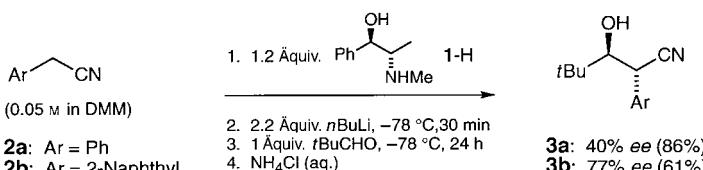


## Lithiumephedrinat-vermittelte Aldol-Reaktion von Arylacetonitrilen: thermodynamische Kontrolle der Enantioselektivität\*\*

Paul R. Carlier,\* Weldon W.-F. Lam, Nan Chi Wan und Ian D. Williams

Eine Reaktion, deren Enantioselektivität thermodynamisch kontrolliert wird, bezeichnet man als „asymmetrische Umwandlung“.<sup>[1]</sup> Vom präparativen Standpunkt sind sowohl homogene asymmetrische Umwandlungen („erster Art“) als auch Kristallisations-induzierte („zweiter Art“) attraktiv, da sie die Möglichkeit bieten, eine racemische Mischung in quantitativer Ausbeute in ein Enantiomer zu überführen. Gerade die Aldol-Reaktion scheint für die Entwicklung asymmetrischer Umwandlungen geeignet zu sein, da die Leichtigkeit von Retro-Aldol-Reaktionen gut dokumentiert ist. Trotzdem sind bis heute keine reversiblen enantioselektiven Aldol-Reaktionen bekannt.

Wir berichten hier über die erste thermodynamisch kontrollierte enantioselektive Aldol-Reaktion: Das Lithium-Ephedrinat **1**-Li vermittelt die Addition von Arylacetonitrilen **2** an Aldehyde mit bis zu 86% ee. Die  $\beta$ -Hydroxynitrile **rac-3** sind einfach über die *anti*-selektive Aldol-Reaktion von Arylacetonitrilen<sup>[2]</sup> zugänglich; sie sind nützliche Vorstufen für  $\gamma$ -Aminoalkohole wie **4b**, die den neuronalen Reuptake inhibieren.<sup>[3]</sup> Der Einsatz von Nitrilen in enantioselektiven Aldol-Reaktionen ist gegenwärtig auf Acetonitril<sup>[4]</sup> und 2-Cyanpropionate<sup>[5]</sup> beschränkt. Wir untersuchten eine Reihe von nichtbasischen sowie ein- und zweibasischen chiralen Chelatliganden für die enantioselektive Synthese der  $\beta$ -Hydroxynitrile **3**. Die besten Ergebnisse wurden mit 1.2 Äquiv. **1**-Li (durch Reaktion von *n*BuLi mit (1*R*,2*S*)-(-)-Ephedrin **1**-H in situ gebildet) in einer 0.05 M Lösung des Nitrils in Dimethoxymethan (DMM) erzielt, wie in Schema 1



Schema 1. Durch **1**-Li vermittelte Aldol-Reaktion von **2a** und **2b** mit Pivalaldehyd.

am Beispiel der Reaktion von **2a** und **2b** mit Pivalaldehyd gezeigt. In beiden Fällen wurden die (2*S*,3*S*)-(-)-Alkohole **3a** bzw. **3b** als reine *anti*-Verbindungen gebildet; die Enantio-

[\*] Prof. Dr. P. R. Carlier, W. W.-F. Lam, Dr. N. C. Wan,  
Prof. Dr. I. D. Williams<sup>[+]</sup>

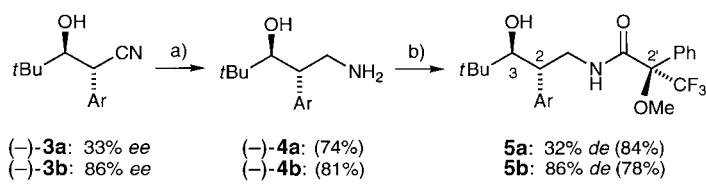
Department of Chemistry  
Hong Kong University of Science and Technology  
Clear Water Bay, Kowloon, Hong Kong (China)  
Fax: (+852) 2358-1594  
E-mail: chpaul@ust.hk

[+] Kristallstrukturanalyse

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Research Grants Council of Hong Kong (HKUST 588/95P) unterstützt.

merenüberschüsse waren niedrig (40% bei **3a**) bis mäßig (77% bei **3b**).

Die absoluten Konfigurationen wurden folgendermaßen bestimmt: Die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls des (1*S*)-(+)10-Camphersulfonsäure-Salzes von (+)-*ent*-**4b**<sup>[6]</sup> (bei der Enantiomerentrennung von *rac*-**4b** erhalten, Kristalle aus Ethanol/Wasser) ergab die (2*R*,3*R*)-Konfiguration von (+)-*ent*-**4b**. Die Reduktion von (-)-**3b** lieferte (-)-**4b**; (-)-**3b** ist also (2*S*,3*S*)-konfiguriert (Schema 2). Durch die



Schema 2. a) LiAlH<sub>4</sub>/AlCl<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O; währ. NaOH. b) 1.1 Äquiv. (+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylessigsäurechlorid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, währ. NaOH.

Umwandlung von (-)-**3b** (86% ee) in das entsprechende (*R*)-Mosher-Amid **5b** ließ sich bestätigen, daß die Reduktion von **3b** stereoselektiv verlief.<sup>[7]</sup> (-)-**3a** wurde die (2*S*,3*S*)-Konfiguration zugewiesen auf der Grundlage seiner Linksdrehung und der Ähnlichkeit der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des Haupt-Mosher-Amids **5a** und (2*S*,3*S*,2'*R*)-**5b**.

$\beta$ -Aminoalkoxide sind schon zuvor als chirale Induktoren bei 1,2-Additionen<sup>[8]</sup> und Aldol-Reaktionen<sup>[4, 9]</sup> eingesetzt worden. Die Reaktionsdauer von 24 h bei -78 °C für unsere Experimente ist allerdings ungewöhnlich; sie wurde gewählt, weil die anfänglichen Enantioselektivitäten nahe Null liegen. Der Einfluß der Reaktionszeit auf den Enantiomerenüberschuß bei verschiedenen Reaktionen von **2a** mit Pivalaldehyd (0.025 M<sup>[10]</sup>) ist in Tabelle 1 dargestellt. Man erkennt, daß die

Tabelle 1. Auswirkung der Reaktionszeit auf Ausbeute und Enantiomerenüberschuß bei der Bildung von **3a** ( $[2a]_0 = 0.025$  M).<sup>[a]</sup>

t [h]	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	ee [%] <sup>[c]</sup>
1	73	7
2	81	16
6	67	29
12	83	33
24	79	36
48	72	32

[a] Die Werte wurden aus sechs verschiedenen Reaktionen ermittelt.

[b] Ausbeute an **3a** nach Chromatographie (reines *anti*-Produkt gemäß <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie). [c] Durch HPLC (Daicel Chiralcel OD) ermittelt.

Ausbeute bereits nach 1 h ihr Maximum erreicht hat, während der Enantiomerenüberschuß bis zu einem Maximalwert von 34% nach 12 h (Kurve A, Abb. 1) steigt. Schlosser et al. stellten eine ähnliche Abhängigkeit des Enantiomerenüberschusses von der Reaktionszeit bei der Carboxylierung von Spartein-komplexiertem Lithium-*N*-BOC-*N*-Methylbenzylamin fest (BOC = *tert*-Butoxycarbonyl).<sup>[11]</sup> Als Gegenprobe führten wir eine andere Reaktion durch, bei der regelmäßig Proben entnommen und direkt analysiert wurden; die entsprechenden Daten sind in Kurve B der Abbildung 1 dargestellt. Diese beiden Versuchsreihen ergeben, daß die Enan-

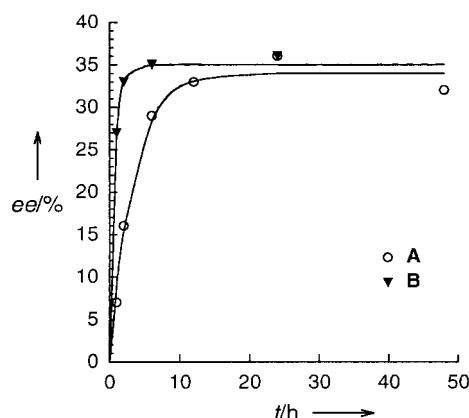
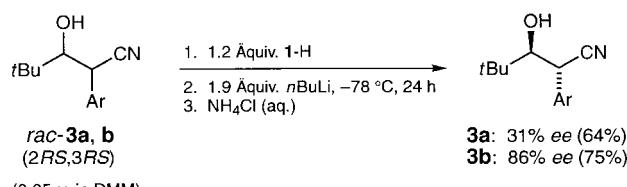


Abb. 1. Enantiomerenüberschuß von **3a** als Funktion der Reaktionszeit ( $[2\mathbf{a}]_0 = 0.025 \text{ M}$ ). Kurve A: Daten aus Tabelle 1 (getrennte Reaktionen). Kurve B: Daten von einer einzigen Reaktion.

tioselektivität thermodynamisch kontrolliert wird und die Aldol-Reaktion reversibel ist.

Wir haben zuvor gezeigt, daß die Diastereoselektivität der Reaktion von lithiiertem **2a** mit Cyclohexancarbaldehyd in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  über 30 min<sup>[2c]</sup> kinetisch kontrolliert ist. Der Wechsel zur thermodynamischen Kontrolle im vorliegenden Fall ist wahrscheinlich auf die 48mal längere Reaktionsdauer zurückzuführen, aber der Einfluß von DMM oder **1-Li** kann nicht ausgeschlossen werden. Für einen endgültigen Beweis, daß die Aldol-Reaktion von Nitrilen über einen Zeitraum von 24 h bei  $-78^\circ\text{C}$  reversibel ist, wurden deshalb die Reaktionen mit den einzelnen racemischen *anti*-Verbindungen *rac*-**3a** und *rac*-**3b** durchgeführt (Schema 3 und *Experimentelles*). Über-



Schema 3. **1-Li** vermittelte Deracemisierung von *rac*-**3a** und *rac*-**3b**.

raschenderweise war bei Vorliegen eines geringen Überschusses an *n*BuLi keine „Deracemisierung“<sup>[12]</sup> festzustellen. Reaktionen, die mit nur 1.9 Äquiv. der Base durchgeführt wurden, waren aber erfolgreich: **3a** und **3b** wurden mit 31 % bzw. 86 % ee zurückgewonnen, ähnliche Werte, wie sie bei den entsprechenden Aldol-Reaktionen erhalten wurden (Schema 1). Der Nachweis geringer Mengen der Ausgangsnitrile **2a** und **2b** (3–8 %) im Rohprodukt liefert einen weiteren Hinweis auf das Vorliegen eines Retro-Aldol-Reaktionsweges. Daß während der Reaktion kein Niederschlag ausfiel, läßt darauf schließen, daß **3a** und **3b** als Produkte einer asymmetrischen Umwandlung der ersten Art gebildet werden.

Die Formulierung eines Mechanismus der asymmetrischen Induktion scheint nun möglich: Es ist bekannt, daß Lithiumalkoxide, auch **1-Li**,<sup>[13]</sup> in Ethern aggregiert vorliegen. Wir schlagen vor, daß die Lithiumalkoxide von **3** und *ent*-**3** gemischte Aggregate mit **1-Li** bilden. Diese gemischten Aggregate sind diastereomer und unterscheiden sich in ihrer

Energie. Die Retro-Aldol-Reaktion stellt die Gleichgewichtskonzentrationen der Diastereomere ein, aus denen nach Abbruch der Reaktion enantiomerenangereichertes **3** erhalten wird.

Nichtkovalent gebundene Auxiliare sind bei einer Vielzahl von Kristallisierungs-induzierten asymmetrischen Umwandlungen mit Erfolg eingesetzt worden.<sup>[1, 14]</sup> In homogenen asymmetrischen Umwandlungen konnten nichtkovalent gebundene Auxiliare dagegen nur selten effektiv eingesetzt werden. Die Arbeitsgruppen um Pirkle,<sup>[15]</sup> Hoppe<sup>[14]</sup> und Hoffmann<sup>[16]</sup> haben bei Reaktionen, bei denen die Deracemisierung an nur einem stereogenen Zentrum stattfindet, asymmetrische Induktionen bis zu 80 % ee erreicht. Durch die Verwendung eines „limitierenden“ Reagens beim Abbrechen einer homogenen asymmetrischen Umwandlung einer Organolithiumverbindung<sup>[17]</sup> haben Beak et al. bis zu 98 % ee (bei 10 % Umsatz) erhalten. Wir haben hier einen hohen ee-Wert (86 %) erzielt, wobei aber die Deracemisierung an zwei stereogenen Zentren stattfand.

### Experimentelles

Deracemisierung von *rac*-**3b**: Ein getrockneter 50-mL-Kolben wurde mit *rac*-**3b**<sup>[2a]</sup> (126.5 mg, 0.5 mmol) und **1-H** (100 mg, 0.6 mmol) gefüllt und mit N<sub>2</sub> gespült. Nach Zugabe von 10 mL DMM (von Na/Benzophenon frisch abdestilliert) wurde die Lösung auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. *n*BuLi (2.31 M in Hexan, 0.4 mL, 0.92 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion nach 24 h bei  $-78^\circ\text{C}$  durch die Zugabe von ges. wäbr. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (1 mL) abgebrochen. Durch übliche Aufarbeitung und Säulenchromatographie (EtOAc/Hexan 15/85) wurden 94.3 mg (2S,3S)-**3b** erhalten (75%). Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen von *rac*-**3b**<sup>[2b]</sup> überein. Eine HPLC-Analyse ergab 86 % ee (Daicel Chiralcel OD, EtOH/Hexan 5/95, 1 mL min<sup>-1</sup>; t<sub>ret</sub> = 13.0 (2S,3S), 16.6 min (2R,3R)). Umkristallisieren (Toluol/Hexan) lieferte 48 mg **3b** (34 %) mit 95 % ee; [α]<sub>D</sub> =  $-74.0^\circ$  (21 °C, c = 1.01 in CHCl<sub>3</sub>).

Eingegangen am 30. März 1998 [Z 11652]

**Stichwörter:** Aldol-Reaktionen • Asymmetrische Synthesen • Lithium • Nitrile • Retro-Reaktionen

- [1] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander in *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 364–374, 1192–1193.
- [2] a) P. R. Carlier, K. M. Lo, M. M.-C. Lo, P. C.-K. Lo, C. W.-S. Lo, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6316–6321; b) P. R. Carlier, K.-M. Lo, M. M.-C. Lo, I. D. Williams, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7511–7517; c) P. R. Carlier, K.-M. Lo, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4053–4055.
- [3] P. R. Carlier, M. M.-C. Lo, P. C.-K. Lo, E. Richelson, M. Tatsumi, I. J. Reynolds, T. A. Sharma, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 487–492.
- [4] K. Soai, Y. Hirose, S. Sakata, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 677–680.
- [5] R. Kuwano, H. Miyazaki, Y. Ito, *Chem. Commun.* **1998**, 71–72.
- [6] Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101395“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [7] Die Diastereomerenreinheit der (*R*)-Mosher-Amide **5a** und **5b** wurde <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) bestimmt. Am besten aufgelöst waren die NH-Signale (*t*, *J* = 5.8 Hz): **5a**: δ = 6.98 (Haupt), 6.79 (Neben, aus *ent*-**4a**); **5b**: δ = 7.01 (Haupt), 6.81 (Neben, aus *ent*-**4b**). Die aus enantiomerenreinem **4b** und *ent*-**4b** erhaltenen (*R*)-Mosher-Amide wiesen einzelne NH-Signale bei δ = 7.01 bzw. 6.81 auf; die <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Bestimmung des Diastereomeren-

- überschusses wird also nicht durch das Vorliegen von Amid-Rotamen verfälscht.
- [8] A. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, J. F. Remenar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2028–2038.
- [9] a) J. Mulzer, P. De Lasalle, A. Chucholowski, U. Blaschek, G. Brüntrup, I. Jibril, G. Huttner, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2211–2218; b) E. Juaristi, A. K. Beck, J. Hansen, T. Matt, T. Mukhopadhyay, M. Simson, D. Seebach, *Synthesis* **1993**, 1271–1289.
- [10] Die nachfolgende Optimierung der Reaktionsbedingungen ergab, daß die höchste Enantiomerenreinheit bei einer Nitrilkonzentration von 0.05 M erzielt wird (Schema 1).
- [11] M. Schlosser, D. Limat, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12342–12343.
- [12] Gelegentlich wird der Ausdruck „Deracemisierung“ in Verbindung mit der kinetisch kontrollierten Protonierung eines achiralen Enolats verwendet. Wir bezeichnen damit die thermodynamisch kontrollierte Umwandlung einer racemischen in eine enantiomerenangereicherte Mischung.
- [13] M. A. Nichols, A. T. McPhail, E. M. Arnett, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6222–6233.
- [14] D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376–2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282–2316.
- [15] W. H. Pirkle, D. S. Reno, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7189–7190.
- [16] R. W. Hoffmann, W. Klute, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 694–700.
- [17] Bei vollständigem Umsatz wird ein geringerer Enantiomerenüberschuß (84 % ee) erzielt, was das wirkliche Verhältnis (92:8) der diastereomeren Spartein-Komplexe widerspiegelt: S. Thayumanavan, A. Basu, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8209–8216.

## Hydrierung von weißem Phosphor zu Phosphan mit Rhodium- und Iridiumtrihydriden\*\*

Maurizio Peruzzini,\* José Antonio Ramirez und Francesco Vizza\*

*In memoriam Ya. A. Dorfman*

Umsetzungen von weißem Phosphor mit Übergangsmetallfragmenten führen zu Komplexen, die eine große Vielfalt von  $P_x$ -Liganden ( $1 \leq x \leq 12$ ) enthalten. Solche Komplexe wurden in den letzten 20 Jahren eingehend untersucht.<sup>[1]</sup> Außerdem gibt es Beispiele für die Funktionalisierung von  $P_4$  und dessen Fragmentierung mit Übergangsmetallen.<sup>[2]</sup> Die thermische Umsetzung von weißem Phosphor und  $[Cp_2MoH_2]$  in Toluol<sup>[3]</sup> ist bisher das einzige Beispiel für Reaktionen von weißem Phosphor mit Übergangsmetallhydriden. Da bei diesen Re-

[\*] Dr. M. Peruzzini, Dr. F. Vizza

Istituto per lo Studio della Stereochemica ed Energetica dei Composti di Coordinazione, ISSECC, CNR  
Via Jacopo Nardi, I-50132 Florenz (Italien)  
Fax: (+390) 55-247836  
E-mail: peruz@cacao.issecc.fi.cnr.it  
vizza@cacao.issecc.fi.cnr.it

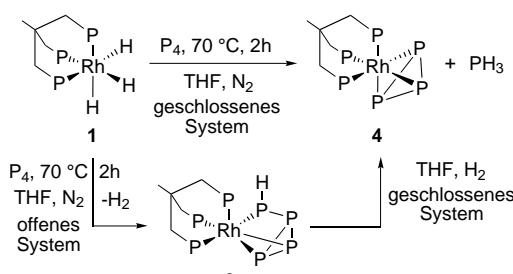
Dr. J. A. Ramirez  
Departament de Química Inorgànica  
Facultad de Químicas, Dr. Moliner, 50  
Universitat de València, E-46100 Burjassot (Spanien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Europäischen Kommission (INCO-Copernicus-Projekt ERB IC15 CT960746) gefördert. Wir danken Dr. Pierluigi Barbaro (ISSECC-CNR) für die Durchführung der  $^1H$ - $^{31}P$ -2D-HMQC-NMR-Experimente mit **3**, sowie Dr. Claudio Bianchini und Dr. Carlo Mealli (ISSECC-CNR) für hilfreiche Anregungen.

aktionen ungewöhnliche Phosphorwasserstoff-Verbindungen entstehen können,<sup>[4]</sup> entschieden wir uns zur Untersuchung der Reaktivität von weißem Phosphor in Gegenwart der Übergangsmetallhydride  $[(\text{triphos})\text{MH}_3]$  ( $\text{M} = \text{Rh}$  (**1**),<sup>[5a]</sup> Ir (**2**);<sup>[5b]</sup> triphos = 1,1,1-Tris(diphenylphosphanyl)methyl)ethan).

Im Einklang mit der bekannten Fähigkeit von **1** und **2**, einige organische Substrate zu hydrieren,<sup>[6]</sup> konnten wir zeigen, daß diese Verbindungen ein P-Atom in  $P_4$  stöchiometrisch zu Phosphan  $\text{PH}_3$  hydrieren. Wir schlagen hier einen Mechanismus vor, der über die Bildung der Zwischenstufen  $[(\text{triphos})\text{MH}(\eta^1:\eta^1-\text{P}_4)]$  und  $[(\text{triphos})\text{M}(\eta^1:\eta^2-\text{HP}_4)]$  verläuft.

Weißer Phosphor reagiert in Tetrahydrofuran (THF) bei ca. 70 °C unter Stickstoff mit dem Rhodiumtrihydrid  $[(\text{triphos})\text{RhH}_3]$  **1** unter Bildung einer orangefarbenen Lösung. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurden gelbe Mikrokristalle des neuen Komplexes  $[(\text{triphos})\text{Rh}(\eta^1:\eta^2-\text{HP}_4)]$  **3** erhalten (Schema 1). Wurde das gleiche Experiment in einem geschlossenen System in Gegenwart von Wasserstoff ( $p(\text{H}_2) \geq 1$  atm) durchgeführt, wurde der bekannte *cyclo*-Triphosphorkomplex  $[(\text{triphos})\text{Rh}(\eta^3-\text{P}_3)]$ <sup>[7]</sup> **4** in hoher Ausbeute erhalten.



Schema 1. Umsetzung von weißem Phosphor mit  $[(\text{triphos})\text{RhH}_3]$ .

Durch Mehrkern- und mehrdimensionale NMR-Spektroskopie wurde eindeutig gezeigt, daß **3** das Wasserstofftetraphosphid-Ion  $\text{HP}_4^-$  in neuartiger Weise als einen  $\eta^3$ -Sechs-elektronenligand enthält. Die entscheidenden Hinweise liefern das  $^{31}\text{P}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum mit seinem temperaturunabhängigen, achtkernigen ABCDEFGX-Spinsystem und das  $^{31}\text{P}^31\text{P}$ -2D-COSY-NMR-Spektrum, das die Analyse des Netzwerks der verschiedenen P-P-Verknüpfungen ermöglichte. Das Vorliegen einer Monohydrophosphidogruppe konnte sicher durch die Kombination von  $^{31}\text{P}$ -DEPT- (DEPT-90 und DEPT-135) und heteronuklearen  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$ -HMQC-NMR-Experimenten gestützt werden. Insbesondere das 2D-NMR-Experiment deutet auf eine starke Korrelation über eine Bindung zwischen dem  $\text{P}_D$ -Signal ( $\delta = -280.22$ ) und dem Dublett von Multipletts bei  $\delta = 0.01$  im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum. Die  $^1J(\text{H}, \text{P})$ -Kopplungskonstante von etwa 120 Hz korreliert gut mit den von Baudler und Mitarbeitern angegebenen Werten für die extrem reaktiven Alkalimetallsalze des  $\text{HP}_4^-$ -Ions.<sup>[8]</sup>

