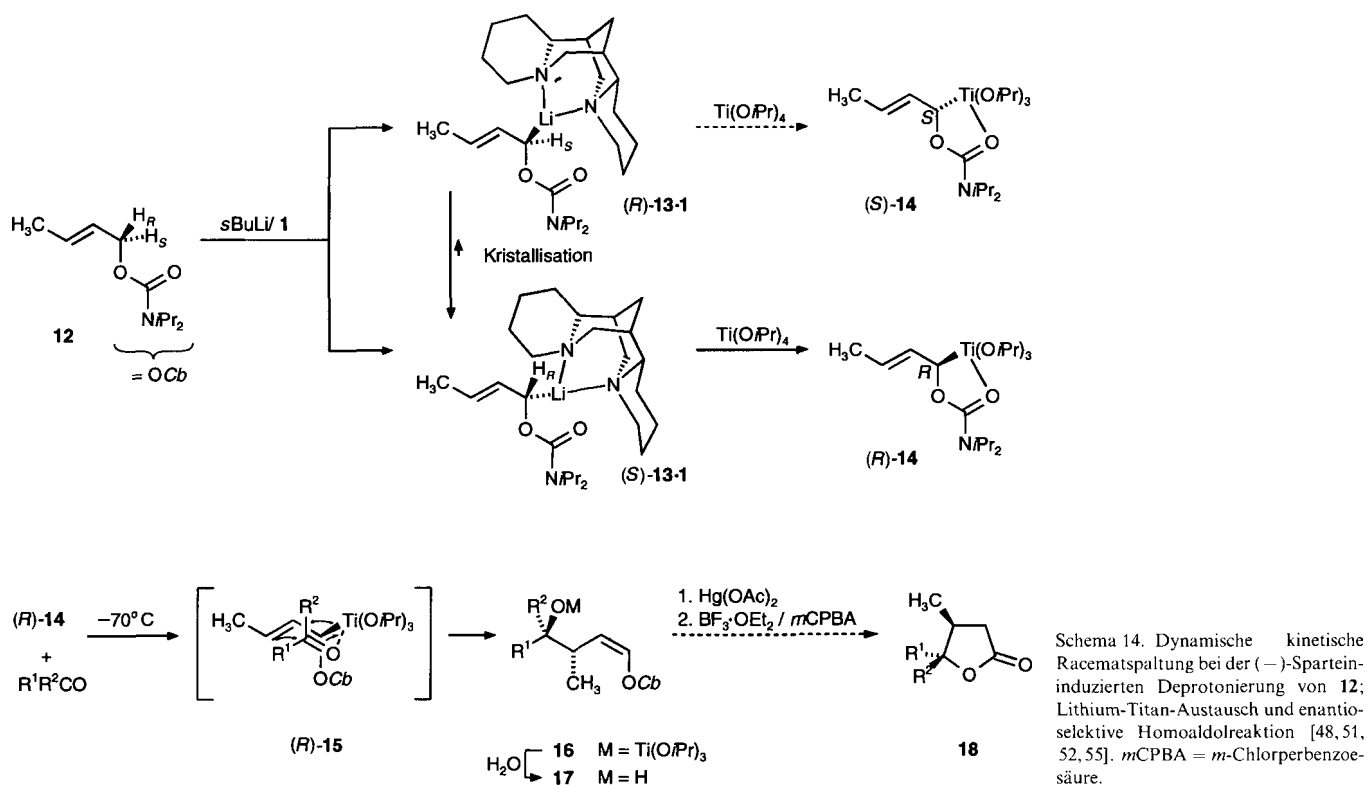


Tabelle 1. Synthetische optisch aktive Homoaldoladdukte.

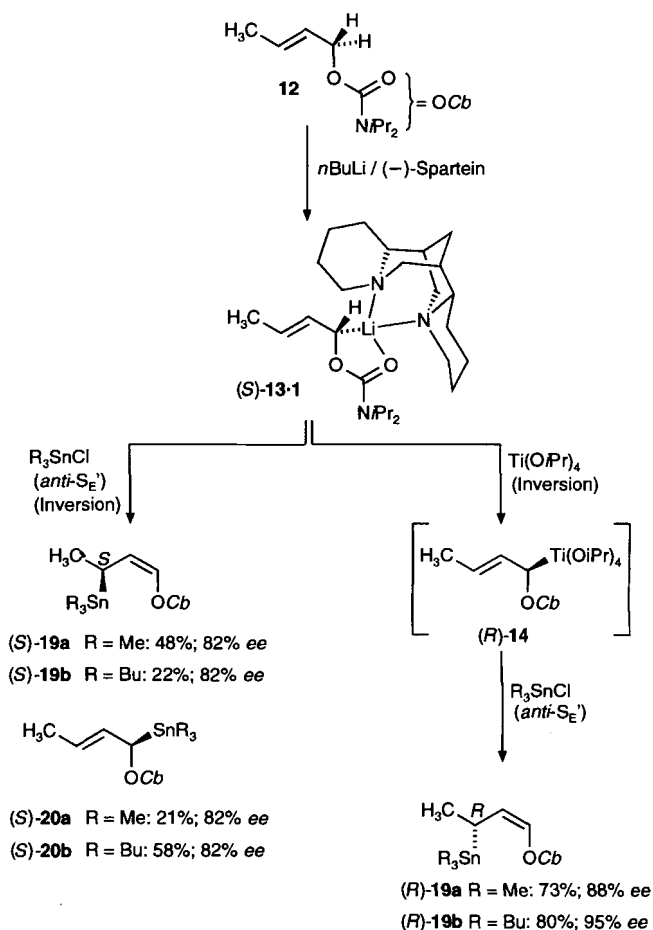
17	R ¹	R ²	Ausb. [%]	ee [%]	Ausb. (18) [%]	Lit.
a	(CH ₃) ₂ CH	H	90	90[a]	89	[48]
b	CH ₃	H	95	80[a]	[b]	[48]
c	H ₃ C(CH ₂) ₂	H	93	84[a]	90	[48]
d	H ₃ CCH ₂	H	90	[b]	–	[49]
e	(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂	H	62	92	70[c]	[50]
f	H ₃ C=CCH ₂	H	78	86[a]	[b]	[51]
g	<i>i</i> PrC=CH ₂	H	81	90	[b]	[51]
h	CH ₃	CH ₃	92	82	[b]	[48]

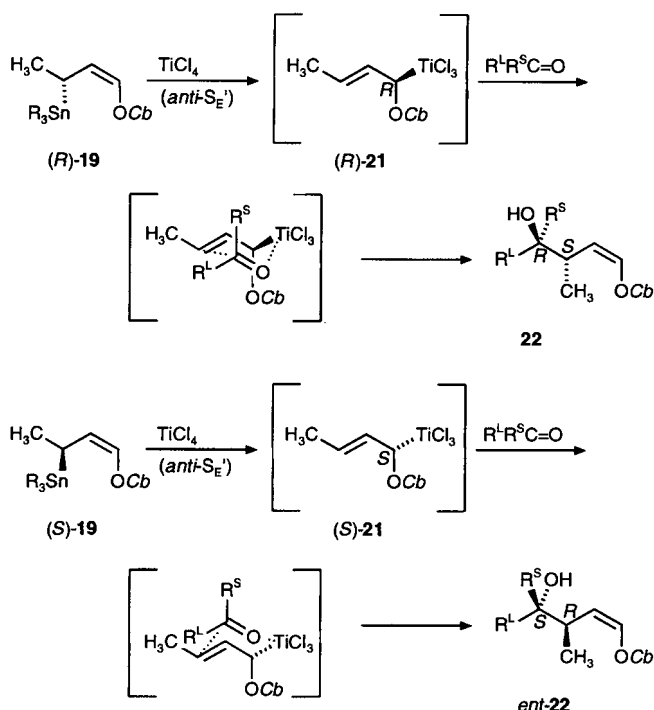
[a] Nicht optimierte Bildung von **13-1**. [b] Nicht bestimmt. [c] Eine andere Oxidationsmethode wurde genutzt, siehe Text.

genskontrolliert, d. h. mit chiralen Aldehydkomponenten werden für das „mismatched pair“ [16c, d, 56] ebenfalls gute Ergebnisse erhalten. [57, 58]

Die Kristallsuspension von (*S*)-**13-1** kann auch mit Trialkylzinnchloriden unter Erhaltung der optischen Aktivität umgesetzt werden (Schema 15). [55] Dabei entsteht wenig regioselektiv mit ca. 80% *ee* eine Mischung der α -Addukte (*S*)-**20** (Inversion) und der γ -Addukte (*S*)-**19** in einer *anti*-S_E'-Reaktion. Aus der Stannylierung der Titan-Zwischenstufe (*R*)-**14** resultieren jedoch mit hoher Effizienz die (1*Z*,3*R*)-konfigurierten Stannane **19**, dabei wird das Tributylstannyl-Derivat (*R*)-**19b** mit ca. 95% *ee* erhalten.

Die Stannane **19** sind lagerbare Homoenolat-Reagentien, die durch Zugabe von Titanetetrachlorid aktiviert werden (Schema 16, Tabelle 2). [55, 59, 60] Alle Hinweise sprechen für einen stereospezifischen Zinn-Titan-Austausch (ähnlich dem von Marshall nachgewiesenen Zinn-Zinn-Austausch [61]) zum Trichlorotitanat und dessen pericyclische *syn*-S_E'-Addition an den





Schema 16. Lewis-Säure-vermittelte enantioselective Homoaldolreaktion mit 3-Stannyl-1-alkenylcarbamaten [55]. R^S , R^L siehe Tabelle 2; $OCb = OCONiPr_2$.

Tabelle 2. Enantioselective Lewis-Säure-katalysierte Homoaldolreaktion [55].

22	Edukt	R^L	R^S	Ausb. [%]	ee [%]	Lit.
22a	(R)-19a	$(CH_3)_2CH$	H	91	88	[55]
ent-22a	(S)-19a	$(CH_3)_2CH$	H	82	82	[55]
22a	(R)-19b	$(CH_3)_2CH$	H	96	96	[55]
22b	(R)-19b	$(CH_3)_3C$	CH_3	80	74	[55]
22c	(R)-19b	$EtOCO(CH_2)_3$	CH_3	84	94	[55]
22d	(R)-19b	$EtOCO(CH_2)_2$	CH_3	91 [a]	94	[55]
22e	(R)-19b	C_2H_5	$PhCO(CH_2)_3$	67 [a]	94	[62]

[a] Siehe Text.

Aldehyd. Ausgehend von (R)-19 gelangt man zum enantiomerenangereicherten Homoaldoladdukt 22, während (S)-19 zu ent-22 führt. Über die Lewis-Säure-vermittelte Variante sind somit beide Enantiomerenreihen gezielt aus der gleichen Lithium-Zwischenstufe (S)-13·1 zugänglich. Die Stärke dieser Variante liegt in der glatten Reaktion mit sterisch anspruchsvollen Ketonen.

Die Übertragung der thermodynamisch gesteuerten asymmetrischen Lithierung mit anschließender Homoaldolreaktion auf die Diisopropylcarbamate von (E)-2-Hexen-1-ol, 3-Methyl-2-butenol oder (E)-3-Trimethylsilyl-2-butenol ergab nur mäßige Enantiomerenüberschüsse (41–76% ee), weil die Kristallisation noch nicht optimiert wurde.^[48]

Vom Spartein-Komplex 23·1 konnte in Zusammenarbeit mit Boche et al. eine Röntgenkristallstrukturanalyse erhalten werden (Abb. 1).^[63] Sie beweist die (1S)-Konfiguration am carbanionischen Zentrum und bestätigt unsere früheren Annahmen zur Struktur der Lithioallyl-Carbamate: Sie sind selbst im Kristall monomer, weil das Lithium-Kation optimale Voraussetzungen für eine Vierfachkoordination in der α -Stellung vorfindet. Das Allylsystem ist η^1 -gebunden, als restliche Liganden

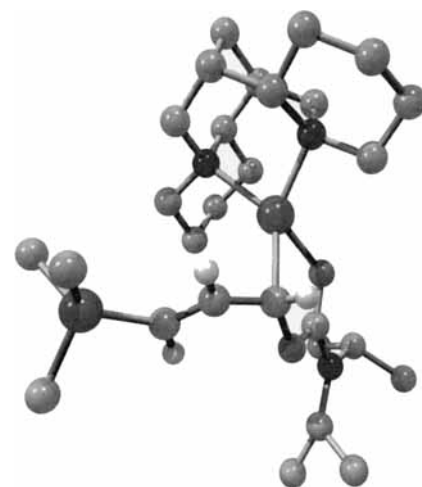
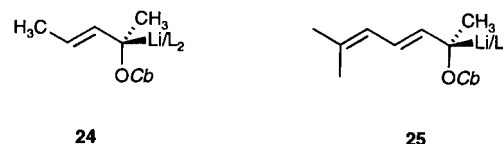


Abb. 1. Kristallstrukturanalyse von η^1 -[(1S,2E)-1-(N,N-Diisopropylcarbamoyloxy)-3-trimethylsilyl-2-propen-1-yl]lithium·(-)-Sparteine 23·1 [63]. Alle Wasserstoffatome, mit Ausnahme von H-1 und H-2, wurden weggelassen (C-Atome: grau, O-Atome: dunkelgrau, N-Atome: schwarz).

fungieren die donorfreudige Carbamoyloxogruppe und die Stickstoffatome des tertiären Diamins. Die starke Bindung des Kations an die α -Position ist der Schlüssel zur hohen γ -Selektivität der Carbonyladdition. Sie bewirkt auch die in den meisten Fällen beobachtete Torsionsstabilität der β,γ -Doppelbindung^[64] und trägt vermutlich stark zur Erhöhung der Racemierungsbarriere in chiralen Lithium-Derivaten bei.

Die in enantiomerenangereicherter Form leicht zugänglichen lithiierten sekundären 2-Alkenyl- und 2,4-Alkadienylcarbamate 24 und 25 (Schema 17) sind unterhalb von -70°C konfigurat

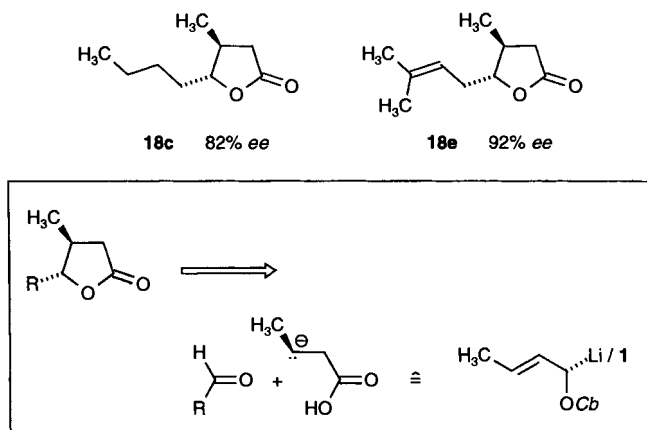


Schema 17. Die konfigurativen stabilen Alkenylcarbamate 24 und 25, $L_2 = \text{TMEDA}$.

stabil;^[45] sie sind unseres Wissens die ersten Allyllithium-Derivate mit konfigurativ stabilem, stereogenem, metalltragendem C-Atom. Das enantiomerenangereicherte Lithium-Derivat 24 kann nicht nur aus dem optisch aktivem Carbamat, sondern auch mit *sec*-Butyllithium/(-)-Sparteine unter kinetischer Racematspaltung des entsprechenden racemischen Allylcarbamats *rac*-24^[59, 60] (H für Li/ L_2 in *rac*-24) erhalten werden. Die vielseitige Chemie der Verbindungen 24^[45, 60, 65] und 25^[66] sowie ihrer Analoga ist vom Torsionsverhalten geprägt; eine Besprechung würde den Rahmen dieses Aufsatzes sprengen.

Der Wert der enantiomerenangereicherten Homoaldoladdukte in der stereoselektiven Synthese geht über die formale Hydrolyse zu Carbonylverbindungen weit hinaus; zahlreiche stereoselektive Abwandlungen der (Z)-Vinylcarbamatgruppe wurden von Kocienski sowie von uns entwickelt.^[67]

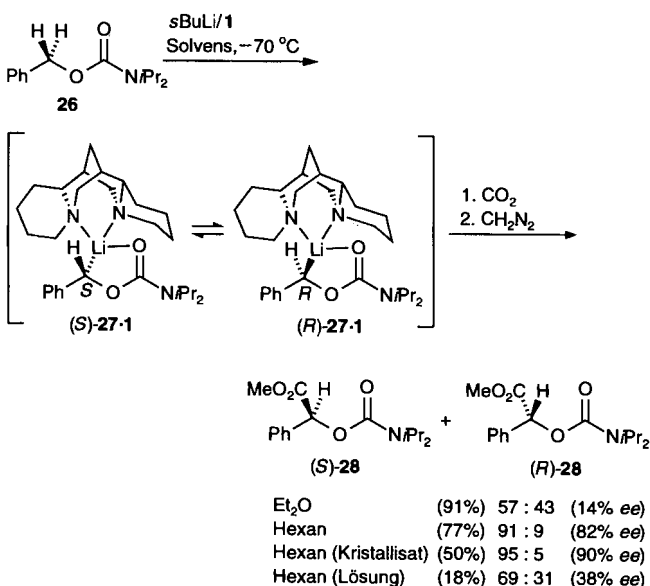
Die oxidative Deblockierung^[71] der Addukte 17c und 17e (Tabelle 1) führt zum Abschluß der Synthesen von (+)-Quercus-Lacton A^[48, 52] 18c bzw. (+)-Eldanolid 18e.^[50] Dieses Verfahren ist mühelos auf die Synthese unterschiedlicher γ -Lactone übertragbar (Schema 18).



Schema 18. Synthese optisch aktiver β -Methyl- γ -lactone durch enantioselective Homoaldolreaktion[50].

3.2 Benzylolithiumverbindungen

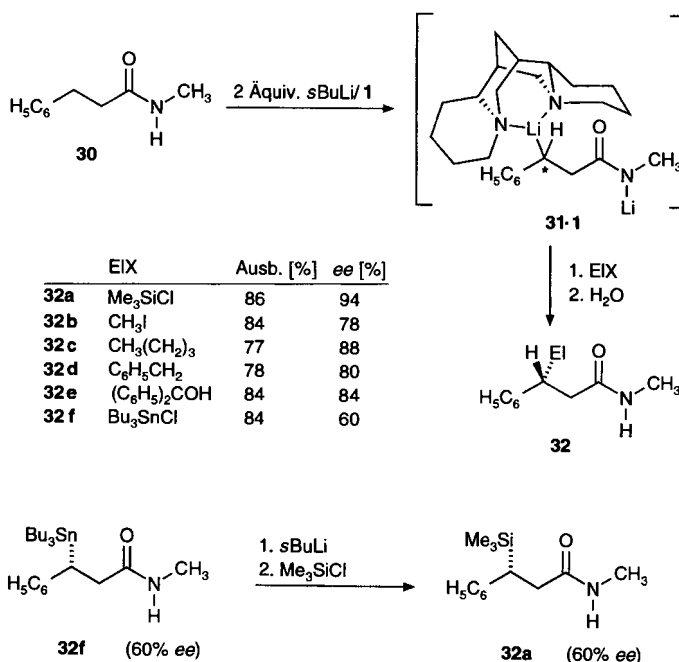
Primäre und sekundäre *N,N*-Dialkylcarbamidsäurebenzylester werden mit gleicher Leichtigkeit wie die entsprechenden Allylester deprotoniert.^[72] Während die Lithium-Derivate von chiralen sekundären Benzylcarbamaten bei -70°C konfigurationsstabil sind, gilt dies nicht für lithiierte primäre Benzylcarbamate, obwohl der „Hoffmann-Test“^[57] für den Komplex **27**·TMEDA auf der mikroskopischen Ebene eine erhöhte Konfigurationsstabilität ausweist.^[73] Dies ist auch aus der folgenden Versuchsreihe zu schließen: Diisopropylcarbamidsäurebenzylester **26** wurde mit *sec*-Butyllithium/(–)-Sparte in Diethylether bei -78°C deprotoniert, und nach 4 h wurde das Epimerengemisch der Ionenpaare **27**·**1** durch Einleiten von Kohlendioxid in die homogene Reaktionsmischung abgefangen (Schema 19). Nach der Veresterung mit Diazomethan isolierte man die Mandelsäure-Derivate (+)-(*S*)-**28** und (–)-(*R*)-**28** mit nur 14% *ee* zugunsten von (*S*)-**28**. Bei gleichartiger Versuchsführung in Hexan als Solvens setzte eine Kristallisation ein, und



Schema 19. Untersuchungen zur konfigurativen Stabilität lithiiert Benzylcarbamate.

(+)-(*S*)-**28** entstand mit 82% *ee*. In einem dritten Experiment wurde die Lösung vom Kristallisat abgetrennt und beide separat umgesetzt; die Enantiomerenüberschüsse betrugen 38 bzw. 90% *ee*. Damit wird sehr wahrscheinlich, daß sich die Lithiumkomplexe selbst bei -70°C ins Gleichgewicht setzen und daß auch hier die Kristallisation eines Epimers zur dynamischen Racematspaltung führt. Die Konfiguration des begünstigten Ionenpaares ist nicht gesichert; da wir bei der Carboxylierung eines ähnlichen Komplexes (**29**, CH_3 für 1-H) Inversion feststellten,^[74a, b] sprechen gute Argumente für die (*S*)-Konfiguration.^[75, 76] Beak et al. gelang die stereoselektive Lithiierung einer Reihe von Benzylverbindungen, die Ergebnisse sind mit ausführlicher Diskussion der mechanistischen Aspekte in einer neueren Übersicht zusammengestellt.^[17]

N-Methyl-3-phenylpropionamid **30** reagiert mit zwei Äquivalenten Butyllithium/(–)-Sparte zum Dilithium-Derivat **31**·**1**,^[77] welches mit unterschiedlichen Elektrophilen die in Benzylstellung substituierten Amide mit 60–94% *ee* liefert (Schema 20). Dabei werden ähnliche Ergebnisse erhalten, wenn man

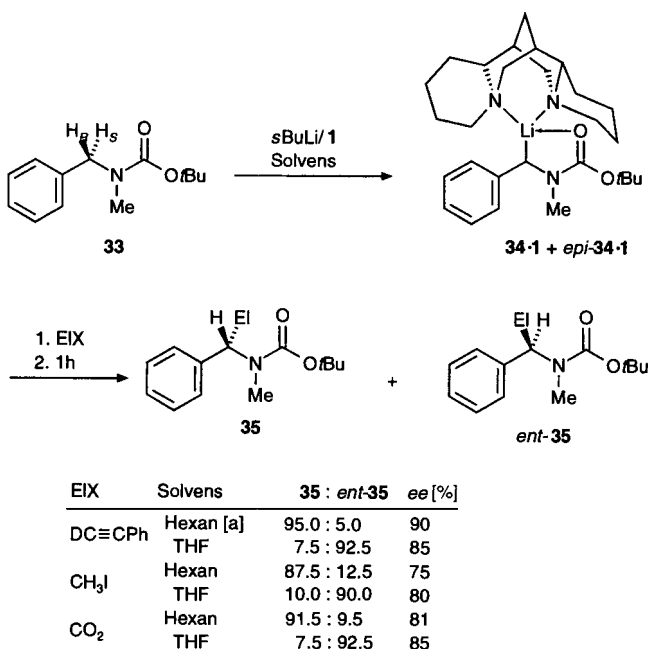


Schema 20. Enantioselective Substitution von *N*-Alkyl-3-phenylpropionsäureamiden[77].

30 zunächst ohne **1** herstellt und dieses erst nachträglich hinzufügt. Dieser Befund spricht für eine Gleichgewichtseinstellung zwischen den Epimeren **31**·**1**, diese Vermutung wurde kürzlich bestätigt.^[78] Es gelang aber auch die racemisierungsfreie Lithiodestannylierung/Silylierung des enantiomerenangereicherten Stannans **32f** zum Silan **32a**; unter diesen Versuchsbedingungen war die carbanionische Zwischenstufe konfigurationsstabil. Bemerkenswert ist, daß hier die Umsetzung in THF ohne Verdrängung von (–)-Sparte geföhrt werden kann.^[77b] Ähnlich effizient verlaufen die Umsetzungen des 2-Methoxyphenyl-Derivats; die Addukte vom Typ **32** ($2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ statt C_6H_5) können in enantiomerenangereicherte Cumarine umgewandelt werden.^[77b]

Wie für **31·1** wurde für eine Reihe weiterer Benzyl lithium-(–)-Sparte in-Komplexe konfigurative Stabilität bei -78°C nachgewiesen. Für die Epimerisierung ist ein Erwärmen der Reaktionsmischung notwendig. Dadurch eröffnen sich interessante Wege zur Steuerung der Stereoselektivität.

Schlösser und Limat^[79] fanden, daß *N*-Boc-*N*-Methylbenzylamin **33** durch *sec*-Butyllithium/(–)-Sparte in glatt deprotoniert wird (Schema 21; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl). Die erzielt



Schema 21. Enantioselektive Lithiierung und Substitution von *N*-Boc-*N*-Methylbenzylamin **33**[79]. [a] In Diethylether wird das gleiche Überschußenantiomere gebildet.

ten Enantiomerenüberschüsse und die Richtung der chiralen Induktion hängen nicht nur vom Solvens und vom Elektrophil, sondern auch von der Standzeit des Reagens ab. Erst nach ca. 2 h bei -75°C werden maximale Enantiomerenüberschüsse erzielt, und beim Austausch von Hexan gegen THF kehrt sich die Konfiguration der Produkte um, wobei in THF nach 1 h ein Feststoff ausfällt.

Mit der Deprotonierung und der nachfolgenden Carboxylierung von (*S*)-[1D]**33** mit *sec*-Butyllithium/TMEDA^[80] wurde nachgewiesen, daß das Ionenpaar in allen verwendeten Solventen bei -75°C konfigurativ labil ist. Das Verhältnis der Ionenpaare **34·1** und *epi*-**34·1** ist hier offenbar thermodynamisch bestimmt.^[81] Vom *N*-Pivaloyl-Derivat **36·1** erhielten Boche et al. eine Röntgenkristallstrukturanalyse; es weist die (1*S*)-Konfiguration auf (Abb. 2).^[82] Welches ist der Grund für die solvensabhängige Stereoselektivität des Substitutionsschrittes? Die Autoren vermuten, daß in beiden Fällen zwar ein (*S*)-konfiguriertes Ionenpaar vorliegt, sich aber die Stereospezifität der Substitution unter dem Einfluß des Lösungsmittels umkehrt. Alle Ergebnisse sind aber auch konsistent mit der folgenden Interpretation: Das in Hexan und Diethylether vorherrschende Ionenpaar hat die umgekehrte Konfiguration wie das aus THF kristallisierende Aggregat, und der Substitutionsschritt folgt dem gleichen konfigurativen Verlauf.

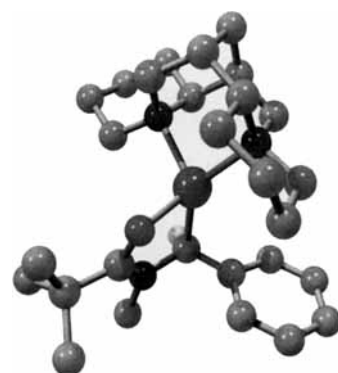
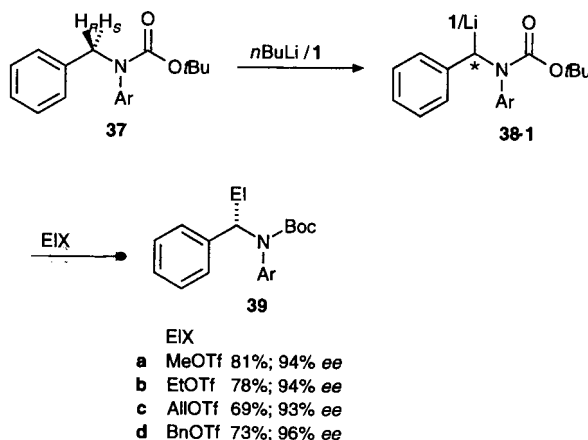


Abb. 2. Kristallstrukturanalyse von α -(*N*-Methyl-*N*-pivaloylamino)benzyl lithium-(–)-Sparte in **36·1**[82]. Alle H-Atome mit Ausnahme des Benzyl-Wasserstoffatoms wurden weggelassen (C-Atome: grau, O-Atome: dunkelgrau, N-Atome: schwarz).

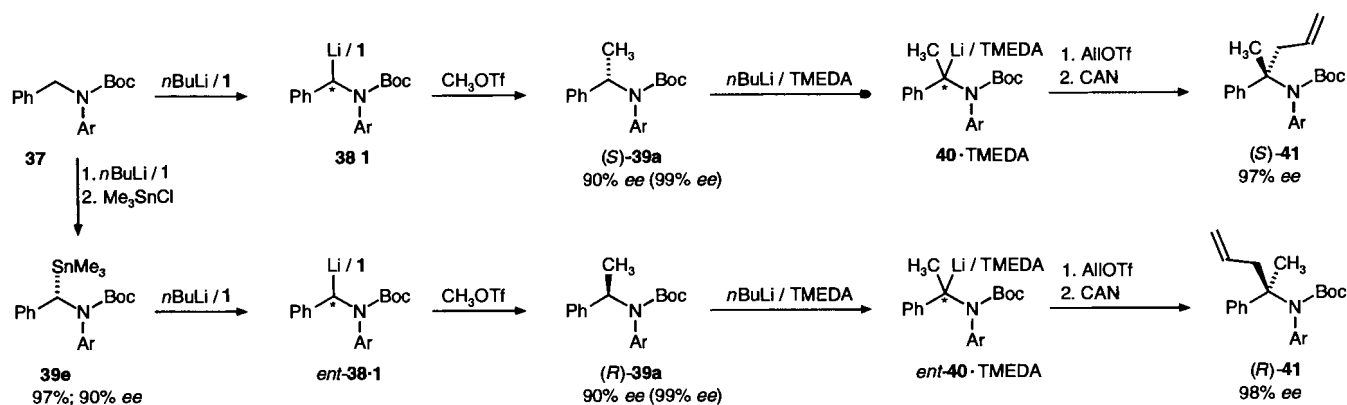
Beak et al. beschreiben die (–)-Sparte in-vermittelte Lithiierung von *N*-Boc-*N*-(*p*-Methoxyphenyl)benzylamin **37**, gefolgt von der enantioselektiven Alkylierung oder von der Addition an Carbonylverbindungen und Imine (Schema 22).^[83] Formal wird in **37** das *pro*-*S*-H-Atom substituiert, die erzielten Enantiomerenüberschüsse betragen zumeist um 95 % ee.^[83a]



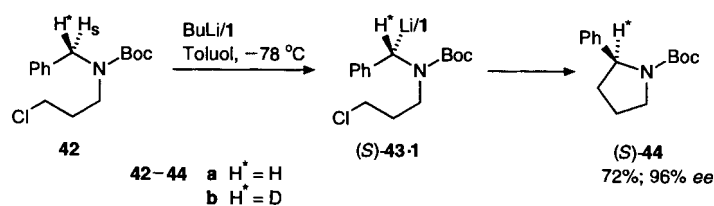
Schema 22. Enantioselektive Lithiierung und Substitution von *N*-Boc-*N*-(*p*-Methoxyphenyl)benzylamin **37**[83]. Ar = 4-MeOC₆H₄; Tf = F₃CSO₂; All = CH₂=CHCH₂.

Die Konfiguration des vorherrschenden Zwischenprodukts **38·1** ist unbekannt.^[84] Sie läßt sich, wie wir bereits für ein lithiiertes Benzylcarbamate gezeigt haben,^[74a] durch Stannylierung-Delithiostannylierung umkehren (Schema 23).^[83] Dabei ist wichtig, daß die mit (–)-Sparte in komplexierten Zwischenstufen bei tiefer Temperatur konfigurativ stabil sind. Folglich gelangt man durch die gleiche Sequenz Methylierung-Deprotonierung-Alkylierung, gefolgt von der oxidativen Deblockierung, zu den entgegengesetzt konfigurierten tertiären Aminen (*S*)- und (*R*)-**41**.

Im Falle des *N*-Boc-*N*-(3-Chlorpropyl)benzylamins **42a** gelang unter Einbeziehung des (*R*)-Deuterium-Derivats **42b** der Nachweis, daß das (–)-Sparte in-Reagens bevorzugt das *pro*-*S*-Proton in **42a** abstrahiert (Schema 24).^[85] Die intramolekulare Cycloalkylierung des (*S*)-konfigurierten Lithium-Derivats **42a·1** zum Pyrrolidin (*S*)-**44a** erfolgt sehr rasch und daher nahezu racemisierungsfrei. Erstaunlicherweise verläuft die Alky-



Schema 23. Enantiodivergente Synthese von tertiären Benzylaminen[83a]. CAN = $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$; Ar = 4-MeOC₆H₄.

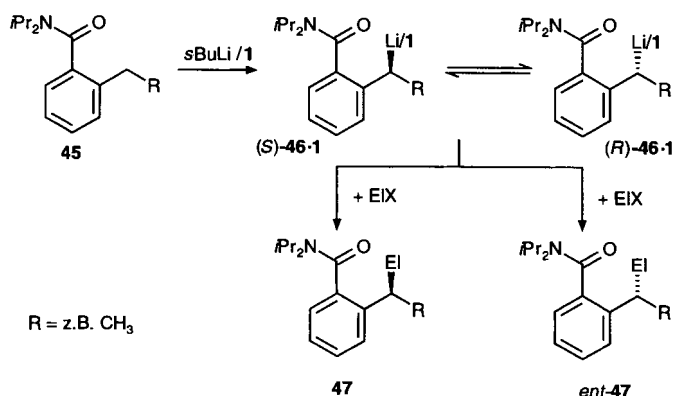


Schema 24. Synthese von (S)-N-Boc-2-Phenylpyrrolidin durch intramolekulare Substitution[85].

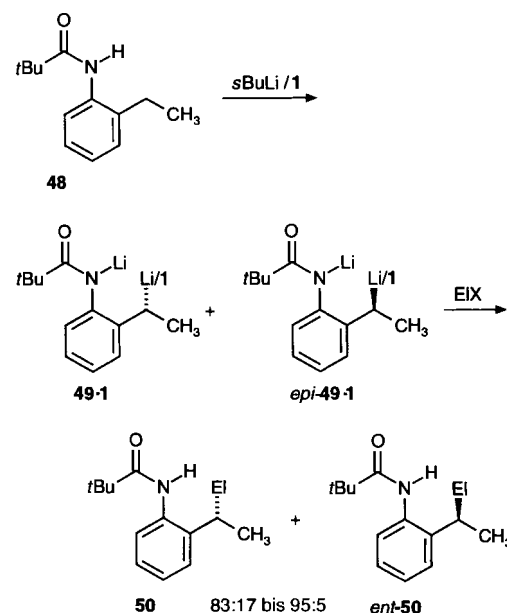
lierung unter Retention der Konfiguration.^[75] Die Reaktion ist mit ähnlicher Effizienz übertragbar auf eine ganze Reihe von Arylmethyl- und Heteroarylmethylaminen des Typs 42.

N,N-Diisopropyl-2-ethylbenzamid 45 wurde von Beak et al. in den (–)-Sparteïn-Lithium-Komplex 46·1 überführt^[86] und alkyliert. Alle experimentellen Befunde deuten darauf hin, daß der seltene Fall der dynamisch kinetischen Racematspaltung (Schema 6) verwirklicht ist.^[87] Die Epimere (R)- und (S)-46·1 stehen im Gleichgewicht und eines (vermutlich (S)-46·1) reagiert bevorzugt. Dabei nehmen die Substitutionen mit Alkylhalogeniden und Alkyltosylaten einen entgegengesetzten Verlauf (Schema 25). Eine derartige starke Abhängigkeit von der Abgangsgruppe^[75] war für Alkylierungsmittel bislang unbekannt.

Der (–)-Sparteïn-Komplex des Dilithiumsalzes von 2-Ethyl-N-pivaloylanilin (49·1) ist bei –78 °C konfiguratív stabil, erst nach der bei Temperaturerhöhung ablaufenden Gleichgewichtseinstellung zwischen 49·1 und epi-49·1 ergibt die elektrophile Substitution gute Enantiomerenüberschüsse^[88] (Schema 26).



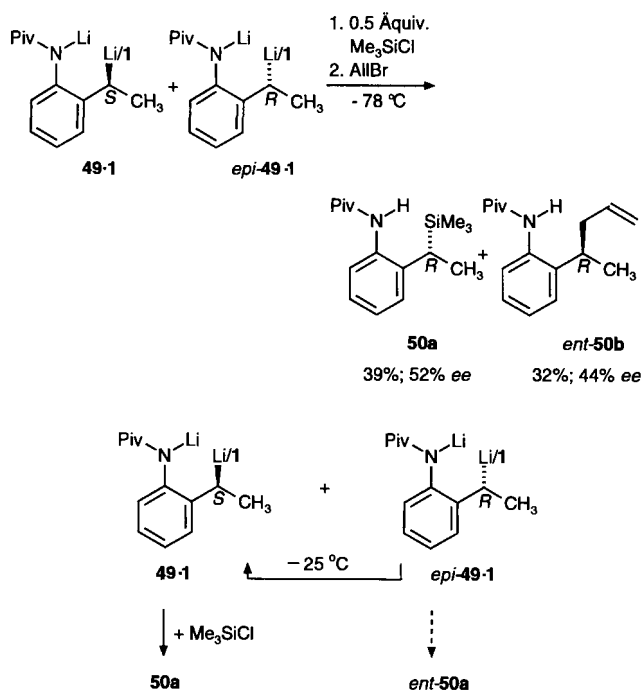
Schema 25. Enantioselective Lithierung und Substitution von 2-Alkyl-N,N-diisopropylbenzamid[86, 87].



Schema 26. Enantioselective Lithierung und Substitution von 2-Ethyl-N-pivaloylanilin[88]. Ei = Alkyl, Me₃Si und andere.

Die beiden diastereomeren Komplexe 49·1 und epi-49·1^[89] liegen vor der Gleichgewichtseinstellung in etwa gleichen Mengen vor. Sie weisen aber gegenüber Elektrophilen unterschiedliche Reaktivität auf; aus den nachfolgenden Experimenten wurde für die Trimethylsilylierung bei –78 °C eine Differenz von $\Delta G_{\text{epi}-49.1}^{\ddagger} - \Delta G_{49.1}^{\ddagger} = 3.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ermittelt.^[88b] Dies läßt sich wie folgt nutzen (Schema 27): Gibt man zu dieser Mischung nur ein halbes Äquivalent Trimethylsilylchlorid, wird überwiegend 49·1 unter Bildung des (R)-konfigurierten Silans 50a abgefangen. Überschüssiges Allylbromid überführt das verbleibende epi-49·1 in das umgekehrt konfigurierte Produkt ent-50b.

Die konfiguratív Labilität der lithiierten Zwischenstufen bei höherer Temperatur ermöglicht die Rückführung des weniger reaktiven Epimers („diastereomeric recycling“^[88b]) durch Aufwärmen und Abkühlen („warm and cool protocol“^[88b]) zur Erhöhung der Enantiomerenüberschüsse. Beim Erwärmen auf –25 °C stellt sich ein Verhältnis 49·1:epi-49·1 von 92:8 ein, welches beim Abkühlen der Reaktionsmischung auf –78 °C eingefroren wird. Das Abfangexperiment mit Trimethylsilylchlorid im Überschuß liefert die Enantiomere 50a und ent-50a im Verhältnis 92:8 (84% ee). Wird das Elektrophil in zwei Por-

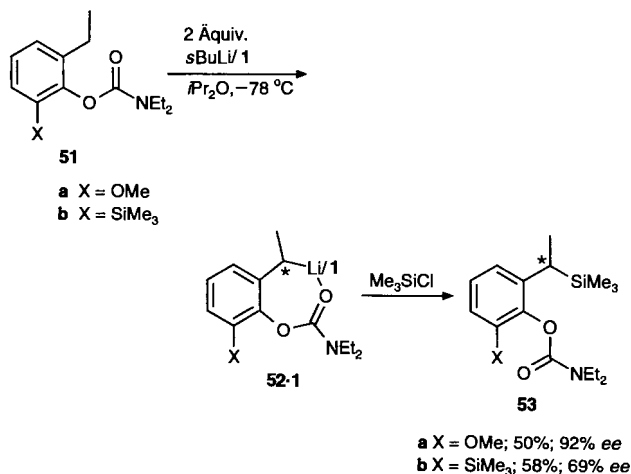


Schema 27. Unterschiedliche Reaktivität der diastereomeren Ionenpaare **49-1** und **epi-49-1** („diastereomeric recycling“)[88 b]. Piv = *t*BuCO.

tionen von je 0.45 Äquivalenten eingetragen und zwischendurch auf -25°C erwärmt, resultiert **50a** mit 98% *ee* (*e.r.* = 99:1).

α -Monosubstituierte Benzylolithiumverbindungen nehmen also bezüglich ihrer Konfigurationsstabilität eine Zwischenstellung ein, und in günstigen Fällen kann das Verhalten durch die gewählte Reaktionstemperatur festgelegt werden. Bei höherer Temperatur ermöglicht die konfigurative Labilität effizient dynamische kinetische Racematspaltungen, während das Einfrieren des Gleichgewichts zwischen den Epimeren die Möglichkeit einer thermodynamisch gesteuerten Produktkontrolle zuläßt.

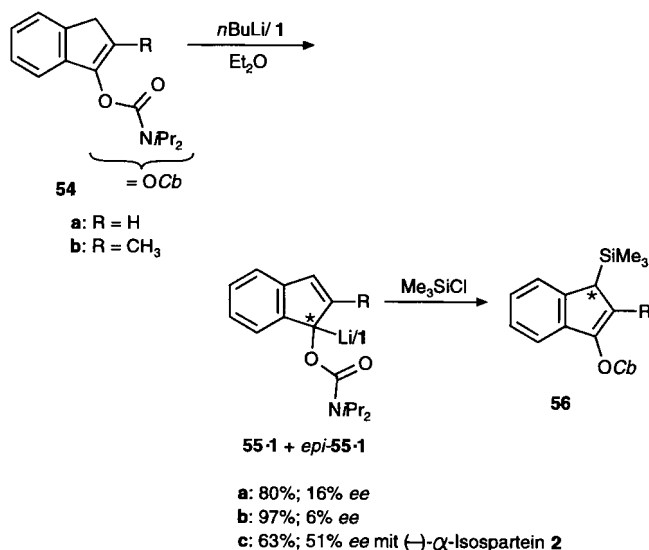
Snieckus et al. stellten bei der Deprotonierung der (2-Ethylphenyl)carbamate **51** und der nachfolgenden Silylierung hohe Enantiomerenüberschüsse fest (Schema 28).^[90] Die Konfiguration der vorherrschenden Produkte **53** und Zwischenstufen **52-1** wie auch das Ausmaß der konfigurativen Stabilität sind noch unbekannt.



Schema 28. Enantioselective Lithiierung und Substitution von (2-Ethylphenyl)-*N,N*-diethylcarbamaten[90].

3.3 Chirale Lithiumindenide

Die epimeren (–)-Sparteine-Komplexe von (1-Lithio-indenyl)-*N,N*-diisopropylcarbamate^[91] (**55a-1** und *epi-55a-1*) setzen sich bei 0°C rasch ins Gleichgewicht und ergeben bei der Silylierung das optisch aktive Silan (+)-**56a**^[92] mit nur 16% *ee* (Schema 29). In ähnlicher Weise erhielt man aus dem 2-Methylinde-nyl-Derivat **54b** über die entsprechenden Indenide **55b-1** und



Schema 29. Lithiierung und Silylierung von Indenylcarbamaten[91, 96].

epi-55b-1 das Silan (+)-**56b**^[92] mit nur 6% *ee*. Von beiden Indenid-Komplexen **55a-1** und **55b-1** konnten in [D₈]Toluol ¹H-NMR-Spektren aufgenommen werden (Abb. 3, 4), die die Gegenwart von jeweils zwei Diastereomeren im Verhältnis von etwa 60:40 belegen.^[91–94] Daraus ergibt sich eine Energiedifferenz von $\Delta G_{263} = 0.9 \text{ kJ mol}^{-1}$.

Semiempirische Rechnungen (MOPAC, PM3)^[95] sagen für die Grundzustandsenergien der Komplexe **55b-2** und *epi-55b-2*, welche das *C*₂-symmetrische (–)- α -Isosparteine als Liganden enthalten, eine höhere Differenz von 2.5 kJ mol^{-1} voraus, und tatsächlich ergab das Silylierungsexperiment (+)-**56b** mit 51% *ee*.^[96]

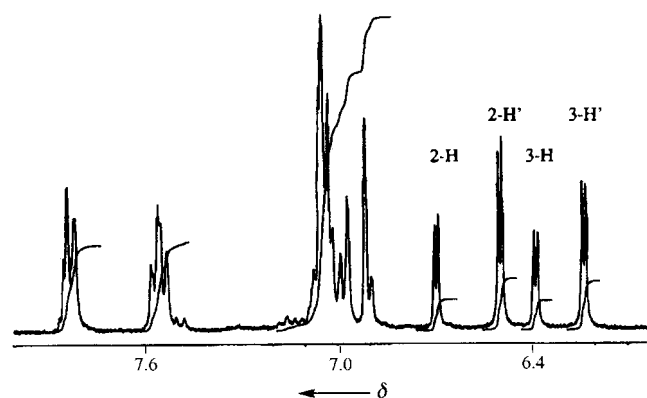


Abb. 3. Ausschnitt aus dem 300-MHz-¹H-NMR-Spektrum von [1-(*N,N*-Diisopropylcarbamoyloxy)-1*H*-inden-1-yl]lithium-(–)-Sparteine **55a-1** und *epi-55a-1* in [D₈]Toluol bei -15°C [91]. Das Spektrum deutet auf zwei Diastereomere im Verhältnis 60:40 hin; sie wandeln sich – wenn überhaupt – nur langsam ineinander um.

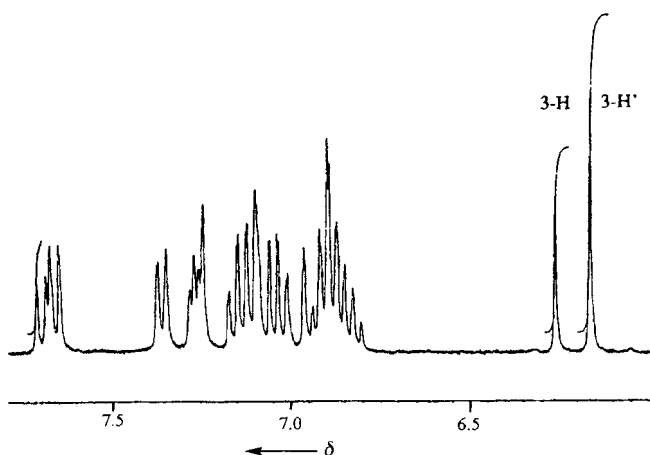
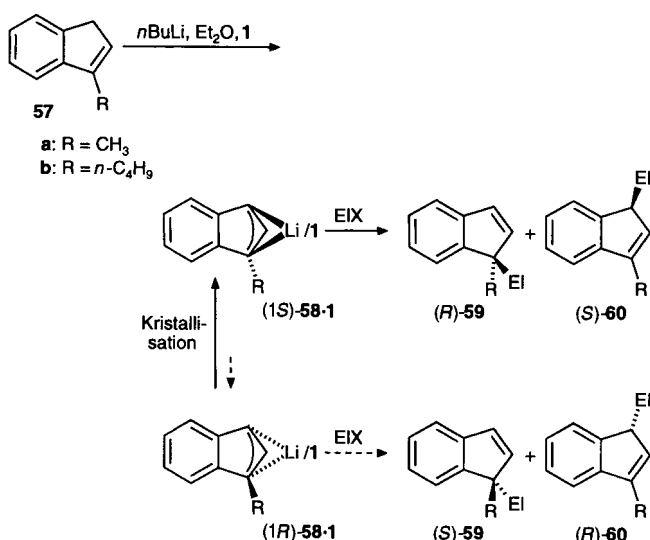


Abb. 4. Ausschnitt aus dem 300-MHz-¹H-NMR-Spektrum von [1-(*N,N*-Diisopropylcarbamoyloxy)-2-methyl-1*H*-inden-1-yl]lithium·(-)-Sparteine **55b·1** und *epi*-**55b·1** in [D₈]Toluol bei -10 °C [91]. Die scharfen Signale des „Cyclopentadienyl-Protons“ H-3 bzw. H-3' (in den Diastereomeren) sind um Δδ ≈ 0.1 voneinander getrennt.

Zu unserer großen Überraschung erwiesen sich die von 1-Alkyl-3*H*-indenen **57** abgeleiteten Ionenpaare **58·1** als die effizientesten Komplexe (Schema 30, Tabelle 3).^[97] Wie I. Hoppe bereits 1990 beobachtete, wird das 1-Methyl-Derivat **57a** durch *n*-Butyllithium/(-)-Sparteine in Diethylether rasch deprotoniert, und es kristallisiert beim Erwärmen der Reaktionsmischung ein gelber Feststoff aus. Nach der Zugabe eines Säurechlorids oder eines Aldehyds^[98] werden in der Regel die 1-Substitutionsprodukte (*R*)-**59** mit > 95% *ee* isoliert. Nur mit sperrigen Carbonylverbindungen wie 2,2-Dimethylpropanal oder Aceton gewinnt das 3-Substitutionsprodukt vom Typ (*S*)-**60** die Oberhand. Ähnliche Ergebnisse liefert das 1-Butyl-Derivat **57b**, jedoch schlägt die Regioselektivität hier bereits eher zugunsten des γ-Addukts (*S*)-**60h** um.

Die Ergebnisse sind am besten mit der Annahme äquilibrierender gelöster Ionenpaare (1*S*)- und (1*R*)-**58·1** zu deuten, von denen ein Epimer kristallisiert und als Feststoff stereospezifisch bei tiefer Temperatur mit der als Elektrophil zugegebenen Car-



Schema 30. Lithiierung, dynamische kinetische Racematspaltung durch Kristallisation von (1*S*)-**58·1** und enantioselektive Substitution von 1-Alkyl-3*H*-inden [97].

Tabelle 3. Lithiierung und stereospezifische Substitution von 1-Alkyl-3*H*-inden [97].

Edukt	EIX	Produkt(e) [a]	El	59:60	Ausb. [%]
57a	MeO ₂ Cl	(<i>R</i>)- 59a	MeOCO	>97:3	64
57a	MeCOCl	(<i>R</i>)- 59b	MeCO	>97:3	63
57a	PhCOCl	(<i>R</i>)- 59c	PhCO	>97:3	74
57a	PhCHO	(<i>R</i>)- 59d [b]	PhCHOH	>97:3	67
57a	<i>t</i> BuCHO	(<i>R</i>)- 59e [b]	<i>t</i> BuCHOH	<3:97	55
57a	MeCOMe	(<i>R</i>)- 59f + (<i>S</i>)- 60f	Me ₂ COH	31:69	36
57b	PhCOCl	(<i>R</i>)- 59g	PhCO	>95:5	79
57b	PhCHO	(<i>R</i>)- 59h [b] + (<i>S</i>)- 60h [b, c]	PhCHOH	35:65	52

[a] Soweit nicht anders angegeben, beträgt der Enantiomerenüberschuß > 95% *ee*. [b] Epimere bezüglich des 1'-Stereozyklus. [c] Der *ee*-Wert konnte nicht bestimmt werden.

bonylverbindung reagiert. Lange Zeit war unbekannt, welche Konfiguration dem kristallisierenden Ionenpaar zukommt. Schließlich gelang eine Röntgenkristallstrukturanalyse^[97] des Komplexes **58b·1** (Abb. 5). Sie belegt die (1*S*)-Konfiguration

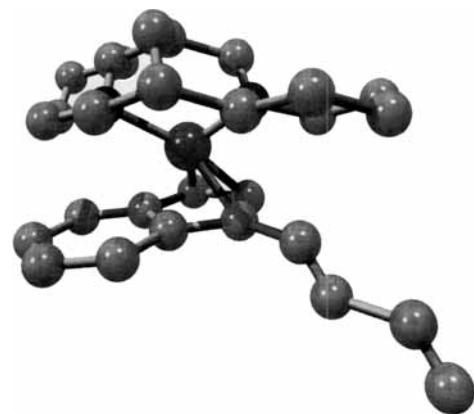
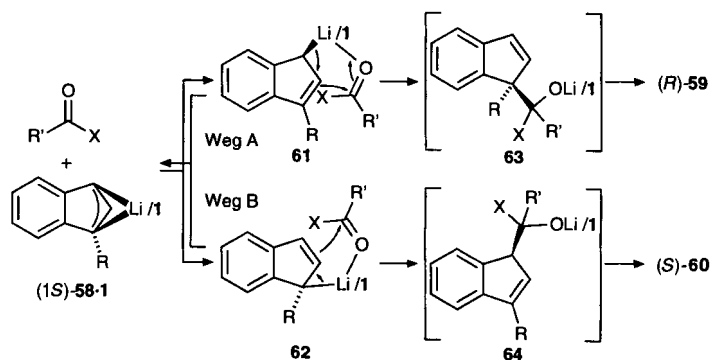


Abb. 5. Kristallstrukturanalyse von η³-[(1*S*)-1-Butylindenyl]lithium·(-)-Sparteine **58b·1** [47]. Alle Wasserstoffatome wurden weggelassen.

und die η³-Koordination des Indenids am Lithium-Kation. Die Abstände C1-Li und C3-Li sind mit 243.2 bzw. 233.4 pm ungewöhnlich lang.

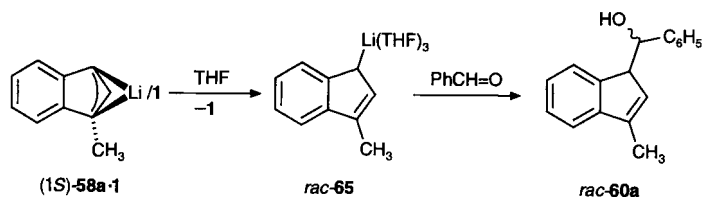
Die Carbonyladdition verläuft somit unter Retention. Offenbar verdrängt die angreifende Carbonylgruppe reversibel ein Koordinationszentrum des Allylanions unter Bildung der Zwischenstufen **61** sowie **62**, welche sich durch Übertragung der Carbonylverbindung unter Allyltransposition zum Addukt **63** bzw. **64** stabilisieren (Schema 31).^[99] Der Weg A sollte wegen



Schema 31. Bildung der α- und γ-Addukte **59** und **60**.

schwächerer C1-Li-Wechselwirkung der begünstigt sein. Erst wenn der C-C-Verknüpfungsschritt zu **63** sterisch stark belastet ist, sollte Weg B unter Bildung des γ -Addukts **60** die Oberhand gewinnen.

Die (–)-Sparteine-Komplexe **58·1** sind recht labil: Bei Zugabe von THF werden ein Koordinationszentrum des Indenids sowie Spartein am Lithiumatom verdrängt; aus (1*S*)-**58a·1** wird der η^1 -(THF)₃-Komplex *rac*-**65** gebildet, der ebenfalls durch eine Kristallstrukturanalyse charakterisiert wurde (Schema 32,



Schema 32. Bildung des Komplexes *rac*-**65** und die Addition an Benzaldehyd.

Abb. 6).^[97, 100] Dessen Reaktion mit Benzaldehyd liefert das racemische γ -Addukt *rac*-**60a**. Ganz allgemein zeigte sich, daß die Regioselektivität der Substitution stark vom Liganden am Lithiumzentrum beeinflusst wird, denn auch in den Assoziaten **58·TMEDA** besteht eine hohe Tendenz zur γ -Substitution.^[101]

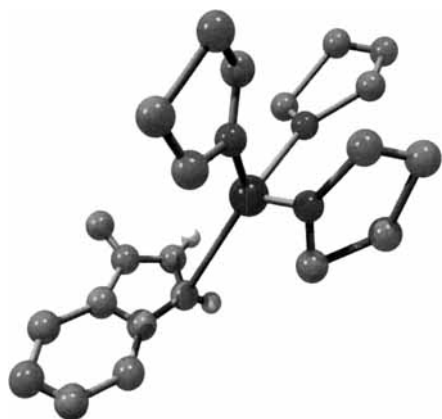
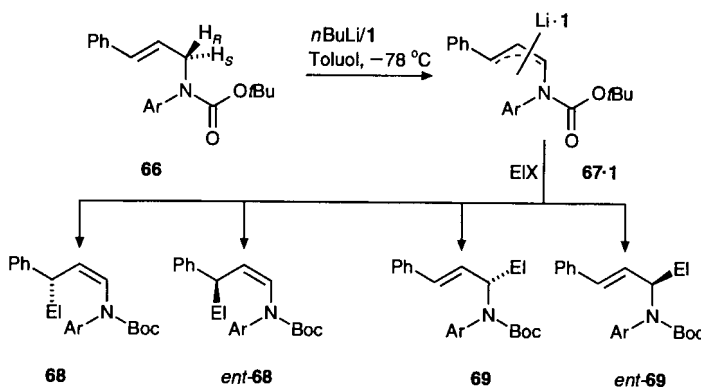


Abb. 6. Kristallstrukturanalyse von *rac*-(3-Methylinden-1-yl)lithium·(3 THF) *rac*-**65**^[97]. Alle Wasserstoffatome, ausgenommen die an C-1 und C-2, wurden weggelassen

3.4. Lithiierte Cinnamylamide

Wie Beak und Weisenburger kürzlich nachwiesen,^[102] wird in (*E*)-*N*-(*p*-Methoxyphenyl)cinnamylamid **66** eines der enantiotopen Methylenprotonen durch *n*-Butyllithium/(–)-Sparteine mit ausgezeichneter Differenzierung abgelöst (Schema 33, Tabelle 4). Als Zwischenstufe wird die η^3 -Allyllithiumverbindung^[103] **67·1** formuliert, welche mit Elektrophilen zu hoch enantiomerenangereicherten Produkten abgefangen wurde. Schlüssige Kontrollexperimente beweisen die Konfigurationsstabilität von **67·1** unter den Reaktionsbedingungen. Die Konfiguration von **67·1** wurde unter der Annahme abgeleitet, daß die Umsetzungen mit Alkylierungs- und Silylierungsmitteln als *anti*-E'- und die Hydroxyalkylierung durch Ketone als *syn*-E'-Reaktion verlaufen.^[104]



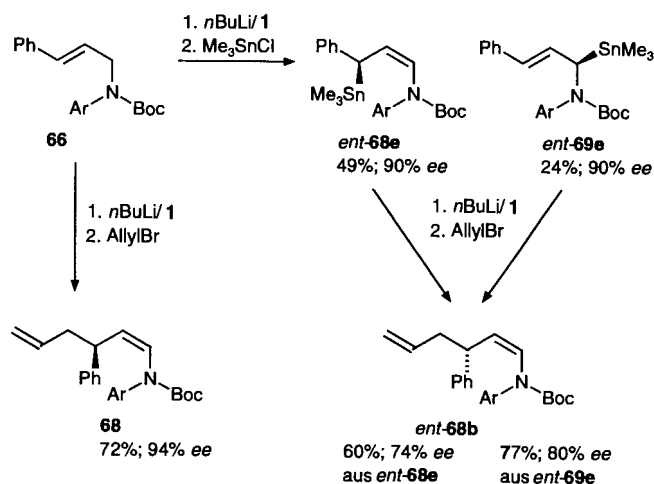
Schema 33. Enantioselektive Lithiierung und Substitution von *N*-Boc-*N*-(*p*-Methoxyphenyl)cinnamylamin **66**^[102]. Ar = 4-MeOC₆H₄, Boc = OCOC₂H₅.

Tabelle 4. Enantioselektive Deprotonierung und Substitution von **66**.

EIX	Hauptprodukt	Ausb. [%]	ee [%]
H ₃ COTf	68a	74	92
H ₃ Cl	68a	73	95
H ₃ C=CHCH ₂ Br	68b	72	94
PhCH ₂ Br	68c	70	96
Me ₃ SiOTf	68d [a]	46	96
Me ₃ SnCl	<i>ent</i> - 68e [b]	49	90
(CH ₂) ₅ C=O	<i>ent</i> - 68f [c]	77	98

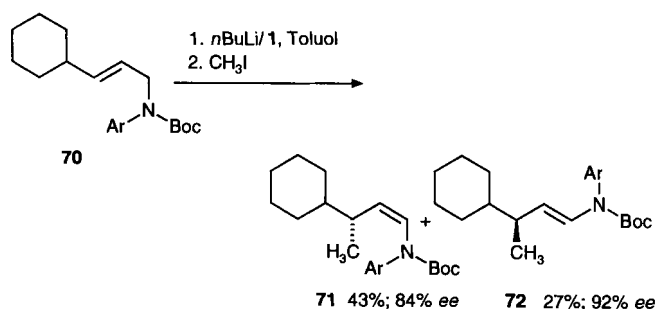
[a] Daneben entstand das γ -Silan **68d** (34%, 94% ee). [b] Daneben entstand das γ -Stannan *ent*-**69e** (24%). [c] El = 1-Hydroxycyclohexyl.

Um in die umgekehrte Enantiomerenreihe zu gelangen, nutzen die Autoren wiederum die Sequenz Stannylierung von **67·1** gefolgt von einem Lithium-Zinn-Austausch^[105] zu *ent*-**68** (Schema 34). Diese Lithiostannylierung wurde in Gegenwart von (–)-Sparteine durchgeführt, weil unkomplexiertes **67** konfiguratativ labil ist.



Schema 34. Konfigurationsumkehr durch Stannylierung und Lithiodestannylierung^[102].

Die hohe γ -Selektivität und Enantioselektivität der Methylierung bleibt auch in den entsprechenden Umsetzungen des Cyclohexylallyl-Derivats **70** erhalten, doch entstehen entgegengesetzt konfigurierte Produkte **71** und **72** mit (*Z*)- und (*E*)-Doppelbindung^[106] (Schema 35). Da Enamide zu den Al-



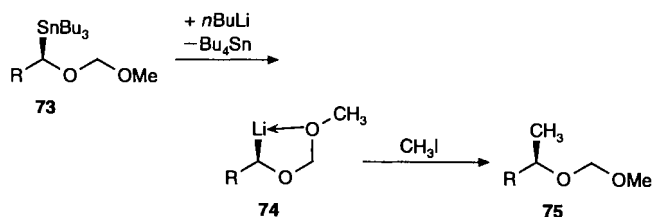
Schema 35. Lithierung und Methylierung des Cyclohexyl-Derivates **70**[102].
Ar = 4-MeOC₆H₄

dehyden hydrolysiert werden können, zeigen diese Experimente einen weiteren Weg zu enantiomerenangereicherten Homoöno-lat-Äquivalenten auf.

4. Konfigurativ stabile chirale Ionenpaare durch Deprotonierung von achiralen und racemischen Vorstufen

4.1. Bildung nicht mesomeriestabilisierter 1-Oxyalkyllithium-Derivate

Enantiomerenangereicherte 1-(Alkoxy-methoxy)alkyllithium-Derivate des Typs **74** waren 1980 von Still und Sreekumar als konfigurativ stabil erkannt worden; sie racemisieren unterhalb von -40°C in etherischen Solventien nicht.^[107, 108] Man erhält sie durch Lithium-Zinn-Austausch aus der Vorstufe **73**; die Transmetallierung vollzieht sich – wie auch die nachfolgende Methylierung zu **75** – unter Retention der Konfiguration (Schema 36).^[107, 109, 110] Die Zinn-Derivate **73** wurden durch eine

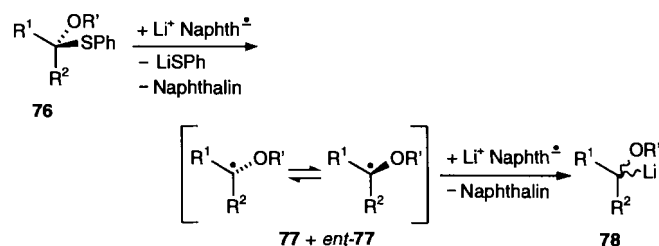


Schema 36. Herstellung von enantiomerenangereicherten 1-Oxyalkyllithium-Derivaten durch Lithiodestannylierung[107].

aufwendige Racematspaltung über diastereomere Ester erhalten; heute kennt man einfachere Zugänge, die zumeist in einer asymmetrischen Reduktion von Acylstannanen bestehen.^[111]

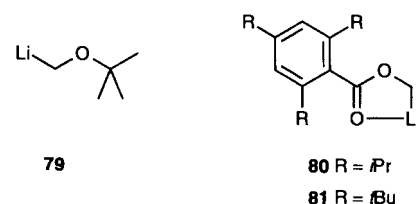
Anders als die beschriebene Lithiodestannylierung eignet sich die reduktive Spaltung von chiralen Monothioacetallen **76** nicht zur stereospezifischen Bildung von Carbanionen (Schema 37),^[112] da sie nach einem Ein-Elektronen-Übergang über eine konfigurativ labile radikalische Zwischenstufe **77** verläuft und somit zu racemischen Produkten **78** führt.^[113]

Einer Bildung durch Deprotonierung steht die außerordentlich geringe CH-Acidität von Dialkylethern entgegen. Für Ester ist die Situation wegen der möglichen effizienten Komplexbildung des Lithiumreagens^[114] und der damit verbundenen Erhöhung der kinetischen Acidität sowie der Dipolstabilisierung des



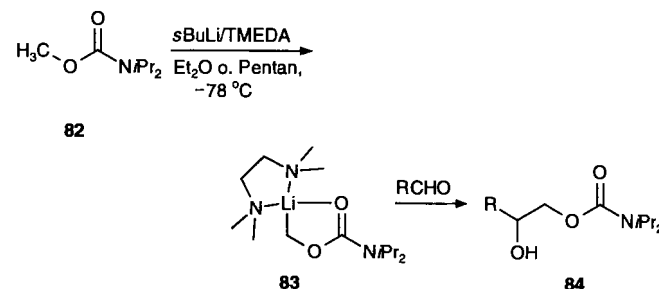
Schema 37. Herstellung von racemischen α -Oxyalkyllithium-Derivaten durch reduktive Desulfenylierung.

Ionenpaares günstiger, doch ist hier ein konkurrierender nucleophiler Angriff zu befürchten. So konnten durch Deprotonierung lediglich Lithiomethyl-Derivate von *tert*-Butylmethylether^[115] **79** und die sterisch abgeschirmten Benzoesäureester **80**^[116] und **81**^[117] erhalten werden (Schema 38); langlebige Homologe mit primären Alkylketten sind so nicht zugänglich.^[118]



Schema 38. Durch Deprotonierung zugängliche 1-Oxymethylithium-Derivate[115, 116a, 117].

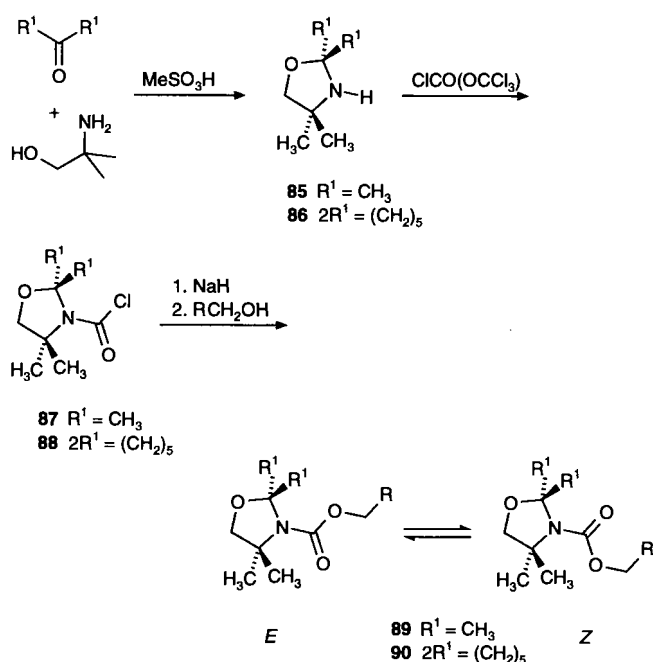
Erwartungsgemäß wird *N,N*-Diisopropylcarbamidsäuremethylester^[119] **82** durch *sec*-Butyllithium/TMEDA in Diethylether oder Pentan als Solvens leicht deprotoniert (Schema 39), die Addition der Lithium-Zwischenstufe **83**·TMEDA an Aldehyde und Ketone zu den Diolen vom Typ **84** ist problemlos.^[120]



Schema 39. Herstellung und Carbonyladdition von 1-(*N,N*-Diisopropylcarbamoyloxy)methylithium **83**[120b].

Die Reaktion ist auf das Ethylcarbamat übertragbar, doch „die guten Geister“, die man mit der sperrigen Carbamoylgruppe rief, wird man nicht leicht los: Die nachträgliche hydrolytische Spaltung der *N,N*-Dialkylcarbamate gesättigter Alkohole bereitet erhebliche Schwierigkeiten, lediglich reduktive Methoden mit großen Überschüssen an Diisobutylaluminiumhydrid^[121] unter drastischen Bedingungen führten bisweilen zum Erfolg.

Mit den 1,3-Oxazolidin-3-carbonsäureestern der Typen **89**^[122] und **90**^[123] (Schema 40) wurde das Problem generell



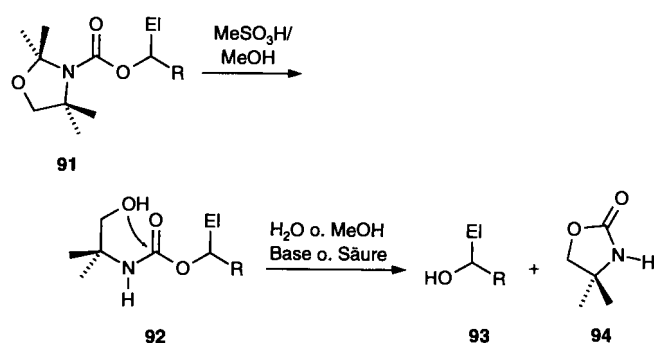
Schema 40. Allgemeine Synthese von 1,3-Oxazolidin-3-carbonsäurealkylestern.

gelöst.^[122] Die 2,2,4,4-Tetrasubstitution bewirkt eine äußerst effiziente sterische Abschirmung der Carbonylgruppe, doch ist mit der Aminoketalgruppierung eine säurelabile Sollbruchstelle inkorporiert. Die zur Einführung der aktivierenden O-Schutzgruppe benötigten Säurechloride **87** und **88** erhält man durch Kondensation^[124] von 2-Amino-2-methylpropanol mit Aceton oder Cyclohexanon zu den destillierbaren Oxazolidinen **85** bzw. **86**, gefolgt von der Chlorcarbonylierung mit Diphosgen.^[122, 123] Die Carbamate **89** und **90**, welche im allgemeinen durch Acylierung von Alkoholen mit den Säurechloriden **87** bzw. **88** erhalten werden, liegen als (*E*)/(*Z*)-Mischungen vor, die im Zeitmaß der ¹H-NMR-Spektroskopie nur langsam ineinander übergehen. Die Folge sind Signalverdoppelungen, wenn die ¹H-NMR-Spektren ohne besondere Vorkehrungen^[125] aufgenommen werden. Die spektroskopische Auswertung wird für die *Cby*-Ester vom Typ **89** weniger erschwert als für die ursprünglich verwendeten spirocyclischen *Cbx*-Ester **90** (für *Cby* und *Cbx* siehe Schema 42).

Die 2,2,4,4-Tetramethyl-1,3-oxazolidinyl-Gruppe entspricht vom Raumbedarf etwa einer Di(*tert*-butyl)aminogruppe. So ist es nicht verwunderlich, daß gewöhnlich sekundäre Alkylester **91** (R und El = Alkyl) selbst von Lithiumaluminiumhydrid^[126] in siedendem THF nicht angegriffen werden. Beim Rühren in Methansulfonsäure-haltigem Methanol wird aus dem *N,O*-Acetonid **91** das *N*-(β -Hydroxyalkyl)urethan **92** freigesetzt. Fortan übernimmt die Hydroxygruppe eine aktive Rolle bei der basen- oder säurekatalysierten Deblockierung zum Alkohol **93** (Schema 41).

4.2. (–)-Sparteïn-induzierte Deprotonierung von achiralen Alkylcarbamaten

Die Deprotonierung „gewöhnlicher“ achiraler primärer Alkylcarbamate vom Typ **89** oder **90** durch *sec*-Butyllithium/(–)-Sparteïn in Diethylether oder Kohlenwasserstoffen verläuft



Schema 41. Stufenweise Abspaltung des 1,3-Oxazolidin-3-carbonyl-Restes.

mit verlässlicher Präferenz für das *pro-S*-Proton zu den Lithium-Derivaten **95**·**1** bzw. **96**·**1**, die mit Elektrophilen unter Retention der Konfiguration zu **97** bzw. **98** substituiert werden (Schema 42, Tabelle 5). Die erzielten Enantiomerenanreicherungen betragen in der Regel >95% *ee*. Geeignete Reaktionspartner sind Methyljodid, CO₂, Chlorameisensäureester, Aldehyde, Ketone, Carbonsäurechloride und -ester, Trialkylsilyl- und Trialkylzinnchloride. Eine partielle Racemisierung wird bei der Umsetzung mit Benzyl- und Allylhalogeniden beobachtet, dies spricht hier für die Beteiligung von Ein-Elektronen-Übergängen

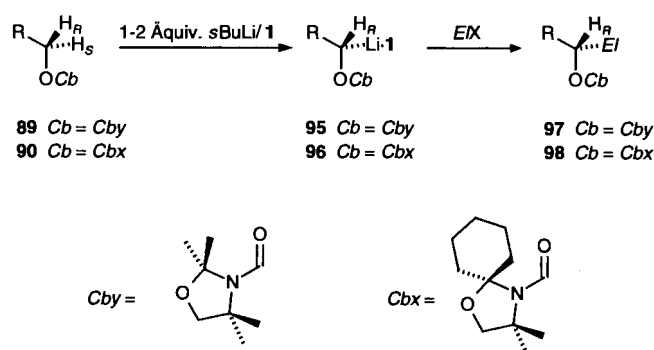
Schema 42. Enantioselective Deprotonierung und Substitution der „Oxazolidin-carbamate“ **89** und **90**.

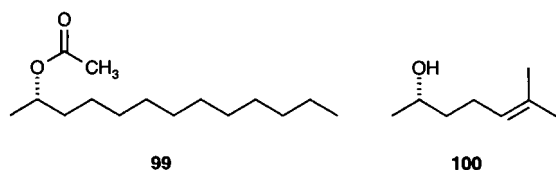
Tabelle 5. Ausgewählte Beispiele für die (–)-Sparteïn-vermittelte Lithierung und Substitution von Alkylcarbamaten.

Produkt	R	El	EIX	Ausb. [%]	Konfig. [a]	Lit.
98aa	CH ₃	CO ₂ Me	CO ₂ [b]	75	<i>R</i>	[123, 130]
98ab	CH ₃	Me ₃ Sn	Me ₃ SnCl	76	<i>S</i>	[123, 130]
97ac	CH ₃	PhCHOH	PhCHO	76	<i>R</i>	[130]
97ad	CH ₃	H ₂ C=CHCH ₂	AlBr	60	<i>R</i> (42)	[130]
97aa	CH ₃	CO ₂ Me	MeOCOCi	73	<i>R</i>	[130]
97ae	CH ₃	PhC=O	PhCOCl	38	<i>R</i>	[130]
97af	CH ₃	Me ₃ Si	Me ₃ SiCl	86	<i>S</i>	[130]
97ag	CH ₃	Me ₃ Sn	Me ₃ SnCl	72	<i>S</i>	[130]
97ah	CH ₃	Me ₃ Pb	Me ₃ PbBr	61	<i>S</i> (93)	[130]
97ba	(CH ₃) ₂ CH	CO ₂ Me [b]	CO ₂	52	<i>R</i>	[123, 130]
97bg	(CH ₃) ₂ CH	Me ₃ Sn	Me ₃ SnCl	62	<i>S</i>	[123, 130]
97ci	H ₃ C(CH ₂) ₆	CH ₃	CH ₃ I	87	<i>S</i>	[123, 130]
97ca	H ₃ C(CH ₂) ₆	CO ₂ Me	CO ₂	79	<i>R</i>	[123, 130]
97da	PhCH ₂ CH ₂	CO ₂ Me	CO ₂	88	<i>R</i>	[131]
97ek	FeCH ₂ [e]	Ph ₂ P	Ph ₂ PCl	70	<i>S</i>	[132]
97fi	H ₃ C(CH ₂) ₁₁	CH ₃	CH ₃ I	60 [d]	<i>S</i> (98)	[122, 130]
97gi	[f]	CH ₃	CH ₃ I	64	<i>S</i> (> 92)	[130]

[a] >95% *ee*; Abweichungen sind in Klammern angegeben. [b] Nachträgliche Methylierung der Carbonsäure mit Diazomethan. [c] Epimerengemisch. [d] Verwendung von 3 Äquiv. *sec*-Butyllithium/1. [e] Fe = Ferrocenyl. [f] R = (H₃C)₂C=CH(CH₂)₂.

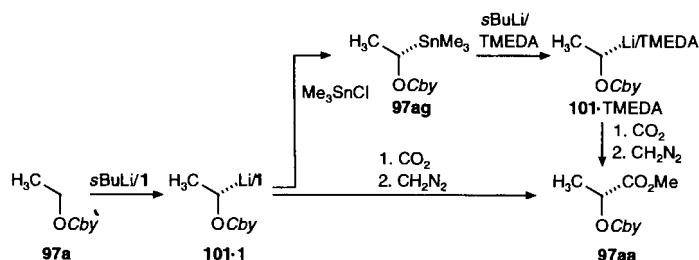
(single electron transfer, SET)^[127] im Substitutionsschritt, die durch die Resonanzstabilisierung im Benzyl- oder Allylradikal begünstigt ist. Primäre Alkylidide können durch Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid(HMPTA)-Ersatzstoffen wie 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU)^[128] zur Reaktion gebracht werden.^[129] Besonders bemerkenswert ist, daß Acylierungen racemisierungsfrei verlaufen. Dies weist auf eine nur schwache kinetische Basizität der Lithiumverbindungen **95** und **96** hin, die ihre Ursache vermutlich in der starken sterischen Belastung des Lithium-Kations hat, denn dadurch wird das „Andocken“ an der Oxogruppe des Ketons und somit die Aktivierung der benachbarten CH-Bindung erschwert.

Das Methylierungsprodukt **97fi** gab nach Abspaltung der Schutzgruppe und Acetylierung (*S*)-(+)-2-Tridecylacetat **99**,^[122] ein Pheromon der Fruchtfliege *Drosophila muelleri*,^[133] mit 98 % *ee*, während man aus **97gi** (*S*)-(–)-Sulcatol **100**,^[134a] ein Pheromon des Käfers *Gnathotricus sulcatus*,^[134b] mit >92 % *ee* erhielt (Schema 43).^[130]



Schema 43. Synthetisierte Insektenpheromone **99** [122] und **100** [130].

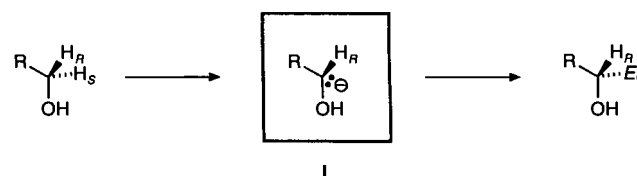
Anders als in den Lithium-Ionenpaaren mesomeriestabilisierter α -Carbamoyloxyalkanide (Abschnitt 3.1) verlaufen die Substitutionen der gesättigten Analoga **95·1** und **96·1** stets unter Retention der Konfiguration. So ist der synthetisierte Ester **97aa** identisch mit einer aus (*R*)-Milchsäure hergestellten Probe.^[123] (*R*)-**97aa** wurde auch über den Umweg der Stannylierung von **101·1** zu (*S*)-**97ag** und Destannylierung mit *n*-Butyllithium/TMEDA über den Spartein-freien Komplex **101·TMEDA** erhalten (Schema 44).^[123] Da nach allen bisherigen Erkenntnissen^[109, 135] die Lithiodestannylierung stets unter Retention der Konfiguration verläuft, muß die Stannylierung ebenfalls diesen Verlauf nehmen.



Schema 44. Stereochemische Korrelation der Metall-Derivate mit (*R*)-Milchsäure [123].

Das Verfahren ermöglicht also die elektrophile Substitution des *pro-S*-Protons in Alkanolen; die lithiierten Carbamate **95·1** oder **96·1** entsprechen dem chiralen Synthon **I** (Schema 45).

Unregelmäßigkeiten können dann auftreten, wenn die Ausgangsverbindung Heterosubstituenten enthält. Wir werden in den Abschnitten 4.4–4.6 folgende Ursachen besprechen: 1,2-

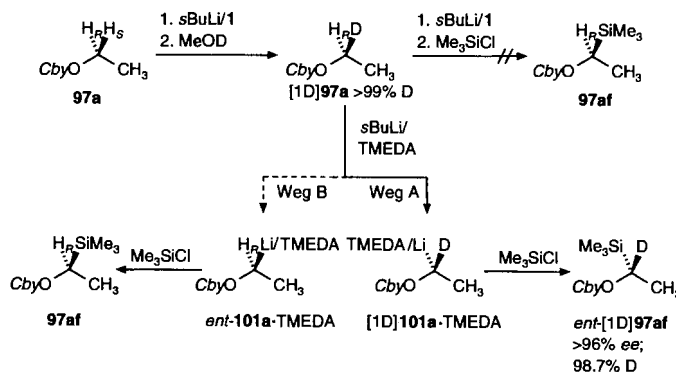


Schema 45. Allgemeine Synthesestrategie.

und 1,3-Eliminierung von nucleofugen Abgangsgruppen; Verdrängung des (–)-Sparteins durch Lewis-basische Substituenten im Substrat; gegenläufige stereochemische Präferenz in chiralen Substraten durch Bildung eines „mismatched pairs“.^[56] Doch zunächst sollen die bisher gewonnenen Einsichten zum mechanistischen Verlauf der (–)-Sparte-in-vermittelten Deprotonierung diskutiert werden.

4.3. Zum Mechanismus der kinetisch bestimmten Carbamat-Deprotonierung

Eine Serie von einfachen Experimenten^[136] mit dem deuteriummarkierten Substrat [1D]**97a** beweist die zuvor dargelegten Vorstellungen (Schema 46).^[137] Durch doppelte Anwendung



Schema 46. Bestimmung des kinetischen Isotopeneffekts k_H/k_D bei der Deprotonierung eines Alkylcarbamats [136].

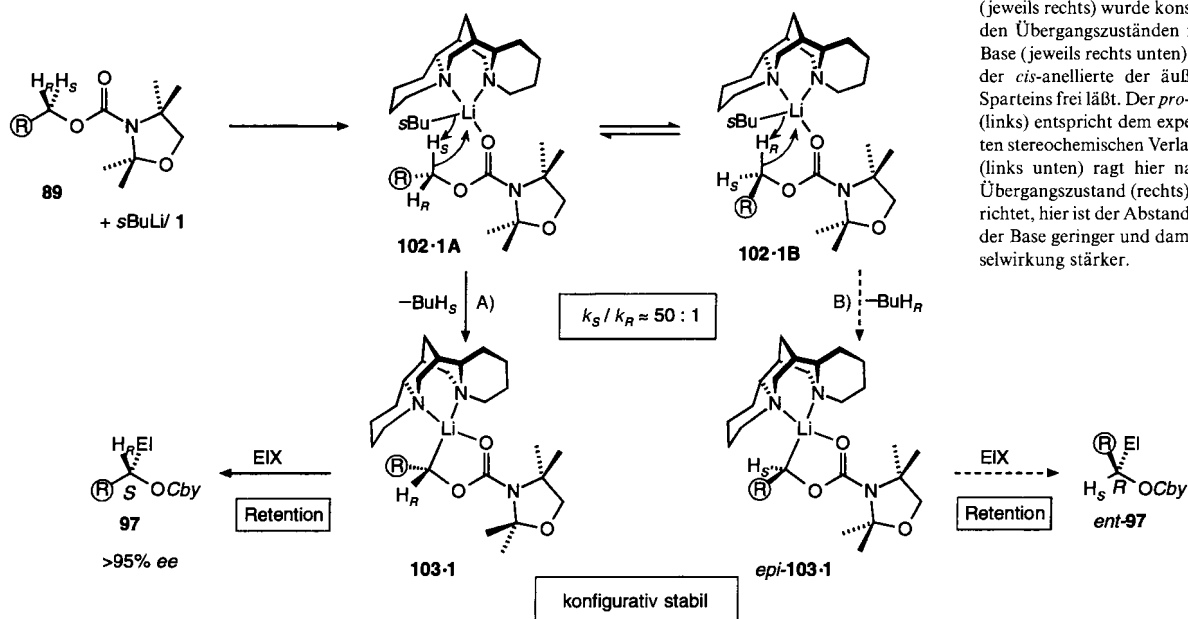
der Sequenz von (–)-Sparte-in-induzierter Deprotonierung und Deuterolyse der lithiumorganischen Zwischenstufe erhielt man das α -Deuterioethylcarbamate [1D]**97a** mit einem 1-D₁-Gehalt von >99 %. Ein Versuch der erneuten Deprotonierung mit *sec*-Butyllithium/(–)-Sparte-in mit nachfolgendem Abfangen durch Chlortrimethylsilan schlug fehl, das erwartete Silan **97af** ließ sich allenfalls in Spuren nachweisen. Die Deprotonierung von [1D]**97a** mit dem achiralen Basenpaar *sec*-Butyllithium/TMEDA dagegen unterliegt keiner stereochemischen Restriktion; das Verhältnis der Geschwindigkeiten, mit denen die Reaktionswege A und B durchlaufen werden, wird allein durch den kinetischen Isotopeneffekt k_H/k_D bestimmt. Die Umsetzung lieferte nach der Silylierung das Silan *ent*-[1D]**97af** mit >96 % *ee* und einem Gehalt an ¹H von weniger als 1.3 %.^[138] Daraus errechnet sich k_H/k_D mit >70 .^[139]

Aus diesen Ergebnissen sind die folgenden Schlüsse zu ziehen: 1) Die lithiierten Alkylcarbamate sind als TMEDA- oder (–)-Sparte-in-Komplexe unter den Reaktionsbedingungen vollständig konfiguratativ stabil. 2) Der Deprotonierungsschritt ist kine-

tisch kontrolliert und bestimmt den stereochemischen Verlauf. 3) Unter dem Einfluß von (–)-Sparteïn wird mit hoher Selektivität das *pro-S*-Proton abstrahiert und das eintretende Elektrophil nimmt dessen topochemische Position ein. 4) Der kinetische Isotopeneffekt k_H/k_D von mindestens 70 deutet auf das Auftreten eines quantenmechanischen Tunnelleffekts.^[139, 140] Stark ausgeprägte H/D-Tunnelleffekte treten dann auf, wenn Reaktanten und Produkte durch hohe, sehr „dünne“ Potentialwälle getrennt sind. Dies ist für eine Protonenübertragung dann gegeben, wenn die Base und das entstehende Carbanion ähnliche Basizität haben und die reagierenden Zentren sterisch stark abgeschirmt sind. Unseres Wissens wurde der bislang höchste kinetische H/D-Isotopeneffekt für eine Deprotonierung ($k_H/k_D = 24.3$) bei der Deprotonierung von 2-Nitropropan mit 2,4,6-Trimethylpyridin bestimmt.^[140b]

Für die Aufstellung eines fundierten mechanistischen Modells sind noch weitere experimentelle Fakten wichtig. 1) Ohne Zugabe eines zweizähligen Liganden, wie TMEDA oder (–)-Sparteïn, bleibt eine Deprotonierung der „einfachen“ Alkylcarbamate aus. 2) Fügt man zu einer äquimolaren Mischung von *sec*-Butyllithium, (–)-Sparteïn und dem (nicht deprotonierbaren) Isopropylcarbamate *iPrOCby* bei -78°C ein reaktives Alkylcarbamate wie **89** oder **90** hinzu, wird dieses ebenfalls nicht angegriffen.^[141] Das heißt, vor dem Deprotonierungsschritt wird nahezu irreversibel ein Komplex aus Alkylolithium, dem zweizähligen Liganden und dem Carbamate ausgebildet. Beak et al.^[142] wiesen in Diethylether NMR-spektroskopisch einen unsymmetrischen Komplex der Zusammensetzung $[(\text{RLi})_2(\text{Et}_2\text{O})_2 \cdot \mathbf{1}]$ nach, dem aber unter den hier vorliegenden Verhältnissen für die Kinetik des Deprotonierungsschrittes keine Bedeutung zukommt.

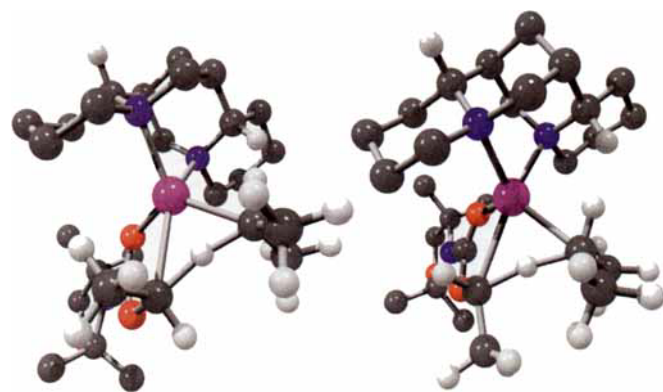
Die Protonenübertragung im Aggregat **102·1** wird auf diese Weise zu einem intramolekularen Vorgang unter Differenzierung zwischen diastereotopen Protonen (Schema 47). Dabei ist die Abstraktion von *pro-S*-H aus der Konformation **102·1A** etwa 50mal schneller als die von *pro-R*-H aus der Konformation **102·1B**, welche zum Unterschußdiastereomer *epi*-**103·1** führt.



Schema 47. Diastereomorphe Übergangszustände bei der (–)-Sparteïn-vermittelten Deprotonierung des Ethylcarbamates **97a** mit *sec*-Butyllithium.

Daraus errechnet sich ein Unterschied in der freien Energie ΔG^\ddagger von ca. 6.3 kJ mol^{-1} .

Die Grenzen der Deprotonierbarkeit sind fast erreicht. Es zeigt sich hier, daß die Kombination *sec*-Alkylolithium/(–)-Sparteïn ein Glückssgriff war und bezüglich der Basizität und des Raumanspruchs von Base und Ligand wohl bereits ein Optimum erreicht ist: Bei der Anwendung von *n*- oder *tert*-Butyllithium/(–)-Sparteïn wie auch von *sec*-Butyllithium/(–)- α -Isosparteïn^[131] bleibt die Deprotonierung nicht aktivierter Alkylcarbamate aus. Haller und Würthwein haben die Energie-minima der Übergangszustände auf den diastereomorphen Reaktionspfaden A und B (Schema 47) mit semiempirischen Rechnungen (MOPAC, PM3)^[95] simuliert. Dabei wurde *sec*-Butyllithium durch das achirale Isopropyllithium^[143] ersetzt, und es wurden die Lithium-Parameter nach Anders^[95b] verwendet. In beiden Übergangsstrukturen **104·1A** und **104·1B** (Abb. 7) fügt sich das Reaktionszentrum in eine Nische, die von



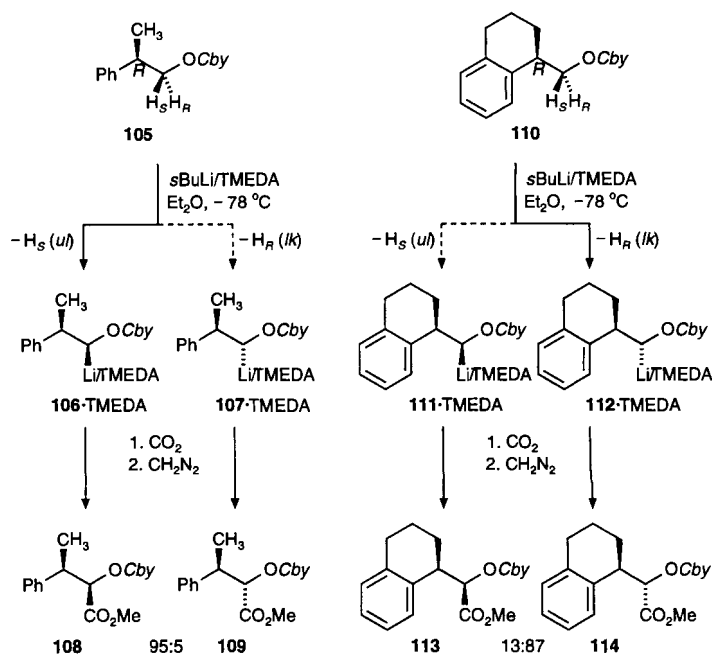
einem „Flügel“ des Liganden (–)-Sparteïn freigelassen wird; sie unterscheiden sich darin, daß die Urethan-Alkylgruppe in **104-1A** in den freien Raum ragt, während sie in **104-1B** mit der Isopropylgruppe kollidiert. Die errechnete Energiedifferenz $\Delta\Delta G^\ddagger$ ist mit 0.8 kJ mol^{-1} im Vergleich zum experimentellen Wert von $\geq 6.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ viel zu niedrig; wir vermuten, daß das gewählte Rechenverfahren (wie auch andere semiempirische Methoden) für die exakte Lösung dieses komplexen Problems – welches zusätzlich durch das Auftreten von Tunneffekten erschwert wird – unzulänglich ist.^[144]

Eine bessere Übereinstimmung zwischen experimentellem und errechnetem Ergebnis ist dann gegeben, wenn die Diastereotopos-Differenzierung durch ein benachbartes stereogenes Zentrum im Substrat ausgelöst wird:^[145] Das (*R*)-2-Phenylpropylcarbamate^[146] **105** gibt nach der Deprotonierung und Methoxycarbonylierung die diastereomeren Ester **108** und **109** im Verhältnis 95:5 (Schema 48), d. h., das *pro-S*-Proton wird etwa 20mal schneller abgelöst als das *pro-R*-Proton. Im gleichkonfigurierten^[146] (1-Tetrahydronaphthyl)methylcarbamate **110** wird jedoch mit einem Verhältnis **113**:**114** von 13:87 die umgekehrte Präferenz festgestellt.^[147]

Die PM3-Rechnungen^[95] – obwohl mit vereinfachten Substraten (Formyl- für Oxazolidincarbonyl-) und Reagentien (MeLi für *s*BuLi und Ethylendiamin für TMEDA) durchgeführt – bilden die beobachteten Trends korrekt ab (Abb. 8, 9).^[148] Die errechneten Energiedifferenzen $\Delta(\Delta H_{ik}^\ddagger - \Delta H_{ul}^\ddagger)$ korrespondieren gut mit den experimentell ermittelten Werten ($\Delta(\Delta G_{ik}^\ddagger - \Delta G_{ul}^\ddagger)$ in Klammern): 2.5 (5.0) kJ mol^{-1} für **105** und -2.5 (-2.5) kJ mol^{-1} für **110** (*lk* = *like*, *ul* = *unlike*). Es ist offensichtlich, daß signifikante Unterschiede in den Energien diastereomorpher Reaktionswege für eine kinetische Racematspaltung unter dem Einfluß des chiralen Basenpaares *sec*-Butyllithium/(–)-Sparteïn genutzt werden können.^[145, 149] Es wird dasjenige Enantiomer am raschesten reagieren, in dem die *pro-S*-Präferenz von Substrat und Reagens aufeinander treffen: (*R*)-**105** bzw. (*S*)-**110**.^[145, 149]

4.4. Deprotonierung hetero-substituierter Alkylcarbamate

Wie im vorherigen Abschnitt ausgeführt, ist die Bildung eines Komplexes aus Alkylcarbamate, *sec*-Butyllithium und (–)-Sparteïn essentiell für die Erzielung



Schema 48. Diastereotopos-differenzierende Deprotonierung chiraler Alkylcarbamate^[145].

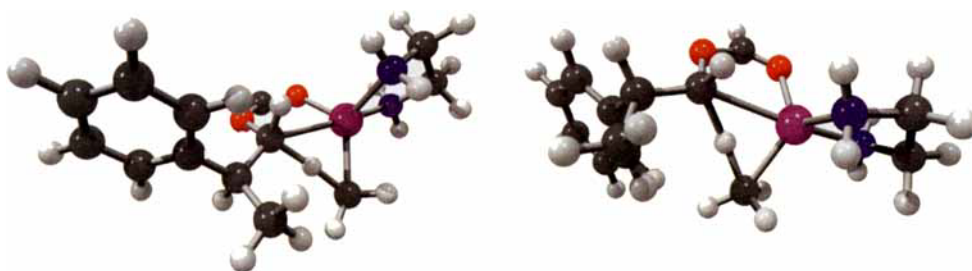
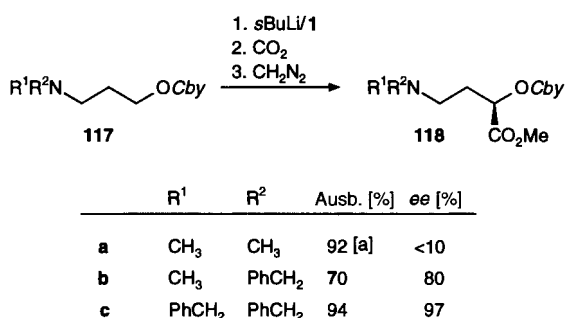


Abb. 8. Modelle der berechneten diastereomorphen Übergangszustände (MOPAC, PM3) für die Ablösung des *pro-R*-Protons im Komplex aus Methylolithium/Ethylendiamin und (*S*)- (links) und (*R*)-1-Phenylethylformiat (rechts)^[145]. Im Übergangszustand bildet das nun pentakoordinierte Lithium-Kation (violett) und die ebenfalls pentakoordinierten Kohlenstoffatome der Base und der CH-Säure ein Dreieck, auf dessen Basis das angegriffene Proton wandert. Der errechnete Energieunterschied $\Delta\Delta H^\ddagger$ zugunsten des *ul*- (links) im Vergleich zum *lk*-Prozess (rechts) beträgt 2.9 kJ mol^{-1} . In den jeweils günstigsten Konformationen ist die Ebene der Phenylreste parallel zur C-H-Bindung am stereogenen Zentrum, so daß 1,3-Allylspannung vermieden wird. In den günstigen *ul*-Übergangszuständen (links) kann die C1-C2-Bindung eine vollkeklippte Konformation auf Kosten einer Wechselwirkung zwischen einem *ortho*-H- und dem verbleibendem 1-H-Atom einnehmen, während deren Konformation im *lk*-Übergangszustand offenbar ein schlechter Kompromiß ist. Die beiden Experimente sind nur mit dem Computer möglich, im Reaktionskolben würde das System „bemerken“, daß die Abstraktion eines NH-Protons und der anschließende Angriff des Lithiumamids auf die Formylgruppe der begünstigte Reaktionsweg ist.



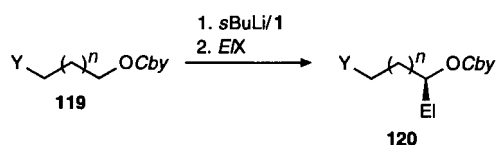
Abb. 9. Modelle der berechneten diastereomorphen Übergangszustände (MOPAC, PM3) für die Ablösung des *pro-R*-Protons im Komplex aus Methylolithium, Ethylendiamin und (*R*)- (links) sowie (*S*)-(1,2,3,4-Tetrahydronaphth-1-yl)methylformiat (rechts)^[145]. Hier weisen Rechnung ($\delta\Delta H^\ddagger = 2.9 \text{ kJ mol}^{-1}$) und Experiment ($\Delta G^\ddagger = 2.9 \text{ kJ mol}^{-1}$) den *lk*-Übergangszustand (links) als den günstigeren aus. Da der Benzolrest und die angeschlossene Alkylgruppe durch den Ring in einer Ebene fixiert sind, kehren sich die Konformationsenergien bezüglich der α,β -(1,1')-C-C-Bindung um. Im *ul*-Übergangszustand (rechts) meint man eine stärkere Wechselwirkung der C-2-Methylengruppe des Tetrahydronaphthylrestes mit dem Reaktionszentrum zu erkennen als im *lk*-Übergangszustand (links).

einer hoch stereoselektiven Deprotonierung. Trägt die Alkylgruppe starke Donorsubstituenten, können diese das Spartein verdrängen. So liefert die Deprotonierung des 3-(*N,N*-Dimethylamino)propylcarbamates **117a** gefolgt von der Umsetzung mit einem Elektrophil ein nahezu racemisches Produkt **118a** (Schema 49).^[150, 151] Die sperrigere *N,N*-Dibenzylaminogruppe greift hingegen nicht ein, und man erhält **118c** mit der gewohnten Enantiomerenanreicherung von >95% *ee*.^[150] Eine Zwischenstellung in dieser Hinsicht nimmt die (*N*-Benzyl-*N*-methylamino)-Gruppe in **117b** (80% *ee*) ein.^[150]



Schema 49. (–)-Sparte-in-duzierte Deprotonierung von 3-(Dialkylamino)alkylcarbamaten [152]. [a] Mit CH₃ statt CO₂Me.

3-, 4- und 5-Carbamoyloxy-,^[153] 4-Methoxy- oder 5-Silyloxy-^[153a] und 2-Dibenzylaminogruppen^[154] beeinträchtigen die Enantioselektivität der Deprotonierung in Gegenwart von (–)-Sparte nicht (Schema 50, Tabelle 6).



Schema 50. Enantioselektive Deprotonierung und Substitution von ω-heterosubstituierten Alkylcarbamaten.

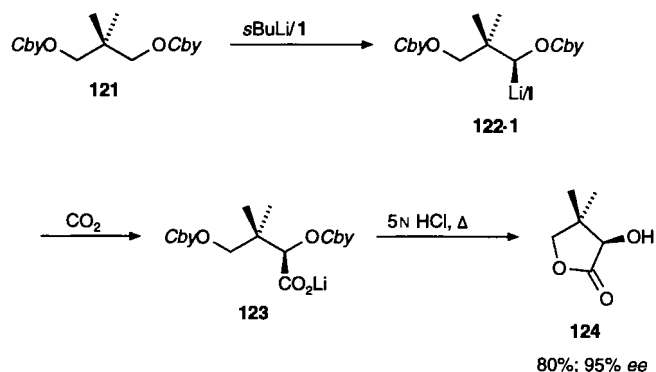
Tabelle 6. Enantioselektive Deprotonierung und Substitution der achiralen ω-heterosubstituierten Alkylcarbamate **119**. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, MEM = Methoxyethoxymethyl.

Edukt	Produkt	<i>n</i>	Y	EIX	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]	Lit.
119a	120a	1	OCby	MeI	83	>97	[153a]
119b	120b	2	OCby	MeI	92	97	[153a]
119c	120c	2	OMe	Me ₃ SnCl	70	99	[153a]
119d	120d	2	OTBDMS	CO ₂ [a]	77	>95	[153a]
119e	120e	2	OMEM	CO ₂ [a]	69	62	[155]
119f	120f	3	OCby	Me ₃ SiCl	70	96	[153b]
119g	120g	0	NBn ₂	CO ₂ [a]	56	>95	[154]

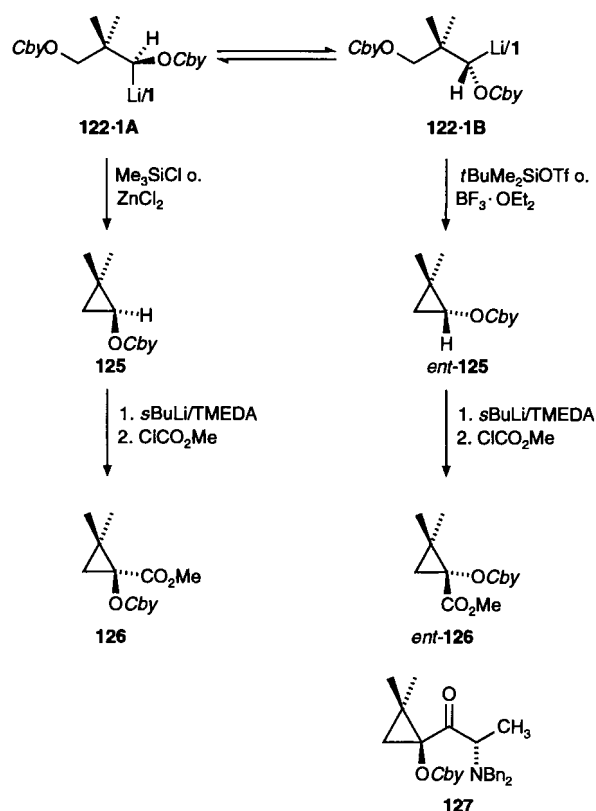
[a] Als Methylester nach der Umsetzung mit Diazomethan isoliert.

120g ist ein geschütztes Derivat von D-Isoserin.^[154] Wie die Synthese von D-Pantolacton **124** exemplarisch zeigt, führt die Carboxylierung lithierter 1,3-Dicarbamate in zwei Stufen zu nahezu enantiomerenreinen γ-Lactonen (Schema 51).^[153a, 156]

Lithierte 1,3-Dicarbamate wie **122·1** (Schema 52) tragen potentielle Abgangsgruppen, die durch Lewis-Säuren aktiviert werden. Tatsächlich beobachten wir bei der Umsetzung



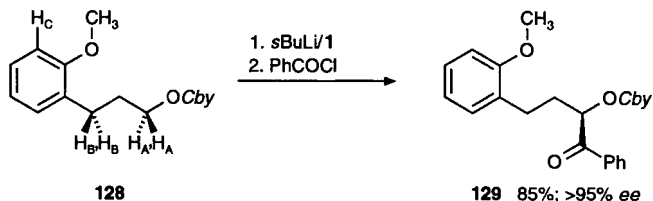
Schema 51. Synthese von (*R*)-Pantolacton [153a].



Schema 52. Stereochemischer Verlauf der 1,3-Eliminierung eines 1,3-Dicarbamates [157, 160].

mit Chlortrimethylsilan die Bildung des Cyclopropylcarbamates **125** unter 1,3-Eliminierung des Lithiumcarbamats-Salzes.^[136, 153a, 157, 158] Dabei entsteht das (*S*)-Enantiomer **125** mit >95% *ee*, wie nach Überführung in den Carbonsäureester **126** und das kristalline Keton **127** über das intermediäre, konfiguratativ stabile^[159] Lithiumcyclopropanid nachgewiesen wurde. Untersuchungen mit dem deuteriummarkierten, enantiomerenangereicherten Edukt (*S*)-[1D]**121** belegen unzweifelhaft, daß der Ringschluß stereospezifisch unter Retention an C-1 sowie Inversion an C-3 und somit aus der Konformation **122·1A** heraus erfolgt.^[136] Zu unserer großen Überraschung bewirken stärkere Lewis-Säuren wie *tert*-Butyldimethylsilyltriflat oder Bortrifluorid die Bildung des enantiomerenangereicherten Cyclopropans *ent*-**125** (>95% bzw. 74% *ee*); die Inversion der Konfiguration an beiden reagierenden Zentren wurde bewiesen.^[160–163]

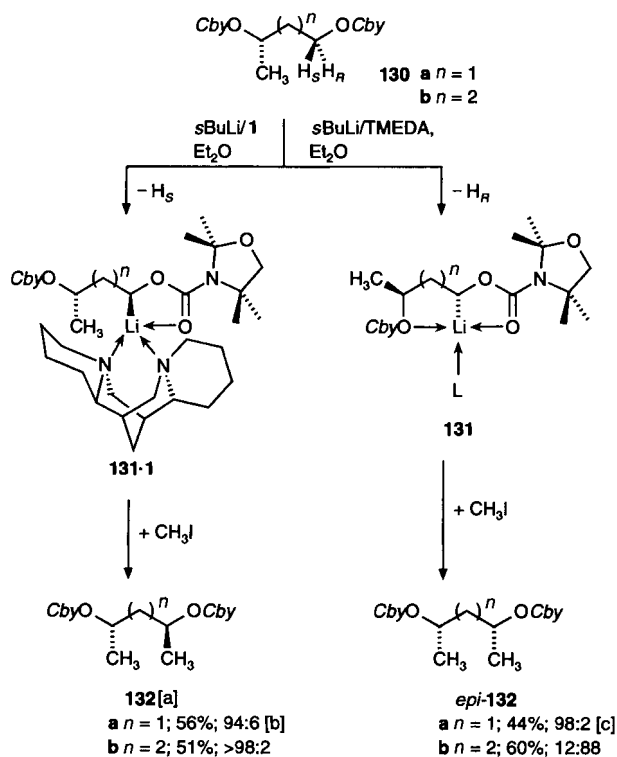
Trotz der möglichen Komplikationen zeichnet sich die Carbamatgruppe durch eine unübertroffene dirigierende Wirkung aus. Der folgende „Härtetest“ (Schema 53) unterstreicht dies: Das Carbamat **128** trägt mit H_C, H_B und H_A drei außerordentlich leicht aktivierbare Protonen;^[164] trotzdem wird unter den üblichen Bedingungen der (–)-Sparteïn-induzierten Deprotonierung ausschließlich das *pro-S*-Proton H_A abgelöst.^[165]



Schema 53. Konkurrierende acide Positionen in der (–)-Sparteïn-induzierten Lithiierung^[165].

4.4.1. Konkurrenz mit stereogenen Zentren im Substrat, kinetische Racematspaltung

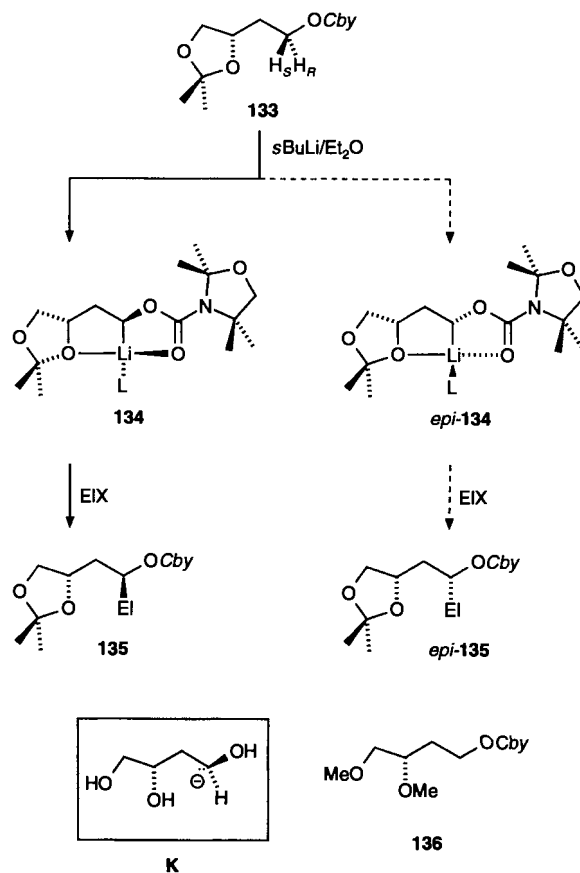
Befindet sich ein donorfreudiger Substituent in γ - oder δ -Position zu einem stereogenen C-Atom, kann er im Deprotonierungsschritt eine nennenswerte chirale Induktion bewirken. Günstig ist es, wenn dieser Chelateffekt in der Konkurrenz mit (–)-Sparteïn unterliegt. In einigen Fällen – wie im 1,3-Dicarbamat **130a** gegeben – kann dann die Lithiierung wahlweise in jede der beiden Richtungen gelenkt werden.^[166] Bei Anwendung der Sparteïn-Variante mit nachfolgender Methylierung resultiert das (*S,S*)-2,4-Pentandiol **132a** mit hoher Selektivität, während mit TMEDA die *meso*-Verbindung *epi*-**132a** dominiert (Schema 54).^[166] Wir vermuten, daß sich ein bicyclischer Che-



Schema 54. (–)-Sparteïn- vs. substratgesteuerte diastereoselektive Lithiierung von 1,3- und 1,4-Dicarbamaten^[166]. [a] Mit dem Carbamatrest Cbx durchgeführt. [b] Verhältnis **132:epi-132** (= (*S,S*):(*S,R*)). [c] Verhältnis *epi*-**132**:**132** (= (*S,R*):(*S,S*)).

latkomplex vom Typ **131**^[167] bildet und die günstigere *exo*-Stellung der stationären Methylgruppe den Übergangszustand bestimmt.^[168] Im homologen (*S*)-2-Methyl-1,4-butandiyldicarbamat **130b** nehmen die reagens- und substratkontrollierte Deprotonierung den gleichen stereochemischen Verlauf und führen mit unterschiedlicher Effizienz zum (*S,S*)-Diol **132b**.

Eine wirksame substratinhärente chirale Induktion läßt sich auch im Acetonid des (*S*)-3,4-Dihydroxybutylcarbamates **133** nutzen.^[169] Die Deprotonierung in Diethylether (ohne Zugabe eines weiteren Additivs) und die Umsetzung der gebildeten Ionenpaare **134** und *epi*-**134** mit Trimethylzinnchlorid ergeben überwiegend das (*1S,3S*)-Diastereomer **135** (Schema 55, Tabelle 7). Dies läßt auf eine hochselektive Bildung des *anti*-anellier-



Schema 55. Diastereoselektive Lithiierung des chiralen Acetonids **133**^[169].

Tabelle 7. Deprotonierung des Acetonids **133** und Reaktion mit Elektrophilen^[169].

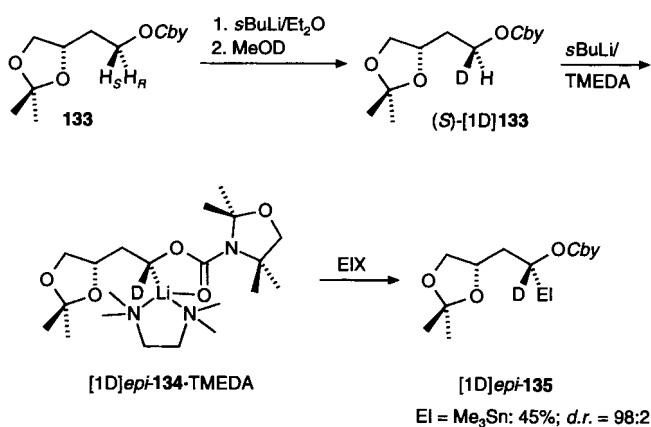
Additiv L	Produkt	EIX	Ausb. [%]	135:epi-135
Et ₂ O	135a	Me ₃ SnCl	63	98:2
TMEDA	135a	Me ₃ SnCl	71	75:35
1	135a	Me ₃ SnCl	61	>99:1
ent-1	135a	Me ₃ SnCl	75	28:72
Et ₂ O	135b	MeI	70	>95:5
Et ₂ O	135b	MeOCO(OMe)	35	98:2
Et ₂ O	135c	HCOOEt	69	96:4
Et ₂ O	135e	iPrCOCl	57	>95:5
Et ₂ O	135f	Ph ₂ CO	76	>95:5
Et ₂ O	135g	[a]	39	>95:5
Et ₂ O	135h	[b]	51	>95:5
Et ₂ O	135i	[c]	62	>95:5

[a] (*E*)-Crotonylchlorid. [b] (*S*)-2-(*N,N*-Dibenzyl)-alaninbenzylester. [c] δ -Valerolacton.

ten tricyclischen Chelatkomplexes **134** schließen.^[168, 170] In Gegenwart von (–)-Sparteïn wird die Tendenz zur Ablösung des *pro-S*-Protons weiter verstärkt, denn nun ist *epi-135a* nicht mehr im Reaktionsgemisch nachweisbar. Der 2,2-Dimethylsubstituierte 1,3-Dioxolanring ist nur ein schwacher Ligand für das Lithiumatom, er wird im Deprotonierungsschritt – wie durch Sparteïn – auch durch TMEDA verdrängt. Wie Tabelle 7 zeigt, sinkt unter diesen Bedingungen die Diastereoselektivität, dabei wird die Richtung durch (+)-Sparteïn (*ent-1*)^[171] mit seiner Präferenz für das *pro-R*-Proton umgekehrt. Offenbar bleibt also in Gegenwart eines zweizähligen Komplexliganden die intramolekulare Komplexierung aus dem Spiel, es greift der normale Deprotonierungsweg. Die konformative Festlegung als Acetonid ist für die Erzielung hoher substratgesteuerter Selektivität essentiell, denn das 3,4-Dimethoxy-Derivat **136** reagiert unter den gleichen Bedingungen unselektiv.^[169]

Das Ionenpaar **134** reagiert komplikationslos mit einer Vielzahl von Elektrophilen, auch Acylierungen bereiten keine Probleme. Somit ist das Substrat ein wertvolles synthetisches Äquivalent für das (*S*)-1,3,4-Trihydroxybutanid **K**.^[172] Die Methode sollte sich mit der Übertragung auf länger-kettige und höher funktionalisierte Analoga verallgemeinern lassen.

Wie kann man nun in die epimere Reihe *epi-135* gelangen, ohne das schlecht zugängliche (+)-Sparteïn zu verwenden? Dies ist einfach, sofern eine Deuterierung des Produkts toleriert wird (Schema 56).^[65e] Das Acetonid **133** wird unter Substratkon-

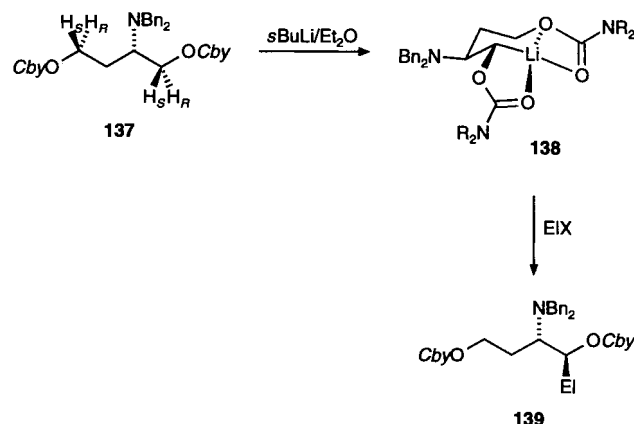


Schema 56. Umkehr der Diastereoselektivität durch Deuterierung von **133**[65e].

trolle lithiiert und deuteriert. Durch den hohen kinetischen H/D-Isotopeneffekt (Abschnitt 4.2) führt nun die TMEDA-assistierte Lithiierung von (*S*)-[1D]**133** zum diastereomerenreinen Ionenpaar [1D]*epi-134*, welches konfiguratativ stabil ist und durch Elektrophile unter Stereoretention zu [1D]*epi-135* substituiert wird.

Hohe substratgesteuerte Diastereoselektivitäten lassen sich auch erzielen, wenn der chelatisierungsfähige Substituent nicht selbst an einem stereogenen Zentrum steht, sondern zu einem solchen benachbart ist. Das von der (*S*)-Asparaginsäure abgeleitete Dicarbammat **137** des (*S*)-2-(Dibenzylamino)-1,4-butanediols^[173a, c] führt bei der Deprotonierung nach der TMEDA- oder (–)-Sparteïn-Variante, gefolgt von der Reaktion mit Elektrophilen, zu Mischungen von Regio- und Diastereomeren.^[173b]

Wird die Umsetzung jedoch in Diethylether (ohne Zusatz eines Diamins) ausgeführt, resultieren die reinen 1-Substitutionsprodukte **139** (Schema 57, Tabelle 8). Bemerkenswert ist die Vielfältigkeit der verwendbaren Elektrophile und die hohe Reaktionsfähigkeit. Wir schließen daher auf die kinetisch gesteuerte^[174]



Schema 57. Substratgesteuerte regio- und diastereoselektive Deprotonierung des Dicarbamates **137**[173b].

Tabelle 8. Substratgesteuerte Deprotonierung und Substitution des Dicarbamates **137**[173b].

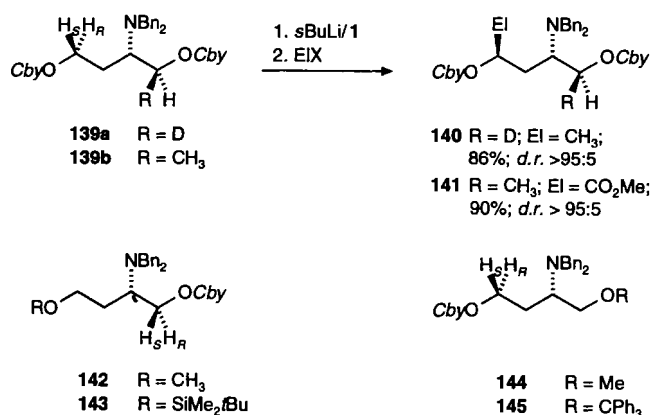
Produkt[a]	El	EIX	Ausb. [%]
139a	D	DOMe	95
139b	Me	MeI	93
139c	CO ₂ Me[b]	CO ₂	92
139d	Me ₂ COH	Me ₂ C=O	85
139e	<i>i</i> Pr ₂ COH	<i>i</i> Pr ₂ C=O	75
139f	EtC=O	EtCOCl	80
139g	[c]	[d]	71
139h	Me ₃ Si	Me ₃ SiCl	73
139i	Me ₃ Sn	Me ₃ SnCl	75
139k [e]	PhS	PhSSPh	73
139l [e]	PPh ₂	Ph ₂ PCl	56

[a] In keinem Fall konnte ¹H-NMR-spektroskopisch ein zweites Diastereomer nachgewiesen werden, so daß das Diastereomerenverhältnis mindestens 97:3 beträgt. [b] Nach Veresterung mit Diazomethan. [c] (*E*)-MeCH=CHC=O. [d] (*E*)-MeCH=CHCOCl. [e] [175].

Bildung des Chelatkomplexes **138**;^[176] als Ursache für den hochdiastereoselektiven Verlauf vermuten wir die ausgeprägte Tendenz der 2-Dibenzylamino- und der 4-Carbamoyloxygruppe, eine äquatoriale Stellung im sich bildenden Sechsring einzunehmen.

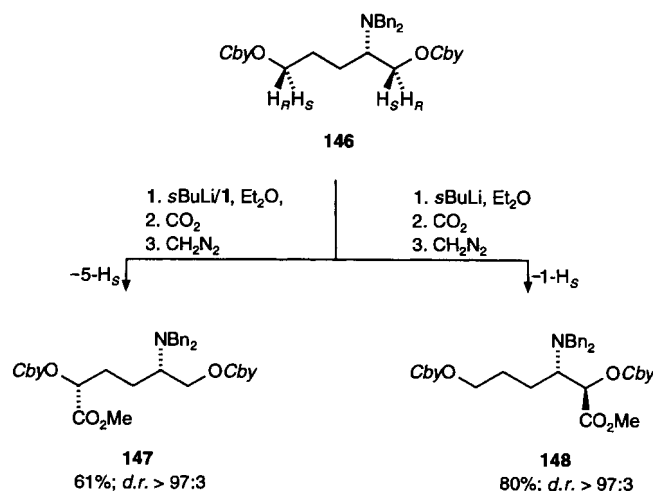
Der 4-Methylether **142** weist eine ganz ähnliche Selektivität auf,^[173b, 177] während der 4-*O*-TBDMS-Ether **143** unreaktiv ist;^[177] auch dies belegt die Weichenstellung durch den komplexierenden Substituenten in 4-Position.

Wenn die 1-*pro-S*-Position des Substrats **137** blockiert ist, sei es durch einen Alkylrest oder Deuterium,^[178, 179] nimmt die (–)-Sparteïn-vermittelte Deprotonierung „am anderen Ende“ unter Abstraktion von *pro-S*-H-4 ihren gewohnten Verlauf (Schema 58). Selbstverständlich kann die 1-Position auch auf klassische Weise nach dem Einbringen nichtaktivierender Schutzgruppen an O-1 wie Methyl oder Trityl (**144** und **145**, Schema 58) blockiert und eine regio- und stereoselektive Deprotonierung an C-4 erreicht werden.^[177]



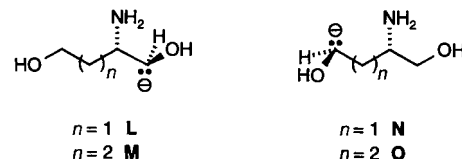
Schema 58. Lithierung von 2-Amino-1,4-butandiol in 4-Position [173 b, 177].

Im entsprechenden 2-Amino-1,5-pentandiol **146**, das aus (*S*)-Glutaminsäure hergestellt wurde, ist die intern assistierte Deprotonierung offenbar wegen der ungünstigen Ringgröße des entstehenden Lithium-Chelatkomplexes verlangsamt (Schema 59).^[173 b] So wird mit (–)-Sparteïn fast ausschließlich das Proton 5-H_S abgelöst, während ohne ein Diamin eine langsamere Deprotonierung an C-1 einsetzt; die intermediären Lithiumverbindungen geben nach dem Abfangen mit Kohlendioxid und O-Methylierung die regioisomeren Ester **147** und **148**.



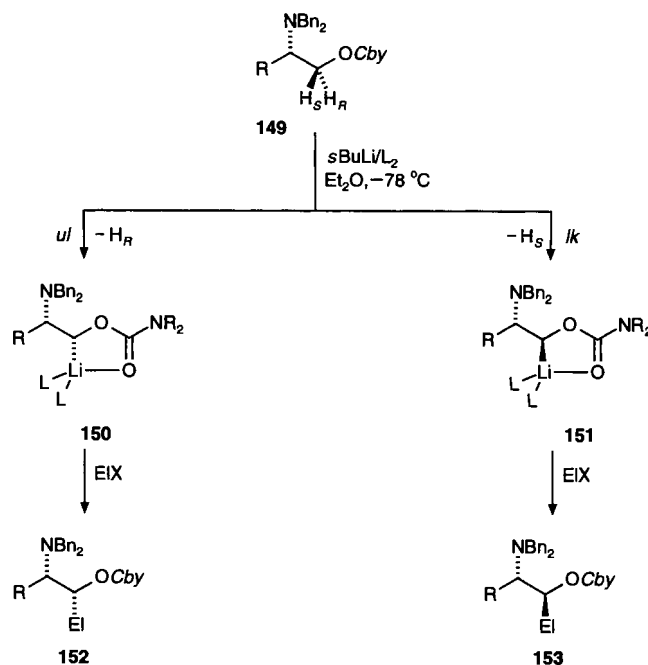
Schema 59. Regio- und diastereoselektive Substitution des 2-Amino-1,5-pentandiol **146** [173 b].

Die genannten Verfahren bieten also einen besonders einfachen Zugang zu Äquivalenten der stereoisomerenreinen carbanionischen Synthone L–O (Schema 60): (*S*)-2-(*N,N*-Dibenzylamino)alkylcarbamate, die aus den natürlichen Amino-



Schema 60. Aus 2-Amino-1,ω-alkandiol zugängliche carbanionische Synthone [173 b].

säuren in wenigen Stufen zugänglich sind,^[180] zeigen bei der TMEDA-assistierten Deprotonierung^[154] (L₂ = TMEDA) eine ausgeprägte *ul*-Induktion.^[6a] In der Regel wird also das *pro-R*-Proton bevorzugt abstrahiert, und man erhält nach der Umsetzung unabhängig vom Elektrophil die Diastereomere **152** im Überschuß (Schema 61, Tabelle 9). Eine Ausnahme bildet das



Schema 61. Deprotonierung von (*S*)-2-(*N,N*-Dibenzylamino)alkylcarbamaten. R siehe Tabelle 5.

Tabelle 9. Substrat- und reagensgesteuerte Deprotonierung der 2-(Dibenzylamino)alkylcarbamate **149**.

Edukt	R	EIX	Produkte	L ₂ = TMEDA		L ₂ = 1		Lit.
				Ausb. [%]	152:153	Ausb. [%]	152:153	
149a	CH ₃	CH ₃ I	152aa , 153aa	82	37:63	56	<3:97	[183]
149a	CH ₃	Bu ₃ SnCl	152ab , 153ab	49	36:64	59	<3:97	[183]
149a	CH ₃	CO ₂ Me[a]	152ac , 153ac	76	31:69	48	<3:97	[183]
149b	H ₃ CCH ₂	CH ₃ I	152ba , 153ba	72	88:12	[b]	–	[183]
149b	H ₃ CCH ₂	Bu ₃ SnCl	152bb , 153bb	70	89:11	[b]	–	[183]
149b	H ₃ CCH ₂	PhCOCl	152bd , 153bd	74	88:12	[b]	–	[183]
<i>ent</i> - 149b	H ₃ CCH ₂	CO ₂ Me[a]	<i>ent</i> - 152bc , <i>ent</i> - 153bc	–	–	57	>97:3	[183]
149c	Bn ₂ N(CH ₂) ₃	ClCO ₂ Me	152cc , 153cc	78	84:16	[c]	–	[183]
149d	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CO ₂ Me[a]	152dc , 153dc	56	>95:5	[b]	–	[154]
149e	C ₆ H ₅ CH ₂	CO ₂ Me[a]	152ec , 153ec	–	–	43	11:89	[184]
149e	C ₆ H ₅ CH ₂	PhCOOMe	152ed , 153ed	74	92:8	65	7:93	[184]
<i>rac</i> - 149f	<i>c</i> -C ₃ H ₅ CH ₂	CO ₂ Me[a]	<i>ent</i> - 152fc , <i>ent</i> - 153fc	89	83:17	[d]	[d]	[185]

[a] Nach der Veresterung mit Diazomethan isoliert; als Elektrophil wurde CO₂ verwendet. [b] Keine Deprotonierung. [c] Nicht durchgeführt. [d] Siehe Text.

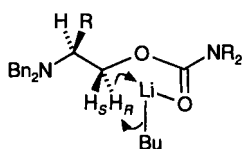
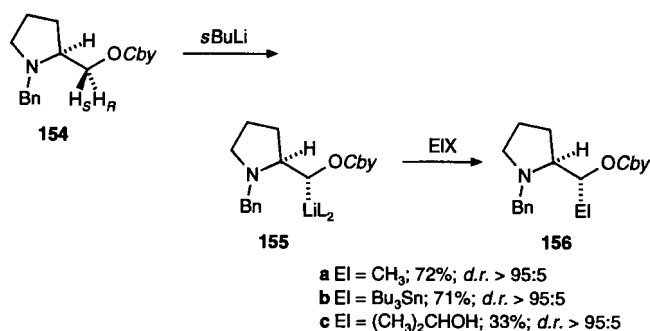


Abb. 10. Begünstigte Konformation für die substratgesteuerte Deprotonierung von (S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-alkylcarbamaten.

(S)-Alaninol-Derivat **149a**. Es ist zu vermuten, daß die Protonenabstraktion in der antiperiplanaren Konformation erfolgt und im Normalfall das *pro-R*-H das besser zugängliche ist (Abb. 10).^[181] Wir haben bislang keine Hinweise darauf gefunden, daß die Dibenzylaminogruppe als Komplexligand eingreift.^[182] Mit (–)-Sparteïn als

Komplexierungspartner L_2 stellt sich wegen der Präferenz für das *pro-S*-Proton die Situation des „mismatched pair“ ein.^[56] Die starke substratgesteuerte Stereoselektion zielt auf *pro-R*-H und verlangsamt so die Bildung des diastereomeren Ionenpaares **151**, welche bei größeren Resten R auch ganz ausbleiben kann.

Auch im (S)-Prolinol-Derivat **154** wird bevorzugt das *pro-R*-Proton abstrahiert, und über das Ionenpaar **155** entstehen die diastereomerenreinen Substitutionsprodukte **156** (Schema 62).^[154] Überraschenderweise bildet sich das gleiche Dia-

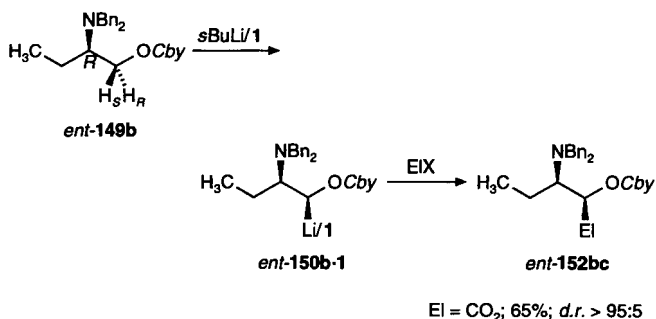


Schema 62. Diastereoselektive Deprotonierung des Prolinolcarbamates **154**[154].

stereomer, wenn in Diethylether die Deprotonierung in Gegenwart von (–)-Sparteïn^[154] oder auch ganz ohne Zusatz eines Diamins^[184] geführt wird. Dieser Befund läßt nur eine Folgerung zu: Hier greift die weniger abgeschirmte Aminofunktion intra- oder intermolekular in den Deprotonierungsschritt ein.

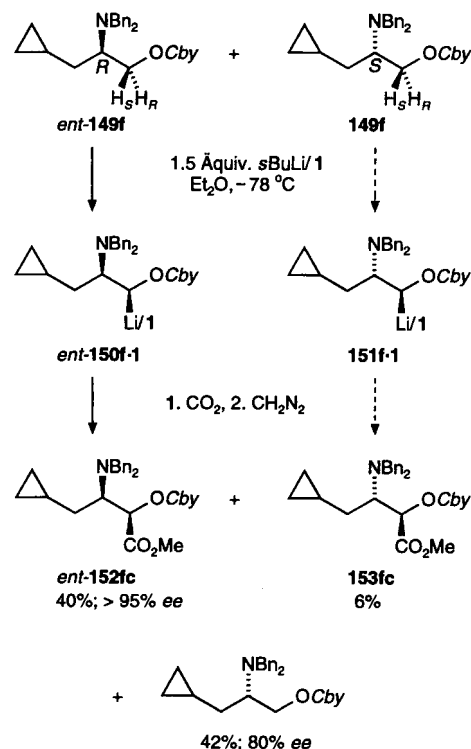
Bei der (–)-Sparteïn-induzierten Deprotonierung von (R)-2-(Dibenzylamino)alkylcarbamaten *ent*-**149** richten sich sowohl die substrat- als auch die reagensgesteuerte Präferenz auf das *pro-S*-Proton. Es resultiert eine rasche, nahezu vollständig stereoselektive Reaktion (*ent*-**149b** in Tabelle 9) (Schema 63).^[183, 184]

Die stark unterschiedliche Reaktivität beider Enantiomere gegenüber *sec*-Butyllithium/(–)-Sparteïn kann zur effizienten



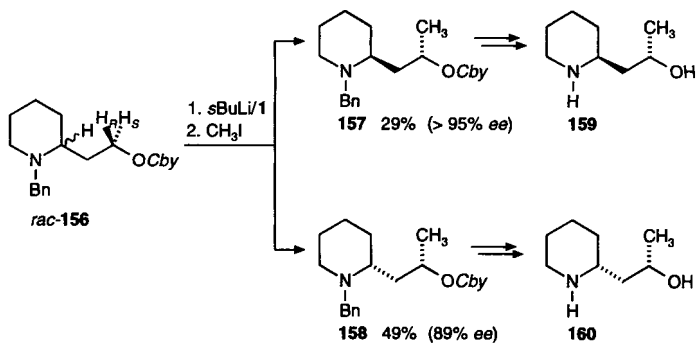
Schema 63. Hoch diastereoselektive Deprotonierung und Substitution des (R)-2-(N,N-Dibenzylamino)butylcarbamates *ent*-**149b**[183].

kinetischen Racematspaltung genutzt werden. Wie bei allen kinetischen Racematspaltungen mit Carbamaten ist mindestens ein Äquivalent Alkylolithium erforderlich, offenbar wird dies auch vom weniger reaktiven Enantiomer im Vorkomplex irreversibel gebunden. Aus dem racemischen β -Cyclopropylalaninol-Derivat *rac*-**149f** erhielt man so den Ester *ent*-**152fc** (> 95% *ee*) und das nicht umgesetzte (S)-Carbamat (S)-**149f** (Schema 64).^[129, 185] Der Vorteil gegenüber klassischen oder enzymatischen Racematspaltungen besteht in der Möglichkeit, im gleichen Arbeitsgang eine hochdiastereoselektive C-C-Verknüpfung zu bewerkstelligen.



Schema 64. Kinetische Racematspaltung des Carbamates *rac*-**149f**[129, 185].

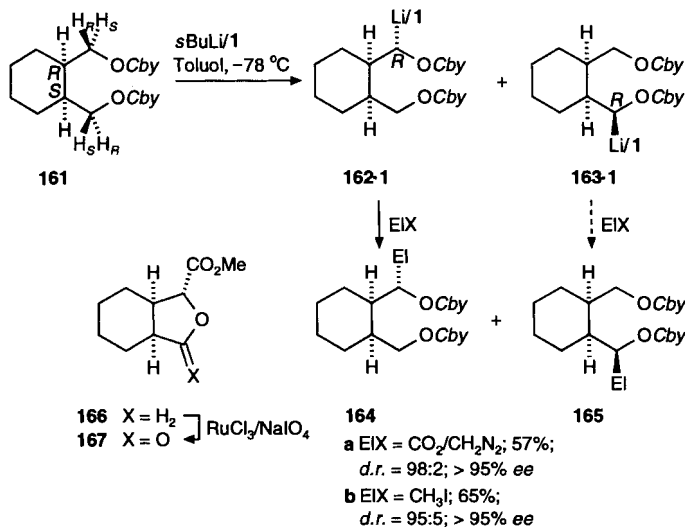
Wie mit dem 3-(Piperidin-2-yl)ethylcarbamat *rac*-**156** demonstriert wurde, kann die Methode auch dann von Nutzen sein, wenn die Differenzierung zwischen den Enantiomeren weniger effizient ist.^[186] Man erhält nach der Methylierung die epimeren (2S)-Alkylcarbamate **157** (> 95% *ee*) und **158** (89% *ee*), die nach der Abspaltung der Schutzgruppen die Alkaloide (+)-Sedridin^[187] **159** und (+)-Allosedridin **160** geben (Schema 65).



Schema 65. Synthese von (+)-Sedridin und (+)-Allosedridin[186].

Die Sequenz bewirkt eine hoehenantioselektive Substitution am racemischen Edukt und vereinfacht so die Racematspaltung des Edukts zu einer Diastereomerentrennung der Reaktionsprodukte.

Ein interessantes stereochemisches Problem liegt beim *meso*-Dicarbamat **161** vor (Schema 66):^[153b, 188] Es trägt zwei enan-



Schema 66. Desymmetrisierung eines *meso*-1,4-Dicarbamates^[153b].

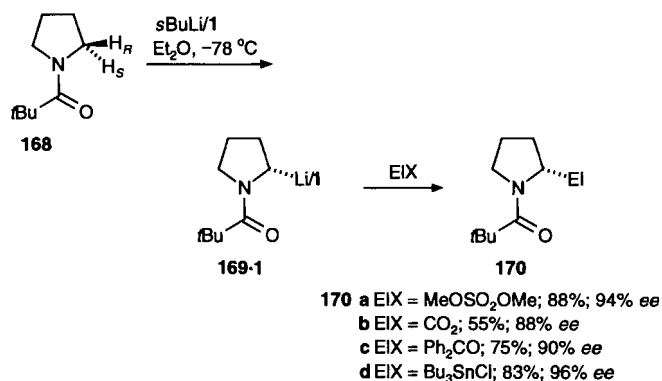
tiotope Seitengruppen mit jeweils zwei diastereotopen Protonen. Die chirale Base *sec*-Butyllithium/(–)-Sparteïn abstrahiert dasjenige *pro-S*-Proton, dessen Ablösung durch die substrinhärente Präferenz unterstützt wird: R-H_S.^[189] Die [1*R*,1(1*R*),2*S*]-konfigurierte Lithium-Zwischenstufe **162-1** entsteht im Überschuß neben dem [1*S*,1(1*R*),2*R*]-Diastereomer und gibt die Substitutionsprodukte **164** mit hoher Stereoselektivität.

Der Carbonsäureester **164a** wurde mit 5*N* Salzsäure in das Tetrahydrofuran **166** überführt, welches zum kristallinen Lactonsäureester **167** oxidiert wurde.^[190] Auf dieser Stufe wurde die erwartete Konfiguration durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse^[191] bestätigt. Mit der Desymmetrisierung des *meso*-Substrats ist eine hochdiastereoselektive C-C-Verknüpfung verbunden.

4.5. Enantioselektive Lithiierung von *N*-Boc-Pyrrolidinen

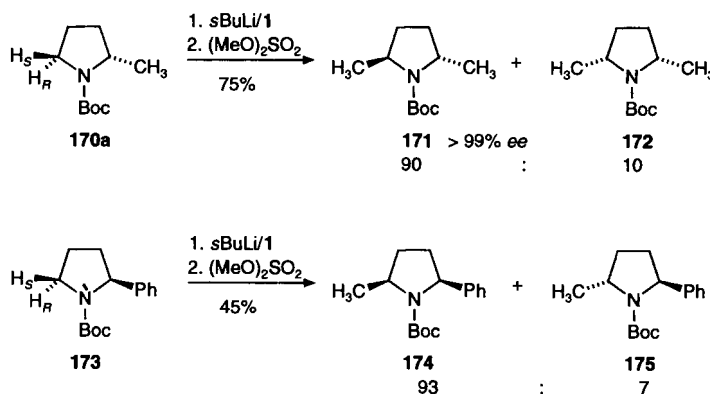
Wie Beak et al. bereits 1984 nachwiesen, werden *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidine und -piperidine leicht zu den entsprechenden dipolstabilisierten racemischen Lithium-Carbanionen-Paaren deprotoniert.^[192] Die Anwendung von *sec*-Butyllithium/(–)-Sparteïn auf *N*-Boc-Pyrrolidin führt unter Enantiotopos-Differenzierung nach Ablösung des *pro-S*-2-H-Atoms zu den hinlänglich konfiguratativ stabilen Zwischenstufen **169-1**, die mit Elektrophilen unter Retention substituiert werden (Schema 67).^[193]

Das (*R*)-Diphenylprolinol-Derivat **170c** kann durch eine Kristallisation auf 99.3% *ee* angereichert werden^[193b] und ist ein wertvoller Ligand für die enantioselektive Ketonreduktion nach Corey-Itsuno.^[194] Die Zinnverbindung **170d** ist die Ausgangs-



Schema 67. (–)-Sparteïn-induzierte Deprotonierung von *N*-Boc-Pyrrolidin^[193].

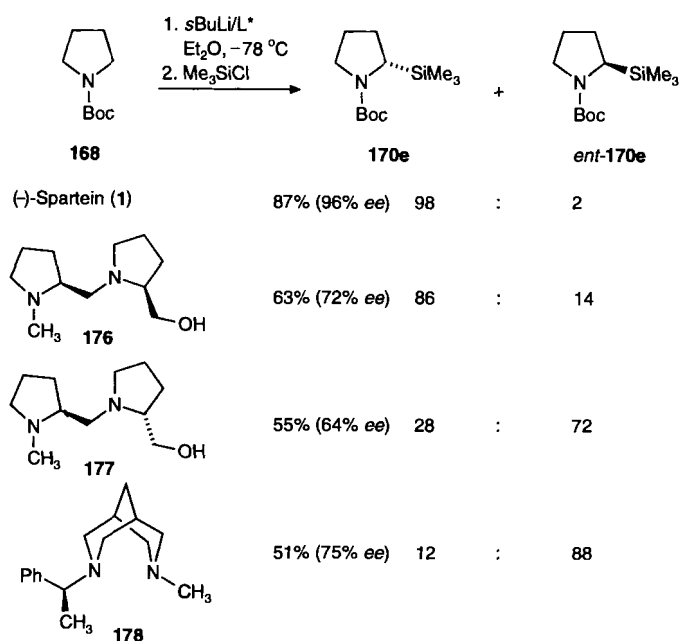
verbindung für die von Gawley entwickelte Synthese von enantiomerenangereicherten 2-Lithio-*N*-methylpyrrolidinen.^[195] Die doppelte Lithiierung/Methylierung bietet einen einfachen Zugang zum (*S,S*)-2,5-Dimethylpyrrolidin **171**; eine Möglichkeit zur Abtrennung der mit einem Anteil von etwa 10% gebildeten *meso*-Verbindung **172** wurde ausgearbeitet (Schema 68).^[193b] Erwartungsgemäß dominiert die reagensinduzierte chirale Induktion, wie auch beim 2-Phenylpyrrolidin **173** nachgewiesen wurde.^[85]



Schema 68. Reagensgesteuerte Deprotonierung von chiralen 2-substituierten *N*-Boc-Pyrrolidinen^[85].

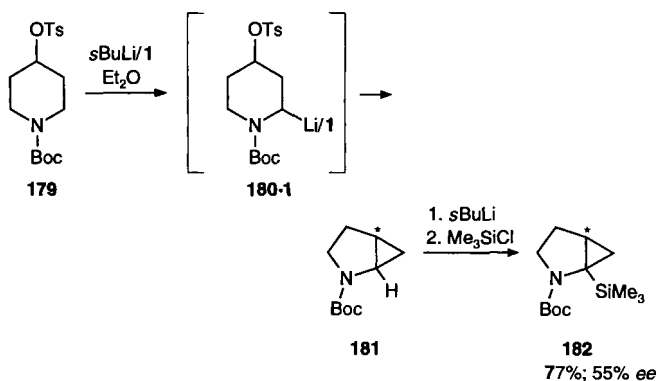
In mechanistischer Hinsicht finden sich viele Parallelen zur Deprotonierung der *O*-Alkylcarbamate (Abschnitte 4.1–4.3);^[196] kinetische und Deuterierungsstudien deuten auf die schnelle Bildung eines Vorkomplexes der Reaktionspartner hin.^[142, 197] Kopach und Meyers wiesen an einem konformativ festgelegten Pyrrolidin nach, daß sowohl die Deprotonierung als auch der Substitutionsschritt unter Retention verlaufen.^[198] In einer ausführlichen, sehr lesenswerten Untersuchung wurden etwa zwei Dutzend Liganden – vornehmlich chirale Diamine – daraufhin untersucht, inwieweit sie (–)-Sparteïn ersetzen oder gar bequem in die andere Enantiomerenreihe führen können;^[199] die effizientesten sind im Schema 69 zusammengestellt.

Die notwendige, ausreichend hohe Konfigurationsstabilität der lithiierten Zwischenstufen scheint sich auf Pyrrolidine wie **168** zu beschränken.^[200] Die größere Konfigurationslabilität der entsprechenden Piperidine kann durch eine schnelle intramolekulare Folgereaktion in gewissem Maße ausgeglichen wer-



Schema 69. Prüfung unterschiedlicher zweizähliger Liganden bei der reagensgesteuerten Deprotonierung von *N*-Boc-Pyrrolidin[199].

den. So erhielten Park und Beak nach der Deprotonierung von *N*-Boc-4-Tosyloxypiperidin **179** in Gegenwart von (-)-Sparteine durch Zugabe von Chlortrimethylsilan das 1-Azabicyclo[3.1.0]hexan **182** mit 55% *ee*, die Konfiguration ist noch unbekannt (Schema 70).^[201] Hier konserviert die schnelle 1,3-Substitution der enantiomerenangereicherten Zwischenstufe **180·1** weitgehend die chirale Information.



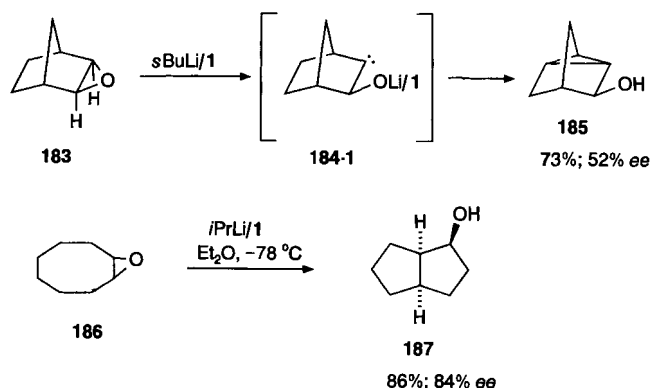
Schema 70. Enantioselective Deprotonierung und intramolekulare Alkylierung eines *N*-Boc-Piperidins[201]. Ts = 4-MeC₆H₄SO₂.

4.6. Enantiotopos-differenzierende Lithiierung an anderen prochiralen Gruppen, planar- und axial-chirale Zwischenstufen

Die bisherigen Abschnitte beschreiben die Einführung von Chiralität in das Substrat durch Differenzierung der chiralen Base zwischen den enantiotopen Protonen einer Methylengruppe. Notwendige Voraussetzungen dafür sind die konfigurative Stabilität der lithiierten Zwischenstufe unter den Reaktionsbedingungen sowie eine nachfolgende stereospezifische Substitution. Einige anders gelagerte Fälle, bei denen sich kein stereo-

genes carbanionisches C-Atom bildet, werden im folgenden besprochen.

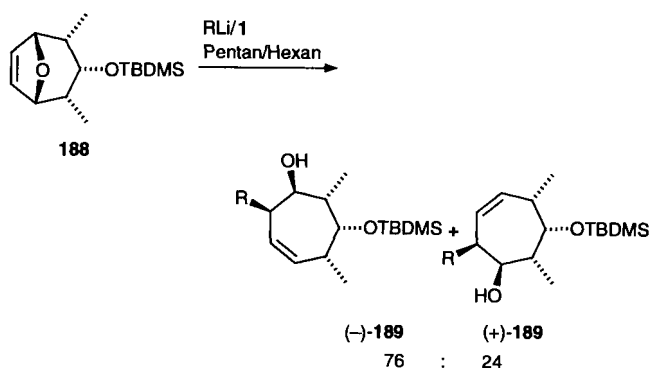
Hodgson et al. untersuchten die durch chirale Basen induzierte Umlagerung von *meso*-Epoxiden.^[202] Durch Behandlung von *exo*-Norbornenepoxid **183** mit *sec*-Butyllithium/(-)-Sparteine in Pentan erhielt man das (-)-Nortricyclanol **185** in 73% Ausbeute und mit 52% *ee* (Schema 71).^[202b] Die Base diffe-



Schema 71. (-)-Sparteine-induzierte Umlagerungen von *meso*-Epoxiden **183**.

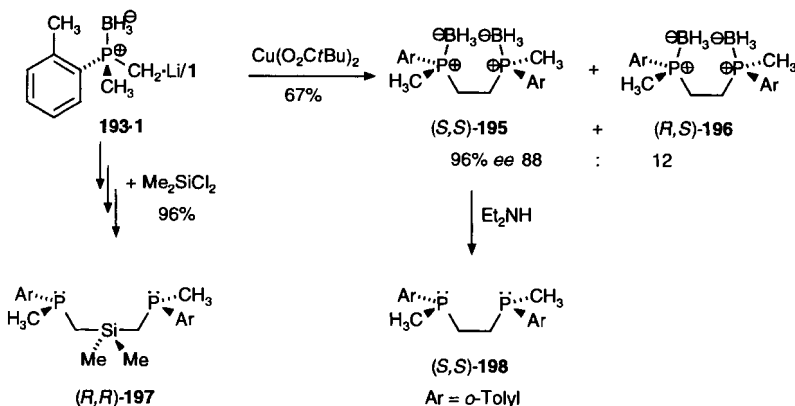
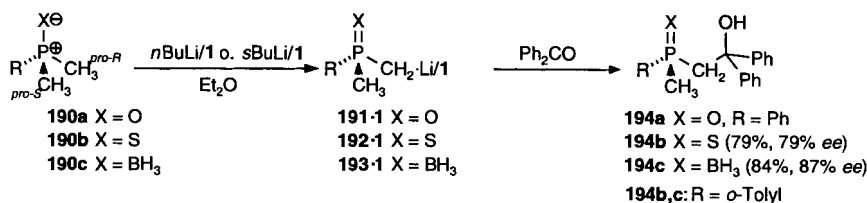
renziert bei der Protonenabstraktion zwischen den enantiotopen Gruppen der Oxiran-Einheit und das durch Öffnung des Epoxidrings gebildete Carbenoid **184·1** stabilisiert sich sogleich durch Einschieben in die γ -endo-CH-Bindung. Die *cis*-Epoxide mittelgroßer Cycloalkane gehen ähnliche Reaktionen unter transanularer CH-Einschiebung ein.^[202a]

Eine interessante vinyloge nucleophile Ringöffnung des *meso*-Oxabicyclus **188** durch *n*-Butyllithium/(-)-Sparteine wurde von Lautens et al. gefunden (Schema 72).^[203] Die besten Ergebnisse (60% Ausbeute an (-)-**189** bei 52% *ee*) wurden mit fünf Äquivalenten Butyllithium und 15 Mol-% (-)-Sparteine bei -40 °C in Pentan/Hexan erreicht.



Schema 72. Nucleophile Ringöffnung des *meso*-Oxabicyclus **188**. R = Bu.

In den Dimethylphosphan-Derivaten **190** (Schema 73) sind die beiden Methylgruppen enantiotop und die daran befindlichen Wasserstoffatome acidifiziert. Bei der Deprotonierung zu **191·1–193·1** wird das Phosphoratom zum stereogenen Zentrum. Erste Versuche zur Deprotonierung von Dimethylphosphinoxid **190a** (R = C₆H₅) mit *n*-Butyllithium/(-)-Sparteine wurden in sehr knapper Form von Raston, White et al. beschrieben,^[42] das Diastereomerenverhältnis liegt bei 60:40.

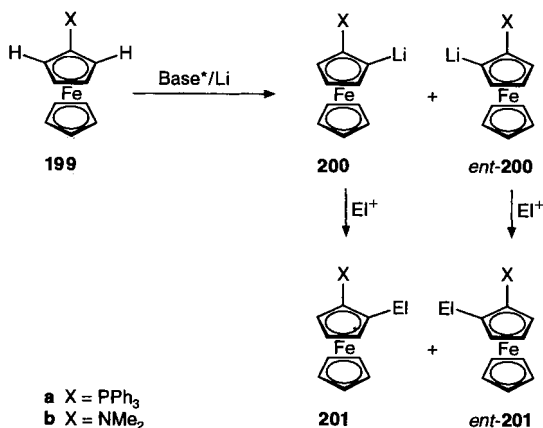


Schema 73. Enantioselective, (–)-Sparteïn-vermittelte Deprotonierung von Aryldimethylphosphanen [204].

Bessere Ergebnisse wurden von Evans et al. an Aryldimethylphosphinsulfiden **190b** und den Borankomplexen **190c** erzielt; [204] in den mit Benzophenon erhaltenen Abgangprodukten **194b** bzw. **194c** werden 79 bzw. 87 % ee registriert.

Die oxidative Kupplung der Lithium-Derivate **193-1** mit Kupfer(II)-pivalat zu den Bis(phosphonium)-Komplexen **195** und **196** ist mit einer Anreicherung des Enantiomerenverhältnisses auf 98:2 (96 % ee) verbunden (Schema 73), denn der überwiegende Anteil des zu ca. 12 % vorliegenden Epimers (*R_p*)-**193-1** wird als *meso*-Diastereomer (*R,S*)-**196** ausgeschleust. Die Deblockierung des Borankomplexes (*S,S*)-**195** mit Diethylamin liefert das freie Phosphan (*S,S*)-**198**. Wie das Bis(phosphinyl)-substituierte Silan (*R,R*)-**197**, sind die so gewonnenen C₂-symmetrischen Diphosphane wertvolle potentielle Liganden für enantioselective Katalysatorsysteme.

Basierend auf den grundlegenden Arbeiten von Ugi und Kagan [205] haben sich Ferrocene als äußerst vielseitige chirale Auxiliare und Katalysatorliganden erwiesen. Wenn es gelingt,

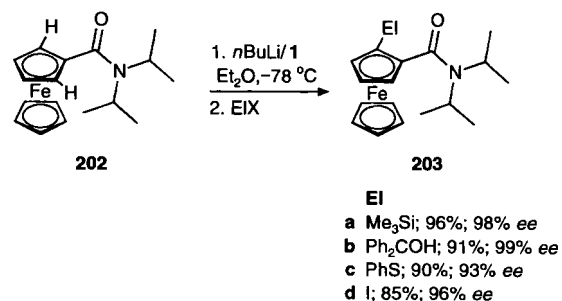


Schema 74. (–)-Sparteïn-induzierte *ortho*-Lithierung eines Ferrocens [207].

mit einer enantiomerenreinen Base zwischen den enantiotopen Halbräumen im achiralen monosubstituierten Ferrocen **199** (Schema 74) zu differenzieren, ist eine Racemisierung der enantiomerenangereicherten planar-chiralen Zwischenstufen **200** und *ent*-**200** nur noch durch eine Umprotonierung oder durch Dissoziation-Rekombination des Ferrocens möglich, d. h. konfigurationsstabilität kann vorausgesetzt werden. [206]

Der Durchbruch gelang Snieckus et al. [207] indem sie *N,N*-Diisopropylferrocencarboxamid **202** mit *n*-Butyllithium/(–)-Sparteïn in Diethylether deprotonierten (Schema 75). Nach Umsetzung mit Elektrophilen werden die erwarteten Produkte **203** in 62–96 % Ausbeute und mit 81–99 % ee isoliert.

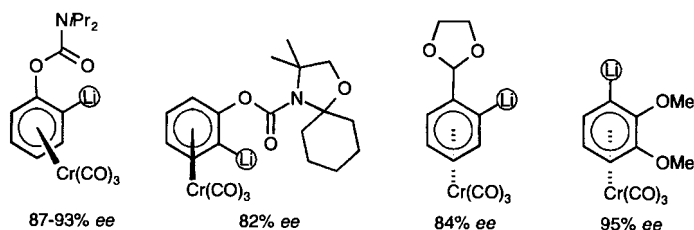
Gute Enantiomerenanreicherungen wurden auch bei der enantioselectiven Deprotonierung anderer Ferrocene erreicht: (Diphenylphosphanyl)ferrocen **201a** mit Lithium-(*R,R*)-bis(1-phenylethyl)amid: 55 % ee, [208] und (Dimethylaminomethyl)-ferrocen **201b** mit (*R,R*)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-cyclohexandiamin/*n*-Butyllithium: [209] 80 % ee (Schema 74).



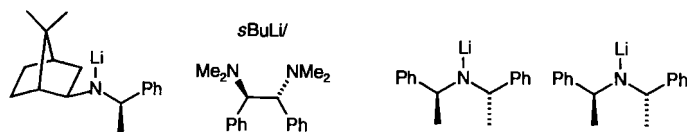
Schema 75. Lithierung und Substitution von monosubstituierten Ferrocenen unter Enantiotopos-Differenzierung.

Ähnliche stereochemische Probleme stellen sich bei monosubstituierten Arentricarbonylchromkomplexen, hier erwiesen sich andere chirale Basen als Alkylolithium/(–)-Sparteïn als wirkungsvoller. In Schema 76 sind Beispiele aus den Arbeitsgruppen Kündig, [210] Uemura, [211] Simpkins, [212, 213] und Schmalz [214] zusammengestellt.

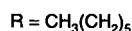
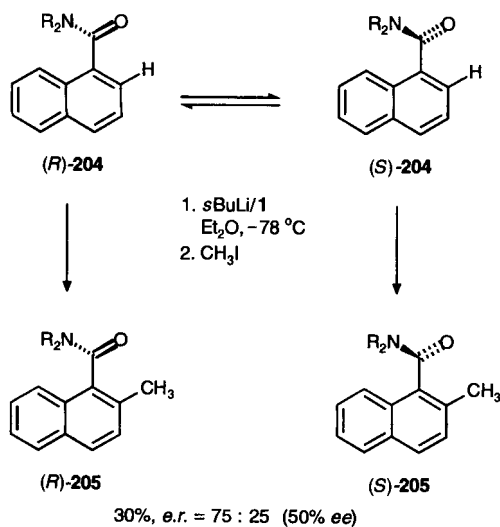
Auch Elemente axialer Chiralität können durch enantiotopos-differenzierende Deprotonierung erhalten werden: Erste Beispiele mit 2,2'-Dimethyl-1,1'-binaphthyl und 2,2',6,6'-Tetramethyl-1,1'-biphenyl von Raston et al. sind leider bezüglich der quantitativen Erfassung und der Konfigurationszuordnung nicht gut dokumentiert. [215] Beak und Curran beschrieben kürzlich die (–)-Sparteïn-induzierte Deprotonierung und Methylierung des 1-Naphthoesäureamids **204** mit 50 % ee (Schema 77). [216] Der Umsatz bei –78 °C beträgt nur 53 %, daraus läßt sich schließen, daß die chirale Base eine kinetische Racematspaltung zwischen den (sich bei –78 °C nur sehr langsam ineinander umwandelnden) Konformeren bewirkt. [217]



Basen:



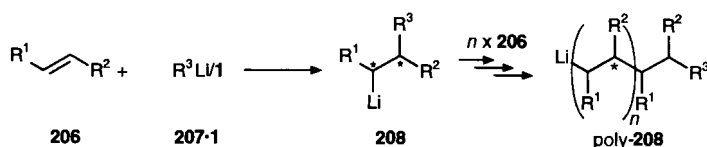
Schema 76. Enantioselective Deprotonierung von Arenetricarbonylchromkomplexen [210–212, 214].



Schema 77. Induktion von axialer Chiralität durch (–)-Sparteïn-induzierte Deprotonierung [216].

5. Spartein-induzierte Carbolithiierung

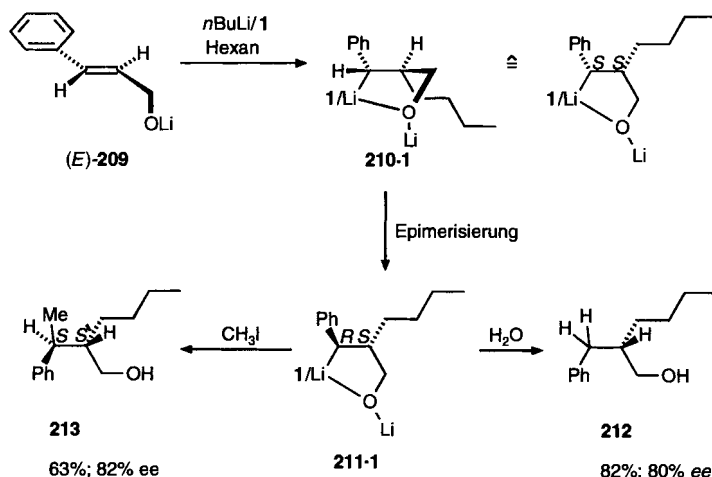
Wir haben bisher nur den gängigsten Weg zur „Carbanionen-erzeugung“, die Deprotonierung CH-acider Vorstufen, besprochen. Die Addition von Lithiumorganen an C-C-Doppelbindungen (Carbolithiierung) [218] ist eine attraktive Alternative, weil sie „gratis“ eine weitere C-C-Verknüpfung liefert (Schema 78). Die Reaktion ist der erste Teilschritt der anionischen Polymerisation; [218] für die Nutzung in der organischen Synthese kommt es darauf an, die Addition der Zwischenstufe **208** an ein weiteres Molekül des Alkens **206** relativ zum ersten Schritt zu verlangsamen. Dies kann z. B. nach Bailey dadurch geschehen, daß die Carbolithiierung in einem 5-Alkenyllithium-Derivat



Schema 78. Spartein-induzierte asymmetrische Polymerisation.

vat intramolekular geführt wird [219, 220] oder daß das Addukt **208** besonders stabilisiert wird.

Als Lohn winkt die Kontrolle über zwei oder gar drei (wenn der Rest R^3 chiral ist) stereogene Zentren im Produkt. Marek, Normant und Mitarbeitern gelang die enantioselective, durch (–)-Sparteïn-gesteuerte Addition von Alkylolithium an Zimtal-koholate und Cinnamylamine (Schema 79). [221] Die Umsetzung

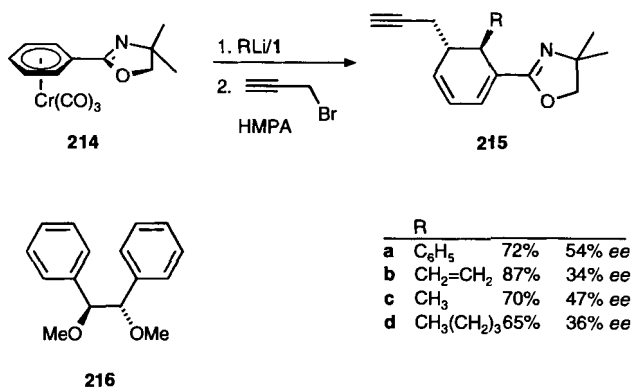


Schema 79. Enantio- und diastereoselektive Carbolithiierung von Lithium-(E)-3-phenyl-2-propen-1-olat [221].

des (E)-Alkoholates (E)-209 mit Butyllithium/(–)-Sparteïn gibt einen guten Einblick in den Reaktionsablauf: In einer *syn*-Addition, wie sie für Carbometallierungen typisch ist, [222] greift Butyllithium/(–)-Sparteïn (vermutlich im Vorkomplex an (E)-209 gebunden) die C-C-Doppelbindung von der *Si*-Seite her an. Der resultierende Fünfring-Chelatkomplex **210·1** trägt den Phenyl- und den Butylrest in *cis*-Stellung, daher epimerisiert das konfiguratив labile Benzylolithium-Derivat unter Bildung des stabileren *trans*-substituierten Chelats **211·1**. Die Protonierung liefert den (S)-konfigurierten Alkohol **212** mit 80% ee, während die Methylierung unter Inversion [223] zum doppelt verzweigten (S,S)-Alkanol **213** führt. Die Festlegung im Chelat und die Bildung von wenig reaktiven, vermutlich hexameren [224] Lithiumalkoholat-Clustern schützt die Addukte **210·1** und **211·1** vor der Polymerisation. Erstaunlicherweise reichen 5 Mol-% an (–)-Sparteïn zur enantioselectiven Reaktionsführung aus. [225]

Die enantiofaciale Differenzierung durch das (–)-Sparteïn-Reagens an C-2 der Doppelbindung im konformativ fixierten Komplex bestimmt den stereochemischen Ablauf, da an C-2 ein konfiguratив stabiles Stereozentrum aufgebaut wird, folglich führt der Einsatz des (Z)-Alkoholates (Z)-209 in die entgegengesetzte Enantiomerenreihe. [221a] Ähnlich erfolgreiche Additionen wurden mit (E)-Cinnamylaminen und Zimtaldehydacetaten [221b] verwirklicht.

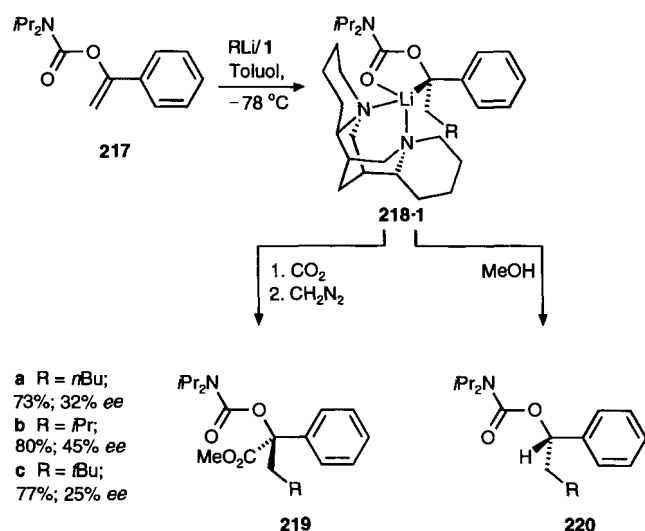
Über die enantioselective Carbolithiierung des Aren-tricar-bonylchromkomplexes **214** von 4,4-Dimethyl-2-phenyl-1,3-oxa-zolidin berichteten kürzlich Kündig et al. (Schema 80). [226] Dabei greift das (–)-Sparteïn-Reagens von der „Oberseite“ bevorzugt eine der enantiotopen Gruppen an, und die Umsetzung der carbanionischen Zwischenstufe [227] mit Propargylbromid



Schema 80. Diastereo- und enantioselective Umsetzung des Arentricarbonylchromkomplexes **214**[226]. HMPA = Hexamethylphosphorsäure.

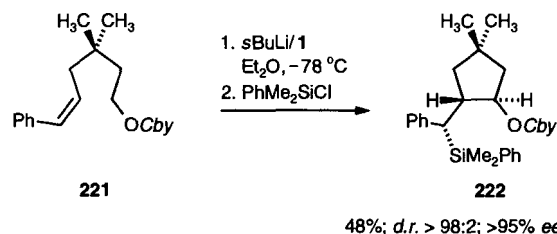
liefert das 5,6-*trans*-disubstituierte Cyclohexadien **215**. Höhere Enantiomerenüberschüsse (65–93% ee) bei etwas verringerten Ausbeuten (51–67%) wurden mit (*S,S*)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan **216** statt (–)-Sparteine erzielt.^[226]

Orientierende Untersuchungen mit α -Styryl-*N,N*-diisopropylcarbamate **217** zeigen einen Weg zu enantiomerenangereicherten sekundären Benzylalkoholen auf (Schema 81).^[228] Der Angriff von Alkylolithium/(–)-Sparteine führt – wenn auch mit geringerer enantiofacialer Selektion – zu den konfigurativen stabilen Adukten **218·1**, welche unter Inversion^[74b] carboxyliert und unter Retention der Konfiguration protoniert wurden.^[229]



Schema 81. Enantioselective Carbolithierung des α -Styrylcarbamates **217**[228].

Intramolekulare Carbolithierungen von (*E*)-Alkenyllithiumverbindungen verlaufen, wie zahlreiche Studien von Bailey et al. belegen, rasch unter 5-*exo-trig*-Ringschluß.^[219, 230] Allerdings sind auf diesem Weg bislang nur racemische oder achirale Cyclopentan-Derivate synthetisiert worden. Eine von uns entwickelte hoch stereoselektive Carbolithierung, die auch Kontrolle über die Konfiguration des angreifenden C-Nucleophils gewährt, schließt diese Lücke; sie schafft im substituierten Cyclopentan **222** drei aufeinanderfolgende einheitlich konfigurierte stereogene Zentren (Schema 82).^[231]

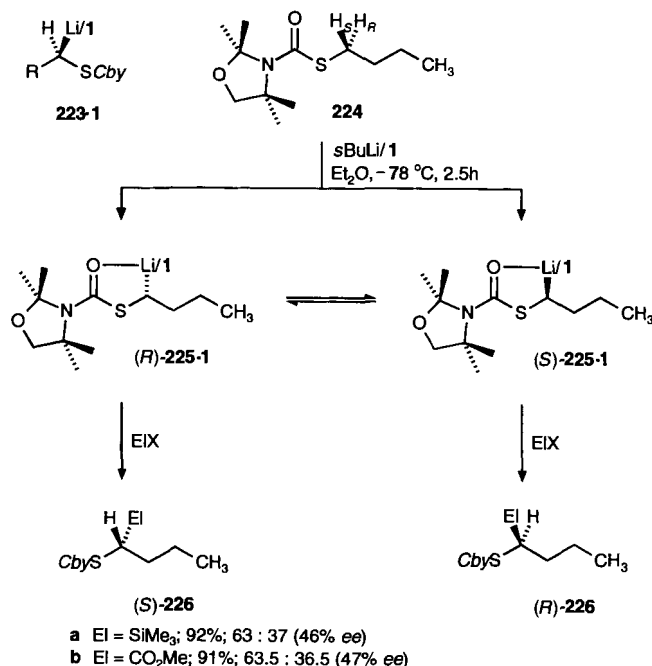


Schema 82. Stereoisomerenreine Cyclopentylcarbamate durch Cyclocarbolithierung[231].

6. Ionenpaare von α -Thiocarbanionen

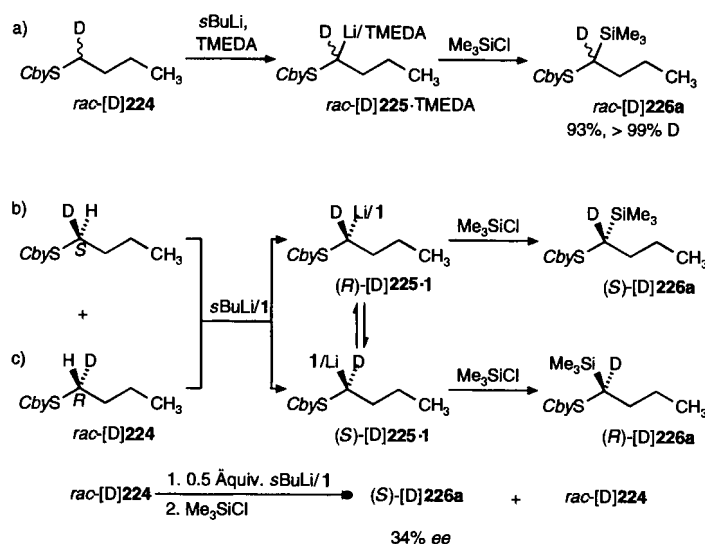
Im Unterschied zu α -Alkoxyalkyllithium-Derivaten erwiesen sich α -thiosubstituierte Alkylolithium-^[232] und Benzylolithiumverbindungen^[232] **223·1** in allen diesbezüglichen Untersuchungen als besonders konfigurativen labil. Experimentelle Befunde von Reich et al. weisen darauf hin, daß die Bildung von solvensgetrennten Ionenpaaren die Inversionsbarriere eher erhöht als erniedrigt.^[232b] Trotzdem hielten wir es für möglich, daß die Einbindung in einen starren Chelatkomplex zu einer Erhöhung der Konfigurationsstabilität führt. *N,N*-Dimethylmonothiocarbamidsäurealkyl-^[233] und -vinylester^[234] zeichnen sich durch eine hohe kinetische Acidität aus. Kaiser untersuchte daher die (–)-Sparteine-induzierte Deprotonierung der *S*-Alkylthiocarbamate vom Typ **224**.^[235, 236] Die Ergebnisse sollen am Beispiel der Umsetzungen mit dem *S*-Butylester diskutiert werden (Schema 83). Die Deprotonierung von **224a** mit *sec*-Butyllithium/(–)-Sparteine in Diethylether und die Abfangreaktion der carbanionischen Zwischenstufe mit Chlortrimethylsilan ergab das Silan (+)-(*S*)-**226a** mit 46% ee. Ein nahezu gleiches Ergebnis wurde bei der Carboxylierung und Veresterung zu (–)-(*S*)-**226b** verzeichnet.^[236]

Ist eine unzureichende konfigurate Stabilität der diastereomeren Zwischenstufen (*R*)-**225·1** und (*S*)-**225·1**, die sich unter



Schema 83. (–)-Sparteine-vermittelte Deprotonierung von *S*-Alkylthiocarbamaten[235].

den Reaktionsbedingungen ins Gleichgewicht setzen, oder eine ungenügende enantiotope Differenzierung im Deprotonierungsschritt die Ursache? Wie die folgende Versuchsserie mit dem deuterierten Substrat *rac*-[D]**224** belegt, trifft in diesem Fall beides zu.^[235] Bei der Deprotonierung mit *sec*-Butyllithium/TMEDA (Schema 84a) und dem Abfangen des intermediären Ionenpaars *rac*-[D]**225** zum Silan *rac*-[D]**226a** verbleibt das gesamte Deuterium im Molekül, d. h., der kinetische H/D-Isotopeneffekt ist in der Größenordnung von ca. 100. Im nächsten Experiment (Schema 84b) wurde *rac*-[D]**224** mit einem Äquiva-



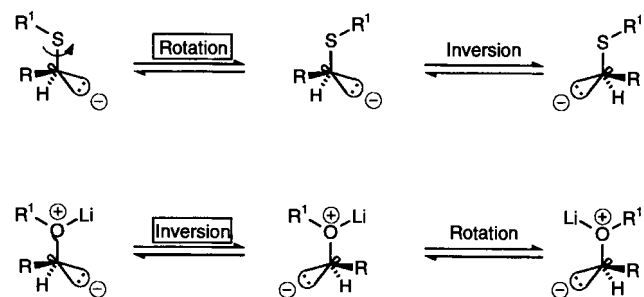
Schema 84. Umsetzungen mit deuteriummarkierten Thiocarbamaten.

lent des chiralen Basensystems *sec*-Butyllithium/(–)-Sparteïn behandelt und die Silylierung angeschlossen, man erhielt das zu mehr als 99% deuterierte Produkt (*S*)-[D]**226a** in 93% Ausbeute und mit 34% *ee*.^[237] Bestünde eine hohe Präferenz für eines der enantiotopen Protonen *pro-S*-H oder *pro-R*-H, würde eines der Enantiomere bevorzugt deprotoniert, also eine kinetische Racematspaltung einsetzen, wie sie bei den entsprechenden *O*-Alkylcarbamaten auch beobachtet wurde (Abschnitt 4.2). Es erfolgte aber eine fast vollständige Deprotonierung des Substrats, trotzdem wurde ein überproportionaler Anteil an enantiomerenangereichertem Produkt isoliert. Daraus ist zu schließen, daß sich die diastereomeren Ionenpaare (1*R*)- und (1*S*)-[D]**225-1** unter den Reaktionsbedingungen ins Gleichgewicht setzen. Das dritte Experiment (Schema 84c) bestätigt diese Vermutung; es unterscheidet sich vom vorherigen lediglich in der verminderten Basenmenge (0.5 Äquiv.). Wieder entstand (*S*)-[D]**224a** mit 34% *ee* und das zurückgewonnene, nicht umgesetzte Substrat [D]**224** fiel als Racemat an, es setzt also keine kinetische Racematspaltung ein, das Produktverhältnis wird thermodynamisch auf der Stufe der Ionenpaare bestimmt.

Auch für den (–)-Sparteïn-Komplex der von *N*-Methyl-3-phenylthiopropionamid abgeleiteten Dilithiumverbindung, die ein wertvolles Homo-enolat-Reagens ist, fanden Takei et al. Hinweise auf konfigurationslabilität in THF bei –78 °C und ähnlich niedrige Enantiomerenanreicherung in den Aldehydaddukten.^[238]

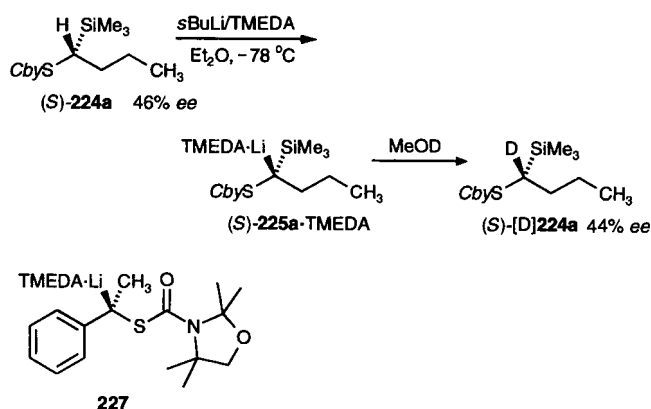
Für eine effiziente Nutzung chiraler α -Thiocarbanionen müssen Bedingungen und Liganden gefunden werden, die eine möglichst große Energiedifferenz zwischen den diastereomeren Lithiumkomplexen hervorrufen. Entsprechende Untersuchungen mit (ebenfalls konfigurationslabilen) Lithium-1-(phenylselenyl)alkaniden von Hoffmann et al. in einer NMR-Studie zeigen, daß dies keine einfache Aufgabe ist.^[239]

Warum verhalten sich *S*- und *O*-Lithioalkyl-Derivate so unterschiedlich? Vermutlich bedingen die relativ langen C(=O)-S und C-S-Bindungen (ca. 180 pm, gegenüber ca. 140 pm für C-O) einen weniger kompakten Übergangszustand der Deprotonierung, der einhergeht mit einer abgeschwächten Enantiotopodifferenzierung. Darüber hinaus unterscheiden sich die Mechanismen der Enantiomerenumwandlung. Es mehren sich die Hinweise darauf, daß die Rotation der angeschlossenen C-S-Bindung aus der antiperiplanaren in die synperiplanare Konformation der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Enantiomerenumwandlung ist, während für α -Oxyalkyllithium-Derivate die Inversion am carbanionischen Zentrum als der langsamste Teilschritt angesehen wird (Schema 85).^[240]



Schema 85. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Enantiomerenumwandlung von α -heterosubstituierten Alkylolithiumverbindungen.

Aus Arbeiten von Hoffmann et al. mit racemischen 1-(Arylselenyl)alkyllithium-Derivaten geht hervor, daß sperrige Arylthioester die Barriere der Enantiomerenumwandlung erhöhen.^[241] Eine zunehmende Gruppengröße am carbanionischen Zentrum sollte aus dem gleichen Grund zur Erhöhung der konfigurationsstabilität führen. Tatsächlich erwies sich die aus (*S*)-**224a** (46% *ee*) mit *sec*-Butyllithium in Diethylether erhaltene Lithiumverbindung (*S*)-**225a**·TMEDA bei –78 °C als konfigurationsstabil, denn nach 2.5 h Standzeit liefert die Deuterolyse das Abfangprodukt (*S*)-[D]**226a** mit 44% *ee* (Schema 86).^[235]



Schema 86. Konfigurationsstabile α -Thioalkyllithium-Derivate^[235,241,242].

Dies ist unseres Wissens das erste enantiomerenangereicherte α -Thioalkyllithium-Derivat. Den „Weltrekord“ in bezug auf Konfigurationsstabilität hält das Benzylolithium-Derivat (*S*)-**227** (99% ee).^[242, 243] Nach 24 h Standzeit bei -78°C läßt sich keine Racemisierung nachweisen und selbst 10 min Erwärmen der Reaktionsmischung auf 0°C bewirkt weniger als 1% Racemisierung.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die Wechselwirkung eines mit chiralen Liganden versehenen Lithium-Ions mit einem entstehenden oder vorgeformten Carbanion zwingt diesem eine bestimmte Konfiguration auf, sei es durch einen bevorzugten diastereomorphen Übergangszustand bei der Deprotonierung oder durch eine Gleichgewichtseinstellung. In Verbindung mit einer stereospezifischen Substitution ergibt sich eine neue und leistungsfähige Strategie für die enantioselektive Synthese. Ihr synthetischer Wert wird dadurch gesteigert, daß die carbanionischen Reagentien durch Deprotonierung der entsprechenden CH-Säuren erhalten werden. Die Beispiele, von denen im Text die Rede ist, wurden durch Intuition gefunden; dabei spielte die spontane Kristallisation eines der Diastereomeren bisweilen die entscheidende, effizienzsteigernde Rolle. Ziel ist es, die Wechselwirkung zwischen chiraalem Ligand, Kation und Substrat oder Carbanion besser zu verstehen sowie durch quantenchemische Verfahren zu quantifizieren, um schließlich zu einer Vorhersage von günstigen Ligand-Carbanion-Kombinationen zu gelangen. In bezug auf die Abschätzung der relativen Energien sind wir diesem Ziel bei den diastereomeren Ionenpaaren näher als bei den diastereomorphen Übergangszuständen.

Die aus der eigenen Gruppe mitgeteilten Ergebnisse sind in den vergangenen acht Jahren von begeisterten und tatkräftigen Mitarbeitern erzielt worden. Ihre Namen sind im Literaturverzeichnis genannt. Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E.-U. Würthwein, der mich (D. H.) vom Wert quantenchemischer Rechenverfahren für die Lösung unserer Probleme überzeugte, einige Mitarbeiter in deren Anwendung einführte und uns selbstlos mit Rat und Tat zur Seite stand. Herrn Dipl.-Chem. T. Heintz und Herrn A. Deiters danken wir für die Erstellung der Abbildungen und des korrigierten Manuskripts. Die Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Volkswagen-Stiftung und von der Bayer AG gefördert.

Eingegangen am 5. März 1997 [A 215]

- [1] a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239; b) *Synthesis* **1969**, 17; c) *Angew. Chem.* **1969**, 81, 690; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 639; d) D. Seebach, D. Enders, *ibid.* **1975**, 87, 1 bzw. **1975**, 14, 15; e) D. Seebach, K.-H. Geiss, *J. Organomet. Chem. Libr.* **1976**, 1, 1; f) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2881; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2795.
- [2] a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1320; b) *ibid.* **1988**, 100, 1685 bzw. **1988**, 27, 1624.
- [3] Einige Übersichten zur Struktur lithiumorganischer Verbindungen: a) P. von R. Schleyer, *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 151; b) „Crystal Structure and Reactivity (Selectivity) of Oxygen (Aryloxy; Carbamoyloxy; Silyloxy)-Substituted Lithium Compounds“: G. Boche, F. Haller, K. Harms, D. Hoppe, W. Koch, J. Lorenz, M. Marsch, A. Opel, C. Tümmeler, O. Zschage in *New Aspects of Organic Chemistry II*, Kodansha, Tokyo, **1992**, S. 159; c) E. Weiss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1501; d) C. Lambert, P. von R. Schleyer, *ibid.* **1994**, 106, 1187 bzw. **1994**, 33, 1129; e) „Carbanionen – Polare Organometallverbindungen“: C. Lambert, P. von R. Schleyer, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, E19d, **1993**, S. 1.
- [4] Zu den Vorzügen C_2 -symmetrischer Liganden siehe die folgende Übersichten: a) J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581; b) H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, 39, 1142.
- [5] Im vorliegenden Beispiel hätte ein nicht C_2 -symmetrischer Ligand zur Folge, daß sich am Lithium-Kation ein weiteres stereogenes Zentrum bilden würde und wir somit die doppelte Zahl von Diastereomeren betrachten müßten.
- [6] Als besser definiert wurde die Bezeichnung „zweidimensional stereogen“ vorgeschlagen: a) D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 654. Wir benutzen im folgenden die einfachere, wenngleich schlechter definierte Bezeichnung „prochiral“ weiter: b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- [7] Wenn wir den Begriff „Kation“ großzügig auslegen und auch kovalent gebundene Metallsubstituenten (z. B. Magnesium, Bor, Zink und Titan) einbeziehen, hat sich dieses einfache Konzept als äußerst erfolgreich erwiesen: Magnesium: a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 31, 49; b) B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6117; Bor: c) H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 500, 1; d) D. S. Matteson, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1535; e) „Formation of C–C Bonds by Addition of Allyl-Type Organometallic Compounds to Carbonyl Compounds. Allylboron Reagents“: W. R. Roush, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, E21b, **1995**, S. 1410; f) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 503; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 489; g) „Synthesis of Natural Products of Polyketide Origin, An Exemplary Case“: R. W. Hoffmann, R. Stürmer in *Stereoselective Synthesis* (Hrsg.: E. Ottow, K. Schöllkopf, B. G. Schulz), Springer, Berlin, **1994**, S. 91; Zink: h) P. Knochel, *Synlett* **1995**, 393; Titan: i) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 807; k) D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 954; l) D. Seebach, L. Behrendt, D. Felix, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 991; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1006; m) D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, W. Petter, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 75, 2171; n) A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7001; o) D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4363.
- [8] H. L. Cohen, G. F. Wright, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 432.
- [9] D. Seebach, G. Grass, E.-M. Wilka, D. Hilvert, E. Brunner, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2695.
- [10] H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4097.
- [11] D. Seebach, H. Dörr, B. Bastani, V. Ehrig, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 1002; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 982.
- [12] T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455.
- [13] R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1597.
- [14] J.-P. Mazelyrat, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4585.
- [15] Daher betreffen die ersten erfolgreichen Beispiele für die Strategie der enantiotopos-differenzierenden Deprotonierung die Bildung von chiralen Enolaten aus 4-substituierten Cyclohexanon; hier sind das stereogene Zentrum C-4 und das carbanionische Zentrum C-2 voneinander getrennt; Übersichten: a) K. Koga, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1487; b) K. Koga, M. Shindo, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1995**, 53, 1021; c) N. S. Simpkins, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 691; d) P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1.
- [16] a) R. Kuhn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1932**, 65, 49; b) M. M. Harris, *Progr. Stereochem.* **1958**, 2, 157; Übersichten zur dynamischen Racematspaltung: c) S. Caddick, K. Jenkins, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447; d) M. Reggelin, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, 45, 789.
- [17] Eine etwas tiefergehende Diskussion findet sich in: P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 552.
- [18] D. J. Cram, J. L. Mateos, F. Hauck, A. Langemann, K. R. Kopecky, W. D. Nielsen, J. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5774; b) D. J. Cram, C. A. Kingsbury, B. Rickborn, *ibid.* **1961**, 83, 3688.
- [19] „(–)-Sparteine“: D. Hoppe in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 4662.
- [20] a) J. Stenhouse, *Ann. Chem. Pharm.* **1851**, 78, 1; b) E. J. Mills, *ibid.* **1863**, 125, 71; c) W. Boczon, *Heterocycles* **1992**, 33, 1101.
- [21] a) F. Bohlmann, D. Schumann, C. Arndt, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2705; b) M. Wiewiorowski, O. E. Edwards, M. D. Bratek-Wiewiorowska, *Can. J. Chem.* **1967**, 45, 1447.
- [22] (–)-Sparteine ist als freies Amin (SIGMA, Preis ca. 800 DM pro Mol) oder Sulfat-Pentahydrat (ca. 490 DM pro Mol) im Handel.
- [23] M. Carmack, B. Douglas, E. W. Martin, H. Suss, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 87, 4435.
- [24] a) F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 1798; b) Y. Okamoto, K. Suzuki, T. Kitayama, H. Yuki, H. Kageyama, K. Miki, N. Tanaka, N. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4618; c) F. Galinovsky, P. Knoth, W. Fischer, *Monatsh. Chem.* **1955**, 86, 1014.
- [25] A. Orechhoff, M. Rabinowitch, R. Kolowanowa, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, 66, 621.
- [26] a) T. Ebner, M. Eichelbaum, P. Fischer, C. O. Meese, *Arch. Pharm.* **1989**, 322, 399; b) G. R. Clemon, R. Raper, W. S. Short, *J. Chem. Soc.* **1949**, 663.

- [27] a) H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, R. Noyori, *Tetrahedron* **1971**, 27, 905; b) H. Nozaki, T. Aratani, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 26, 2087; c) T. Aratani, T. Gonda, H. Nozaki, *ibid.* **1969**, 27, 2265; d) *Tetrahedron* **1970**, 26, 5453.
- [28] In einer neueren Arbeit von Denmark et al. erwies sich **1** jedoch als sehr effizienter Katalysator für die nucleophile Alkylierung von Iminen: S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8797.
- [29] a) P. Knochel, *Chemtracts: Org. Chem.* **1995**, 8, 205; b) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833.
- [30] R. A. Kretschmer, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2744.
- [31] B. M. Trost, T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8200.
- [32] M. T. Reetz, J. Westermann, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 647.
- [33] N. Kunieda, M. Kinoshita, *Phosphorous Sulfur Relat. Elem.* **1981**, 10, 383.
- [34] a) M. Guetté, J.-P. Guetté, J. Capillon, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2863; b) M. Guetté, J. Capillon, J.-P. Guetté, *Tetrahedron* **1973**, 29, 3659.
- [35] M. M. Hansen, P. A. Bartlett, C. H. Heathcock, *Organometallics* **1987**, 6, 2069.
- [36] K. Soai, A. Oshio, T. Saito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 811.
- [37] a) Y. Okamoto, K. Ohta, H. Yuki, *Chem. Lett.* **1977**, 617; b) G. Wulff, R. Szepean, A. Steigel, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1991; c) Übersicht: Y. Okamoto, T. Nakano, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 349.
- [38] a) G. Fraenkel, C. Cottrell, J. Ray, J. Russell, *Chem. Commun.* **1971**, 273; b) G. Fraenkel, B. Appleman, J. G. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5113.
- [39] a) EtMgBr-1 und EtMgBr-2: Lit.[24b]; b) EtMgBr-1: H. Kageyama, K. Miki, N. Tanaka, N. Kasai, Y. Okamoto, H. Yuki, *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1983**, 56, 1319; c) EtMgBr-2: H. Kageyama, K. Miki, Y. Kai, N. Kasai, Y. Okamoto, H. Yuki, *Acta Crystallogr. B* **1982**, 38, 2264; d) *t*BuMgCl-1 und MgCl₂-1: H. Kageyama, K. Miki, Y. Kai, N. Kasai, Y. Okamoto, H. Yuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 2411.
- [40] [(η^3 -Cyclopentenyl)Pd/I]⁺PF₆⁻: A. Togni, G. Rihs, P. S. Pregosin, C. Ammann, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 723.
- [41] a) CoCl₂-1: R. Kuroda, S. F. Mason, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1977**, 371; b) CoCl₂-2: R. Kuroda, S. F. Mason, *ibid.* **1979**, 727; c) CuCl₂-3: L. S. Childers, K. Folting, L. L. Merritt, Jr, W. E. Streib, *Acta Crystallogr. B* **1975**, 31, 924.
- [42] L. T. Byrne, L. M. Engelhardt, G. E. Jacobsen, W.-P. Leung, R. I. Papasergio, C. L. Raston, B. W. Skelton, P. Twiss, A. H. White, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, 105.
- [43] R. I. Papasergio, B. W. Skelton, P. Twiss, A. H. White, C. L. Raston, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 1161.
- [44] B. Ledig, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 80; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 79.
- [45] D. Hoppe, T. Krämer, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 160.
- [46] Übersichten: a) D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 930; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 932; b) D. Hoppe, T. Krämer, J.-R. Schwark, O. Zschage, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1999; c) „Chiral Metallated Carbamates: Tools for New Strategies in Asymmetric Synthesis“: D. Hoppe, O. Zschage in *Organic Synthesis via Organometallics* (Hrsg.: K. H. Dötz, R. W. Hoffmann), Vieweg, Braunschweig, **1990**, S. 267; d) H. Kunz, H. Waldmann, *Chemtracts: Org. Chem.* **1990**, 3, 421; e) „Formation of C–C Bonds by Addition of Allyl-Type Organometallic Compounds to Carbonyl Compounds“: D. Hoppe, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th ed. 1952–, E21b, **1995**, S. 1551; f) „Generation and Reactions of Chiral, Mesomerically Stabilized Lithium Carbanions“: D. Hoppe in *New Horizons in Organic Synthesis* (Hrsg.: V. Nair, S. Kumar), New Age, New Delhi, **1996**, S. 130.
- [47] O. Zschage, Diplomarbeit, Universität Göttingen, **1989**.
- [48] Korrektur der Konfiguration von **13-1**: O. Zschage, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5657.
- [49] a) P. Le Ménez, V. Fargeas, J. Poisson, J. Ardisson, J.-Y. Lallemand, A. Pancrazi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7767; b) P. Le Ménez, N. Firmo, V. Fargeas, J. Ardisson, A. Pancrazi, *Synlett* **1994**, 995.
- [50] H. Paulsen, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5667.
- [51] B. Peschke, J. Lüßmann, M. Dyrbusch, D. Hoppe, *Chem. Ber.* **1992**, 117, 1421.
- [52] D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 67.
- [53] Übersichten zum Lithium-Titan-Austausch: a) „Titanium in Organic Synthesis“: M. T. Reetz in *Organometallics in Synthesis* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **1994**, S. 1994; b) Lit.[7i]; c) M. T. Reetz, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**; d) „Titanium and Zirconium Derivatives in Organic Synthesis“: D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in *Modern Synthetic Methods 1983* (Hrsg.: R. Scheffold), Salle und Sauerländer, Frankfurt und Aarau, **1983**, S. 217; e) B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 12; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 32.
- [54] Die Konfigurationsstabilität der Titan-Zwischenstufen – verbunden mit einer vollständigen 1,3-Chiralitätsübertragung – läßt sich unter anderem aus den unterschiedlichen Diastereomerenverhältnissen bei der Addition von enantiomerenreinen und racemischen Aldehyden ableiten [57].
- [55] H. Paulsen, C. Graeve, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 141.
- [56] Übersicht: S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1.
- [57] R. W. Hoffmann, J. Lanz, R. Metternich, G. Tarara, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1196; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1145.
- [58] D. Hoppe, G. Tarara, M. Wilckens, *Synthesis* **1989**, 83.
- [59] O. Zschage, J.-R. Schwark, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 336; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 296.
- [60] O. Zschage, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8389.
- [61] Übersichten: a) J. A. Marshall, *Chemtracts: Org. Chem.* **1992**, 5, 75; b) *Chem. Rev.* **1996**, 96, 31.
- [62] H. Paulsen, C. Graeve, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 145.
- [63] M. Marsch, K. Harms, O. Zschage, D. Hoppe, G. Boche, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 338; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 321.
- [64] D. Hoppe, R. Hanko, A. Brönneke, F. Lichtenberg, E. van Hülsen, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 2822.
- [65] a) D. Hoppe, T. Krämer, J.-R. Schwark, O. Zschage, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1999; b) T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5149; c) T. Krämer, J.-R. Schwark, D. Hoppe, *ibid.* **1989**, 30, 7037; d) O. Zschage, J.-R. Schwark, T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8377; e) H. Helmke, Dissertation, Universität Münster, **1995**.
- [66] J.-R. Schwark, Dissertation, Universität Kiel, **1991**.
- [67] Eine zusammenhängende Darstellung muß aus Platzgründen einem geplanten separaten Übersichtsartikel vorbehalten bleiben. Einige repräsentative Beispiele bieten Lit.[46, 68–70].
- [68] Zu Metallat-Umlagerungen und verwandten Reaktionen: a) P. Kocienski, N. J. Dixon, *Synlett* **1989**, 52; b) A. Pimm, P. Kocienski, S. D. A. Street, *ibid.* **1992**, 886; c) P. Kocienski, C. Barber, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1933; d) Lit.[49a]; e) D. Madec, S. Pujol, V. Henryon, J. P. Férézou, *Synlett* **1995**, 435.
- [69] Epoxidierung und Furanosid-Synthese: a) D. Hoppe, J. Lüßmann, P. G. Jones, D. Schmidt, G. M. Sheldrick, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3591; b) J. Lüßmann, D. Hoppe, P. G. Jones, C. Fittschen, G. M. Sheldrick, *ibid.* **1986**, 31, 3595; c) Lit.[58]; d) G. Tarara, D. Hoppe, *Synthesis* **1989**, 89; e) Lit.[50]; 3-Acyltetrahydrofurane: f) D. Hoppe, T. Krämer, C. Freire Erdbrügger, E. Egert, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1233; Synthese von Dipeptid-Isosteren: g) R. Hanko, K. Rabe, R. Dally, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1725; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1690; h) F. Rehders, D. Hoppe, *Synthesis* **1992**, 859; i) *ibid.* **1992**, 865.
- [70] Anwendungen in der Synthese komplexer Naturstoffe: Dehydroavermectin B₁: a) J. P. Férézou, M. Julia, R. Khourzom, Y. Li, A. Pancrazi, P. Robert, *Synlett* **1991**, 611; Desepoxy-Rosaramycin: b) Lit.[49b]; c) P. Le Ménez, I. Berque, V. Fargeas, J. Ardisson, A. Pancrazi, *Synlett* **1994**, 998; d) Le Ménez, N. Firmo, V. Fargeas, J. Ardisson, A. Pancrazi, *ibid.* **1994**, 995; Jaspamid: e) P. Ashworth, B. Broadbelt, P. Jankowski, A. Pimm, P. Kocienski, *Synthesis* **1995**, 199; Herboxidien A: f) N. D. Smith, P. J. Kocienski, S. D. A. Street, *ibid.* **1996**, 652; *rac*-Tylosin: g) P. Le Ménez, V. Fargeas, I. Berque, J. Poisson, J. Ardisson, J.-Y. Lallemand, A. Pancrazi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3592.
- [71] D. Hoppe, A. Brönneke, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1687.
- [72] D. Hoppe, A. Brönneke, *Synthesis* **1982**, 1045.
- [73] R. W. Hoffmann, T. Rühl, J. Harbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 725.
- [74] a) A. Carstens, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6097; b) C. Derwing, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 149; c) F. Hammerschmidt, A. Hanninger, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1069.
- [75] Die Kenntnisse über den stereochemischen Verlauf der elektrophilen Substitution von chiralen Benzylolithiumverbindungen sind noch sehr lückenhaft. Lediglich für (1-Lithio-1-phenylethyl)-*N,N*-diisopropylcarbamate [74a, b] und -2,4,6-trisopropylbenzoat [74c], welche in enantiomerenangereicherter Form mit bekannter Konfiguration durch Deprotonierung der optisch aktiven Vorstufen zugänglich sind, existieren gesicherte Korrelationen zwischen der Konfiguration von Edukten und Produkten. Es besteht ein starker Trend zur Inversion der Konfiguration bei der Umsetzung mit Alkyl- und Acylhalogeniden, Kohlendioxid, Kohlendisulfid, Silyl- sowie Stannylchloriden. Unter Retention verlaufen die Protonierung mit Alkoholen und Carbonsäuren, die Hydroxyalkylierung mit aliphatischen Aldehyden sowie die Acylierung mit Estern; in diesen Fällen darf man von einer Vorassoziation des Reagens am Kation ausgehen. Für eine fundierte Verallgemeinerung ist die experimentelle Basis zu schmal; außerdem ist eine starke Abhängigkeit von den individuellen Gegebenheiten zu erwarten.
- [76] Zhang und Gawley führten ähnliche Experimente in THF durch und isolierten racemische Produkte. Dies belegt einmal mehr, daß (–)-Sparteine leicht durch THF vom Lithium-Kation verdrängt wird: P. Zhang, R. E. Gawley, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3223.
- [77] a) P. Beak, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2516; b) G. P. Lutz, H. Du, D. J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4542.
- [78] D. J. Gallagher, H. Du, S. A. Long, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11 391.
- [79] M. Schlosser, D. Limat, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12 342.
- [80] Wie wir bereits in verwandten Fällen festgestellt haben [136, 235], zeigt die Deprotonierung einen ungewöhnlich großen kinetischen H/D-Isotopeneffekt.

- [81] Synthese von (*R*)-Phenylsarcosin: N. Voyer, J. Roby, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6627.
- [82] G. Boche, M. Marsch, J. Harbach, K. Harms, B. Ledig, F. Schubert, J. C. W. Lohrenz, H. Ahlbrecht, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1887.
- [83] a) Y. S. Park, M. L. Boys, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3757; weitere Anwendungen und Beispiele: b) Y. S. Park, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1574.
- [84] Auf eine eingehende Interpretation soll hier verzichtet werden. Falls die einzelnen Lithierungs- und Substitutionsschritte den gleichen stereochemischen Verlauf nehmen, wie er für die Lithium-Derivate von sekundären Benzylcarbamaten nachgewiesen wurde[75], muß **38·1** die (*R*)-Konfiguration haben[83b].
- [85] S. Wu, S. Lee, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 715.
- [86] S. Thayumanavan, S. Lee, C. Liao, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9755.
- [87] Die Konfiguration am Benzylzentrum ist nicht bekannt.
- [88] a) A. Basu, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1575; b) A. Basu, D. J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5718.
- [89] Die Konfigurationszuordnung basiert auf der Annahme von Inversion der Konfiguration bei der Silylierung.
- [90] V. Snieckus, Vortrag am 16. Dezember 1996 in Münster.
- [91] S. Retzow, Dissertation, Universität Kiel, **1993**.
- [92] Die absolute Konfiguration des vorherrschenden Stereoisomers ist nicht bekannt.
- [93] Für **55a·1/epi-55a·1** wurde aus der Koaleszenztemperatur die Gibbs-Energie der Epimerisierung $\Delta G_{\text{epi}}^{\ddagger}$ von ca. 67 kJ mol⁻¹ abgeschätzt, während für das Paar **55b·1/epi-55b·1** analog > 78 kJ mol⁻¹ resultiert.
- [94] Ein weiteres Problem soll nur kurz angeschnitten werden: Da (–)-Sparteinein nicht C₂-symmetrisch ist, entsteht am tetraedrisch koordinierten Lithium-Kation ebenfalls ein stereogenes Zentrum. Somit konkurrieren vier Diastereomere miteinander. Alle experimentellen Befunde sind im Einklang mit der Vorstellung, daß die Epimerisierung am Lithiumzentrum weitaus schneller ist als die am carbanionischen C-Atom.
- [95] a) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 209; b) E. Anders, R. Koch, P. Freunsch, *ibid.* **1993**, 14, 1301.
- [96] T. Heintz, Diplomarbeit, Universität Münster, **1996**.
- [97] I. Hoppe, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2328; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2158.
- [98] Die Zugabe von Tetra(isopropoxy)titan führt zu einer Erhöhung der Ausbeuten und der Reinheiten der gebildeten Carbinole, verändert aber weder die Enantio- noch die Diastereoselektivität. Daraus schließen wir, daß ein Metall-austausch in der carbanionischen Zwischenstufe nicht eintritt. Vielmehr wird vermutet, daß das Lithiumalkoholat als Titanat gebunden und so den möglichen Folge- und Rückreaktionen entzogen wird.
- [99] Sinngemäß und mit den gleichen Konsequenzen für die Regioselektivität lassen sich Zwischenstufen formulieren, in denen das Carboxyl-Sauerstoffatom ein Koordinationszentrum von (–)-Sparteinein verdrängt hat.
- [100] Auch in Diethylether wurde NMR-spektroskopisch eine Lithium-Sparteinein Wechselwirkung nachgewiesen, während in THF keine Hinweise darauf gefunden wurden; S. Gessler, Diplomarbeit, Universität Marburg, **1996**.
- [101] I. Hoppe, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [102] G. A. Weisenburger, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12218.
- [103] Die Autoren schlagen eine η^3 -Struktur **67·1** und nicht ein η^1 - α -Lithio-Ionenpaar vor[102]. Vermutlich dient die ausgeprägte γ -Selektivität der Substitutionen als Argument. Wir konnten zeigen, daß verwandte η^1 - α -Lithioallyl-Ionenpaare (für welche die α -Chelatstruktur nachgewiesen wurde) eine starke Tendenz zur γ -Alkylierung zeigen[46a'64'65d].
- [104] Streng bewiesen wurde allerdings nur die (*S*)-Konfiguration von **68d**[102].
- [105] Die Autoren geben an, daß die provisorische Zuordnung der absoluten Konfiguration für die Stannane **ent-68e** und **ent-69e** auf der Analogie zu unseren Ergebnissen beruht[102]. Wir kommen auf dieser Basis zum umgekehrten Ergebnis (**68e** und **69e**), stoßen dann aber bezüglich der Konfigurationszuordnung für die Alkylierungsprodukte **68b** bzw. **ent-68b** auf Widersprüche.
- [106] Die hohe Enantioselektivität läßt sich präparativ nur nutzen, wenn die (*E*)- und (*Z*)-Enamide **71** und **72** getrennt werden und sie sich während der Aufarbeitung und Trennung nicht ineinander umwandeln.
- [107] W. C. Still, C. Sreekumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1201. Siehe auch Lit.[108].
- [108] J. S. Sawyer, A. Kucero, T. L. Macdonald, G. J. McGarvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 842.
- [109] J. S. Carey, T. S. Coulter, D. J. Hallett, R. J. Maguire, A. H. McNeill, S. J. Stanway, A. Teerawutgulrag, E. J. Thomas, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 707.
- [110] Wie viele Beispiele belegen, reagieren sp³-hybridisierte, also nicht mesomeriastabilisierte Alkyl-Lithium-Derivate mit wenigen sehr speziellen Ausnahmen unter Erhaltung der Konfiguration.
- [111] a) P. C.-M. Chang, J. M. Chong, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5584; b) J. A. Marshall, W. Y. Gung, *Tetrahedron* **1989**, 45, 1043; c) Lit.[135]
- [112] a) T. Cohen, M.-T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1130; b) C. G. Screttas, M. Micha-Screttas, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1064.
- [113] Zu eleganten Synthese-Anwendungen, die auf einem diastereoselektiven „Einfangen“ des Lithium-Kations wie auch thermodynamisch gesteuerten Äquilibrierungen basieren: a) S. D. Rychnovsky, D. E. Mickus, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3011; b) S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4982.
- [114] N. G. Rondan, K. N. Houk, P. Beak, W. J. Zajdel, J. Chandrasekhar, P. von R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4108.
- [115] E. J. Corey, T. M. Eckrich, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3165.
- [116] a) P. Beak, B. G. McKinnic, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5213; b) P. Beak, L. G. Carter, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2363.
- [117] R. Schlecker, D. Seebach, W. Lubosch, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 512.
- [118] Eine Ausnahme bildet der 2-(Dimethylamino)ethylester des Typs **80**; hier spielt wohl die Aktivierung durch die chelatisierende Dialkylaminogruppe eine wesentliche Rolle[116b].
- [119] Erste Verwendung von *N,N*-Dialkylcarbamoylgruppen zur Aktivierung von Alkoholen: D. Hoppe, R. Hanco, A. Brönneke, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 625.
- [120] a) P. Tebben, Dissertation, Universität Kiel, **1991**; b) T. Raffel, Diplomarbeit, Universität Kiel, **1990**.
- [121] T. Nakai, persönliche Mitteilung (1996).
- [122] F. Hintze, D. Hoppe, *Synthesis* **1992**, 1216.
- [123] D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1422.
- [124] P. Mickon, A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 3561; siehe auch Lit.[122].
- [125] Durch Erwärmen auf ca. 70 °C wird in CDCl₃ eine Koaleszenz erreicht; J. Haller, Diplomarbeit, Universität Kiel, **1992**.
- [126] Befinden sich weitere Hydroxygruppen in der Nachbarschaft zur Carbamoyloxygruppe, gelingt die reduktive Esterspaltung mit Lithiumaluminiumhydrid leicht. Offenbar wird das Metallhydrid von diesen herangeführt.
- [127] a) J. Tanaka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 1009; b) K. S. Rein, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1941; c) Gawley, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 175; d) J. J. Eisch, *Res. Chem. Intermed.* **1996**, 22, 145.
- [128] a) D. Seebach, R. Henning, T. Mukhopadhyay, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 1705; b) T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 385.
- [129] T. Hense, Dissertation, Universität Münster, **1996**.
- [130] F. Hintze, Dissertation, Universität Kiel, **1993**.
- [131] K. Behrens, Dissertation, Universität Münster, **1997**.
- [132] I. Hoppe, unveröffentlichte Ergebnisse (1991).
- [133] R. H. Bartelt, A. M. Schaner, C. L. Jackson, *J. Chem. Ecol.* **1989**, 15, 399.
- [134] a) K. Mori, *Tetrahedron* **1975**, 31, 3011; b) J. H. Borden, E. Stokkink, *Can. J. Zool.* **1973**, 51, 469.
- [135] Y. Yamamoto, *Chemtracts: Org. Chem.* **1991**, 4, 255.
- [136] D. Hoppe, M. Paetow, F. Hintze, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 394.
- [137] Wir danken Herrn Professor D. O. Collum dafür, daß er uns durch eine Diskussionsbemerkung auf der Gordon-Conference in Newport (1992) zur Ausführung der Studie bewegte.
- [138] Ausgehend von (*S*)-konfigurierten 1-Deuteriocarbamaten des Typs **97** gelangt man somit in die Reihe der enantiomeren Produkte **ent-97**. Diese haben jedoch den Schönheitsfehler, daß sie deuteriert sind. Uns ist kein Präzedenzfall bekannt, der in ähnlicher Weise kinetische Isotopeneffekte für die Synthese hoch enantiomerenangereicherter Produkte nutzt.
- [139] Ein hoher, aber nicht quantifizierter, kinetischer H/D-Isotopeneffekt wurde bei der Deprotonierung von Thiobenzoessäure-S-ethylester beobachtet: D. B. Reitz, P. Beak, R. F. Farney, L. S. Helmick, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5428.
- [140] a) Übersicht: „Isotope Effects in Hydrogen Atom Transfer Reactions“: E. S. Lewis in *Isotopes in Organic Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: E. Buncl, C. C. Lee), Elsevier, Amsterdam, **1976**, S. 127; b) E. S. Lewis, L. H. Funderburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2322.
- [141] J. Haller, Dissertation, Universität Münster, **1995**.
- [142] D. J. Gallagher, S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5872.
- [143] Dabei wird das unnütze stereogene Zentrum in der Base vermieden. Aus Untersuchungen von Beak et al. folgt, daß dieser Austausch die Stereoselektivität fast nicht beeinflusst[142].
- [144] Wir glauben, daß trotz der kleinen berechneten Energiedifferenz die errechneten Strukturen den entscheidenden Unterschied zeigen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die „wirklichen“ Übergangszustände kompakter sind als die errechneten. Für den Grundzustand des Lithium-Sparteinein-Methylidenid-Komplex **58a·1** sind die in der Kristallstruktur gemessenen Li-N-Abstände (209.5 und 214.1 pm) gegenüber den berechneten (225.2 und 226.4 pm) deutlich verkürzt. T. Heintz, Diplomarbeit, Universität Münster, **1996**.
- [145] J. Haller, T. Hense, D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 489.
- [146] Diese Untersuchungen wurden mit den racemischen Mischungen ausgeführt; zur besseren Klarheit wurde ein Enantiomer herausgegriffen.
- [147] T. Hense, Diplomarbeit, Universität Münster, **1993**.
- [148] Der in der Stereochemie Ungeübte möge uns wegen der Verwirrung, die wir ihm bereiten, verzeihen. Für die Rechnungen haben wir aus Gründen der Übersichtlichkeit die konfigurative Anordnung am Reaktionszentrum konstant gehalten und dafür die Konfigurationen am stationären Zentrum

- variiert. Dies ist legitim, denn alle gleichartigen Umsetzungen, die der relativen Topizität *lk* (*like*) [6a] folgen – gleichgültig ob *R,R*, *S,S* oder *R*,R** – haben die gleiche Energiebarriere zu überwinden. Sinngemäßes gilt für die *unlike* (*ul*)-Reihe.
- [149] J. Haller, T. Hense, D. Hoppe, *Synlett* **1993**, 726.
- [150] P. Sommerfeld, D. Hoppe, *Synlett* **1992**, 764.
- [151] Die hohe Komplexierungstendenz von γ -Me₂N-Gruppen in Organolithiumverbindungen ist wohlbekannt: G. W. Klumpp, M. Vos, F. J. J. de Kanter, C. Slob, H. Krabbendam, A. L. Spek, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8292.
- [152] Wegen der ungünstigen Löslichkeitseigenschaften der intermediären Carbonsäure wurde Methylidid als Abfangreagens verwendet. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse sind unabhängig vom Elektrophil [150].
- [153] a) M. Paetow, H. Ahrens, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5323; b) H. Ahrens, Dissertation, Universität Münster, **1994**.
- [154] J. Schwerdtfeger, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1547; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1505.
- [155] S. Kleinfeld, Diplomarbeit, Universität Münster, **1996**.
- [156] *D*-Pantolacton **124** wird von der BASF AG hergestellt. Der Schlüsselschritt ist hier eine ausgefeilte Racematspaltung im technischen Maßstab.
- [157] M. Paetow, M. Kotthaus, M. Grehl, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Synlett* **1994**, 1034.
- [158] Es ist unklar, ob Me₃SiCl oder entstehendes LiCl als Lewis-Säure fungiert.
- [159] Cyclopropyl-Anionen haben eine sehr hohe Barriere für die Inversion: H. M. Walborsky, C. Hamdouchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6406.
- [160] M. Kotthaus, Dissertation, Universität Münster, **1996**.
- [161] Dies ist der einzige Fall, bei dem Inversion der Konfiguration während der Reaktion eines lithiierten Alkylcarbamates beobachtet wurde.
- [162] Der Konfiguration am nucleophilen Zentrum bei 1,3-Eliminierungen wurde bis vor kurzem wenig Beachtung geschenkt: a) D. Beruben, I. Marek, J.-F. Normant, N. Platzer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7575; b) *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2488; c) J.-F. Normant, *Chemtracts: Org. Chem.* **1994**, *7*, 59; d) A. Krief, M. Hobe, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6529; e) A. Krief, M. Hobe, W. Dumont, E. Badaoui, E. Guittet, G. Evard, *ibid.* **1992**, *33*, 3381; f) N. Isono, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7867.
- [163] Ähnliche Befunde erhielt man mit 2-monosubstituierten 1,3-Dicarbamaten vom Typ **121** [160]. Wegen der komplizierteren stereochemischen Verhältnisse (die CH₂OChy-Gruppen sind enantiotop, deren Protonen diastereotop) wird hier auf eine Vorstellung verzichtet.
- [164] Übersichten zur gerichteten Lithiierung: a) P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356; b) D. D. Clark, A. Jahangir, *Org. React. NY* **1995**, *47*, 1; c) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- [165] a) C. Boie, Dissertation, Universität Münster, **1996**; b) C. Boie, D. Hoppe, *Synthesis* **1997**, 176.
- [166] H. Ahrens, M. Paetow, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5327.
- [167] Von den Bis-Chelatkomplexen wie **131** kennen wir die genaue Struktur nicht. Es ist auch möglich, daß die besser donorfähige Oxogruppe des γ - oder δ -Carbamoyloxysteres eingreift, dann aber müßte sich ein Sieben- bzw. Achttring bilden. Auch über den vierten Liganden L können wir nur spekulieren – Et₂O oder einzähnig gebundenes TMEDA sind mögliche Kandidaten.
- [168] Unabhängig davon, daß der Deprotonierungsschritt kinetisch kontrolliert ist, wird stets der energieärmere bicyclische Chelatkomplex im Überschuß gebildet.
- [169] H. Helmke, D. Hoppe, *Synlett* **1995**, 978.
- [170] Nach MOPAC-Rechnungen [65e] besteht zwischen den vereinfachten Komplexen **134** und *epi-134* (Me₂NC=O für Chy, L = Me₂O) eine Energiedifferenz von 4.6 kJ mol⁻¹.
- [171] Zur Gewinnung von (+)-Sparteine aus *rac*-Lupinan, welches aus dem Samen von *Lupinus alba* gewonnen wird, siehe Lit. [26a].
- [172] Ein anderer eleganter Weg zur diastereoselektiven Bildung von geschützten 1,3-Dihydroxyalkaniden wurde von Rychnovsky entwickelt: a) Lit. [113b]; b) T. I. Richardson, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4219; Übersicht: c) S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021.
- [173] a) W. Guarnieri, Diplomarbeit, Universität Kiel, **1992**; b) W. Guarnieri, M. Grehl, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1815; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1734; c) P. Gmeiner, A. Kärtner, *Synthesis* **1995**, 83.
- [174] Offenbar ist die Energiedifferenz zwischen den Komplexen (**1S**)-**138** und (**1R**)-**138** im Grundzustand geringer als die der freien Aktivierungsenergien, denn durch Zugabe von Lithiumbromid wird eine Epimerisierung ausgelöst, die zu einer 1:2-Mischung führt [175]. Allerdings läßt sich nicht ausschließen, daß nun ein weiteres, LiBr-haltiges Aggregat in Konkurrenz tritt [175].
- [175] M. Sendzik, Diplomarbeit, Universität Kiel, **1995**.
- [176] Wir kennen die Struktur von **138** nicht; unser Vorschlag bietet eine plausible Deutung der experimentellen Befunde. Insbesondere ist ungeklärt, in welcher Weise die 4-OChy-Gruppe am Lithium-Kation gebunden ist und ob ein weiterer Ligand L (hier Et₂O) aufgenommen wird.
- [177] M. Sendzik, Dissertation, Universität Münster, **1997**.
- [178] Dieses Experiment beweist eine kinetisch bestimmte Deprotonierung.
- [179] Wie hier demonstriert, ermöglicht der hohe kinetische H/D-Isotopeneffekt ganz allgemein den Einsatz von Deuterium als Schutzgruppe bei der Deprotonierung von Alkylcarbamaten.
- [180] Herstellung von 2-(Dibenzylamino)alkanolen: a) L. Velluz, D. Amiard, R. Heymes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 1012; b) M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmidt, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1186; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141; c) Lit. [173c].
- [181] In Abb. 10 ist folgendes Problem umgangen worden: Mit Ausnahme von zwei energetisch ungünstigen konformativen Einstellungen trägt die pyramidale Dibenzylaminogruppe in unterschiedlichem Maße zur Abschirmung des vorderen und hinteren Halbraums bei. Es ist durchaus möglich, daß so der Einfluß der „kleinen“ Methylgruppe überkompensiert wird.
- [182] Zu Versuchen mit *N*-(Diphenylmethyl)-Derivaten siehe Lit. [165].
- [183] S. Kolczewski, Dissertation, Universität Münster, **1995**.
- [184] B. Weber, D. Hoppe, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [185] T. Hense, D. Hoppe, *Synthesis* **1997**, im Druck.
- [186] P. Sommerfeld, Dissertation, Universität Münster, **1995**.
- [187] Enantioselektive Totalsynthesen von (+)-Sedridin: a) S. Murahashi, Y. Imada, M. Kohno, T. Kawakami, *Synlett* **1993**, 395; b) C. Louis, C. Hootelé, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2149; c) B. J. Littler, T. Gallagher, I. K. Boddy, P. D. Riordan, *Synlett* **1997**, 22.
- [188] J. van Bebbber, D. Hoppe, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [189] Hinweise auf eine Beteiligung der δ -OChy-Gruppe wurden nicht erhalten.
- [190] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.
- [191] R. Fröhlich, M. Grehl, persönliche Mitteilung (1994).
- [192] P. Beak, W. J. Zajdel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1010.
- [193] a) S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708; b) P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, *ibid.* **1994**, *116*, 3231.
- [194] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, K. K. Singh, *ibid.* **1987**, *109*, 7925; c) Übersicht: S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475.
- [195] a) R. E. Gawley, Q. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7515; b) T. R. Elworthy, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6089; c) R. E. Gawley, Q. Zhang, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5763; d) R. E. Gawley, Q. Zhang, S. Campagna, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11817; e) I. Coldham, R. Hufton, D. J. Snowden, *ibid.* **1996**, *118*, 5322.
- [196] Bezüglich einer detaillierten Diskussion sei auf eine Übersicht von Beak et al. verwiesen [17].
- [197] D. J. Gallagher, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7092.
- [198] M. E. Knoch, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6764.
- [199] D. J. Gallagher, S. Wu, N. A. Nikolic, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8148.
- [200] In orientierenden Versuchen mit *N*-Boc-Piperidin erhielten wir nahezu racemische Produkte; I. Hoppe, unveröffentlichte Ergebnisse (1990).
- [201] Y. S. Park, P. Beak, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12333.
- [202] a) D. M. Hodgson, G. P. Lee, *Chem. Commun.* **1996**, 1015; b) D. M. Hodgson, R. Wisedale, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1275; c) D. M. Hodgson, G. P. Lee, *ibid.* **1997**, 2303.
- [203] M. Lautens, C. Gajda, P. Chiu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1193.
- [204] R. A. Muci, K. R. Campos, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9075.
- [205] Kurze Übersichten: a) A. Togni, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1581; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1475; b) S. Borman, *Chem. Eng. News* **1996**, *74*(30), 38.
- [206] Zu diesbezüglichen Experimenten mit Isopropylferrocen **199** (X = CHMe₂) von Nozaki et al. siehe Abschnitt 2 und Lit. [27c, d].
- [207] a) M. Tsukazaki, M. Tinkl, A. Roglans, B. J. Chapell, N. J. Taylor, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *116*, 685; b) eine Anwendung: H. Jendrilla, E. Paulus, *Synlett* **1997**, 471.
- [208] D. Price, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6135.
- [209] Y. Nishibayashi, Y. Arikawa, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1172.
- [210] E. P. Kündig, A. Quattropiani, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3497.
- [211] M. Uemura, Y. Hayashi, Y. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1427.
- [212] D. A. Price, N. S. Simpkins, A. M. MacLeod, A. P. Watt, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1961.
- [213] J. Aubé, *Chemtracts: Org. Chem.* **1994**, *7*, 413.
- [214] H.-G. Schmalz, K. Schellhaus, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5515.
- [215] L. M. Engelhardt, W.-P. Leung, C. L. Raston, G. Salem, P. Twiss, A. H. White, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 2403.
- [216] S. Thayumanavan, P. Beak, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2899.
- [217] Ein sehr effizienter Weg zur (–)-Sparteine-vermittelten Synthese von enantiomerenangereicherten Binaphthyliden ist die oxidative Kupplung von Naphtholen: a) M. Smrčina, J. Poláková, S. Vyskočil, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534; b) T. Osa, Y. Kasiwagi, Y. Yanagisawa, J. M. Bobbitt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2535.
- [218] Übersichten: a) P. Knochel in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 865; b) R. L. Subramanian, *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th ed. 1952–, E19d, **1993**, S. 744.
- [219] a) W. F. Bailey, K. V. Gavaskar, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5957; b) V. N. Drozd, U. A. Ustynyuk, M. A. Tsel'eva, L. B. J. Dmitriev, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1968**, *38*, 2144; *Zh. Obsch. Khim.* **1968**, *38*, 2144.
- [220] A. Krief, B. Kenda, B. Remacle, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7917.

- [221] a) S. Klein, I. Marek, J.-F. Poisson, J.-F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8853; b) S. Norsilian, I. Marek, J.-F. Poisson, J. F. Normant, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4898.
- [222] Kurze Übersicht: Lit. [162c].
- [223] Zum Nachweis der Inversion der Konfiguration bei der Alkylierung von chiralen Benzylolithium-Derivaten siehe Lit. [74b].
- [224] Zur Struktur von Lithium-Alkoholaten in nicht donorfähigen Solventien: B. Goldfuss, P. von R. Schleyer, F. Hampel, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12183, zit. Lit.
- [225] Dies ist unseres Wissens die erste durch (–)-Sparteïn induzierte katalytische enantioselektive Lithiierung.
- [226] D. Amurrio, K. Khan, E. P. Kündig, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2258.
- [227] Vorschläge zur Struktur der carbanionischen Zwischenstufe wurden nicht publiziert [226]. Der Propargylrest tritt von der durch Chrom komplexierten Seite ein, d. h., eine bindende Wechselwirkung zwischen dem Metall und dem Alkylrest ist sehr wahrscheinlich.
- [228] J. G. Peters, Diplomarbeit, Universität Münster, **1996**.
- [229] Zum stereochemischen Verlauf der elektrophilen Substitution von lithiierten sekundären Benzylcarbamaten siehe Lit. [74].
- [230] a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 738; b) Übersicht: C. D. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476.
- [231] M. J. Woltering, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1804; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1764.
- [232] a) H. J. Reich, M. D. Bowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8994; b) H. J. Reich, R. R. Dykstra, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1489; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1469; c) *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7041; d) H. J. Reich, K. J. Kulicke, *ibid.* **1995**, *117*, 6621; e) *ibid.* **1996**, *118*, 273; f) Lit. [73]; g) R. W. Hoffmann, M. Julius, F. Chemla, T. Ruhland, G. Frenzen, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6049; h) H. Ahlbrecht, J. Harbach, R. W. Hoffmann, T. Ruhland, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 211; i) R. W. Hoffmann, W. Klute, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 694; k) R. W. Hoffmann, R. K. Dress, T. Ruhland, A. Wenzel, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 861.
- [233] P. Beak, P. D. Becker, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3855.
- [234] D. Hoppe, L. Beckmann, R. Follmann, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 305; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 303.
- [235] B. Kaiser, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 344; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 323.
- [236] Die (R)-Konfiguration der vorherrschenden lithiierten Zwischenstufen **225** wurde aus der (S)-Konfiguration des Carbonsäureesters (S)-**226b** unter der Voraussetzung von Retention der Konfiguration bei der Carboxylierung abgeleitet (in Analogie zu den entsprechenden Reaktionen der Sauerstoffanaloga). Die konfigurative Zuordnung ist daher nicht völlig gesichert.
- [237] Die markante Abweichung des *ee*-Wertes (34%) von dem mit dem undeutierten Substrat erzielten (46%), wissen wir nicht zu deuten. Sollte das Gleichgewicht der Diastereomere durch einen thermodynamischen Isotopeneffekt in der Größenordnung von $\Delta\Delta G = 0.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ gestört werden?
- [238] T. Shinozuka, Y. Kikori, M. Asaoka, H. Takei, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 119.
- [239] R. W. Hoffmann, W. Klute, R. K. Dress, A. Wenzel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1721.
- [240] G. Boche, A. Opel, M. Marsch, K. Harms, F. Haller, J. C. W. Lohrenz, C. Thümmel, W. Koch, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2265.
- [241] T. Ruhland, R. Dress, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1467.
- [242] B. Kaiser, Dissertation, Universität Münster, **1995**.
- [243] D. Hoppe, B. Kaiser, O. Stratmann, R. Fröhlich, *Angew. Chem.*, im Druck.