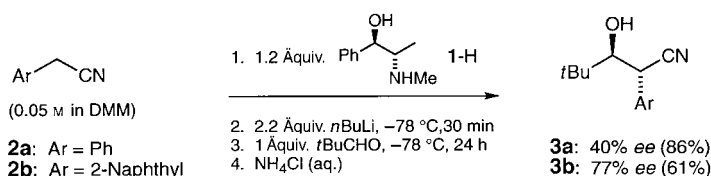


Lithiumephedrinat-vermittelte Aldol-Reaktion von Arylacetonitrilen: thermodynamische Kontrolle der Enantioselektivität**

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“.^[1] 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 quantitativ 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 β -Hydroxynitrile *rac*-**3** sind einfach über die *anti*-selektive Aldol-Reaktion von Arylacetonitrilen^[2] zugänglich; sie sind nützliche Vorstufen für γ -Aminoalkohole wie **4b**, die den neuronalen Reuptake inhibieren.^[3] Der Einsatz von Nitrilen in enantioselektiven Aldol-Reaktionen ist gegenwärtig auf Acetonitril^[4] und 2-Cyanpropionate^[5] beschränkt. Wir untersuchten eine Reihe von nichtbasischen sowie ein- und zweibasigen chiralen Chelatliganden für die enantioselektive Synthese der β -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

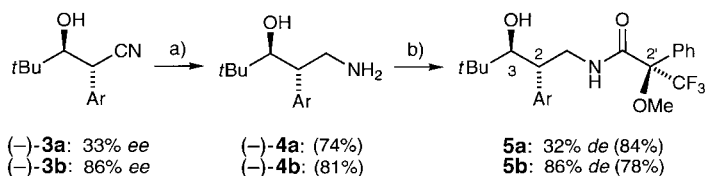


Schema 1. Durch **1**-Li vermittelte Aldol-Reaktion von **2a** und **2b** mit Pivalaldehyd.

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-

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**^[6] (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) LiAlH₄/AlCl₃, Et₂O; wäbr. NaOH. b) 1.1 Äquiv. (+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylisocyanat, CH₂Cl₂, wäbr. NaOH.

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

β -Aminoalkoxide sind schon zuvor als chirale Induktoren bei 1,2-Additionen^[8] und Aldol-Reaktionen^[4,9] 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^[10]) 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).^[a]

<i>t</i> [h]	Ausb. [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
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 ¹H-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).^[11] 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-

[*] Prof. Dr. P. R. Carlier, W. W.-F. Lam, Dr. N. C. Wan, Prof. Dr. I. D. Williams^[+]
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.

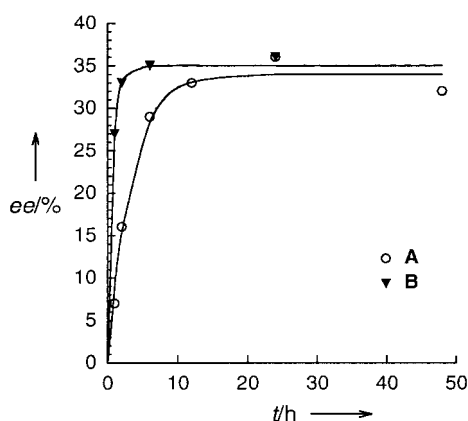
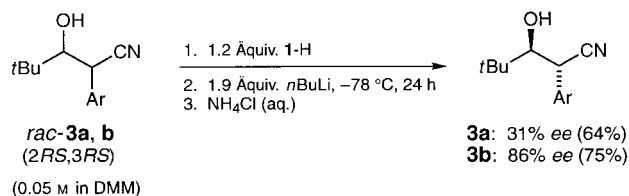


Abb. 1. Enantiomerenüberschuß von **3a** als Funktion der Reaktionszeit ($[2a]_0 = 0.025\text{ M}$). Kurve A: Daten aus Tabelle 1 (getrennte Reaktionen). Kurve B: Daten von einer einzigen Reaktion.

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°C über 30 min^[2c] 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°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“^[12] 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**,^[13] 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 Kristallisations-induzierten asymmetrischen Umwandlungen mit Erfolg eingesetzt worden.^[1, 14] In homogenen asymmetrischen Umwandlungen konnten nichtkovalent gebundene Auxiliare dagegen nur selten effektiv eingesetzt werden. Die Arbeitsgruppen um Pirkle,^[15] Hoppe^[14] und Hoffmann^[16] 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^[17] 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*^[2a] (126.5 mg, 0.5 mmol) und **1-H** (100 mg, 0.6 mmol) befüllt und mit N_2 gespült. Nach Zugabe von 10 mL DMM (von Na/Benzophenon frisch abdestilliert) wurde die Lösung auf -78°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°C durch die Zugabe von ges. wäßr. NH_4Cl -Lösung (1 mL) abgebrochen. Durch übliche Aufarbeitung und Säulenchromatographie (EtOAc/Hexan 15/85) wurden 94.3 mg (2*S*,3*S*)-**3b** erhalten (75 %). Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen von *rac-3b*^[2b] überein. Eine HPLC-Analyse ergab 86 % ee (Daicel Chiralcel OD, EtOH/Hexan 5/95, 1 mL min⁻¹; $t_{\text{ret}} = 13.0$ (2*S*,3*S*), 16.6 min (2*R*,3*R*)). Umkristallisieren (Toluol/Hexan) lieferte 48 mg **3b** (34 %) mit 95 % ee; $[\alpha]_{\text{D}} = -74.0^\circ$ (21°C , $c = 1.01$ in CHCl_3).

Eingegangen am 30. März 1998 [Z11652]

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 Strukturaktoren) 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 ¹H-NMR-spektroskopisch (300 MHz, CDCl_3) bestimmt. Am besten aufgelöst waren die NH-Signale (t , $J = 5.8\text{ Hz}$): **5a**: $\delta = 6.98$ (Haupt), 6.79 (Neben, aus *ent-4a*); **5b**: $\delta = 7.01$ (Haupt), 6.81 (Neben, aus *ent-4b*). Die aus enantiomerenreinem **4b** und *ent-4b* erhaltenen (*R*)-Mosher-Amide wiesen einzelne NH-Signale bei $\delta = 7.01$ bzw. 6.81 auf; die ¹H-NMR-spektroskopische Bestimmung des Diastereomeren-

überschusses wird also nicht durch das Vorliegen von Amid-Rotameren 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*

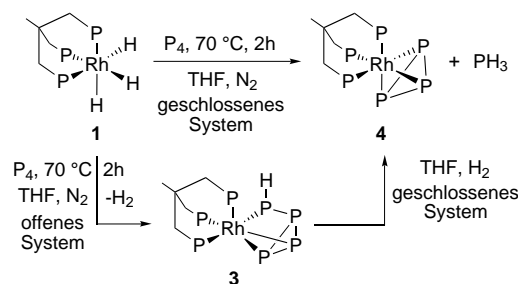
In memoriam Ya. A. Dorfman

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.^[1] Außerdem gibt es Beispiele für die Funktionalisierung von P_4 und dessen Fragmentierung mit Übergangsmetallen.^[2] Die thermische Umsetzung von weißem Phosphor und $[Cp_2MoH_2]$ in Toluol^[3] ist bisher das einzige Beispiel für Reaktionen von weißem Phosphor mit Übergangsmetallhydriden. Da bei diesen Re-

aktionen ungewöhnliche Phosphorwasserstoff-Verbindungen entstehen können,^[4] entschieden wir uns zur Untersuchung der Reaktivität von weißem Phosphor in Gegenwart der Übergangsmetallhydride $[(\text{triphos})MH_3]$ ($M = \text{Rh}$ (**1**),^[5a] Ir (**2**);^[5b] triphos = 1,1,1-Tris(diphenylphosphanyl)methyl)ethan).

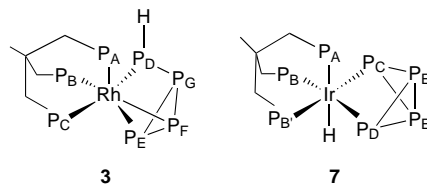
Im Einklang mit der bekannten Fähigkeit von **1** und **2**, einige organische Substrate zu hydrieren,^[6] konnten wir zeigen, daß diese Verbindungen ein P-Atom in P_4 stöchiometrisch zu Phosphan PH_3 hydrieren. Wir schlagen hier einen Mechanismus vor, der über die Bildung der Zwischenstufen $[(\text{triphos})MH(\eta^1\text{-}P_4)]$ und $[(\text{triphos})M(\eta^1\text{-}\eta^2\text{-}HP_4)]$ verläuft.

Weißer Phosphor reagiert in Tetrahydrofuran (THF) bei ca. 70 °C unter Stickstoff mit dem Rhodiumtrihydrid $[(\text{triphos})RhH_3]$ **1** unter Bildung einer orangefarbenen Lösung. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurden gelbe Mikrokristalle des neuen Komplexes $[(\text{triphos})Rh(\eta^1\text{-}\eta^2\text{-}HP_4)]$ **3** erhalten (Schema 1). Wurde das gleiche Experiment in einem geschlossenen System in Gegenwart von Wasserstoff ($p(H_2) \geq 1 \text{ atm}$) durchgeführt, wurde der bekannte *cyclo*-Triphosphorkomplex $[(\text{triphos})Rh(\eta^3\text{-}P_3)]$ **4** in hoher Ausbeute erhalten.



Schema 1. Umsetzung von weißem Phosphor mit $[(\text{triphos})RhH_3]$.

Durch Mehrkern- und mehrdimensionale NMR-Spektroskopie wurde eindeutig gezeigt, daß **3** das Wasserstofftetraphosphid-Ion HP_4^- in neuartiger Weise als einen η^3 -Sechselektronenligand enthält. Die entscheidenden Hinweise lieferten das $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-Spektrum mit seinem temperaturunabhängigen, achternigen ABCDEFGX-Spinsystem und das $^{31}P, ^{31}P$ -2D-COSY-NMR-Spektrum, das die Analyse des Netzes der verschiedenen P-P-Verknüpfungen ermöglichte. Das Vorliegen einer Monohydrophosphidgruppe konnte sicher durch die Kombination von ^{31}P -DEPT- (DEPT-90 und DEPT-135) und heteronuclearen $^1H, ^{31}P$ -HMQC-NMR-Experimenten gestützt werden. Insbesondere das 2D-NMR-Experiment deutet auf eine starke Korrelation über eine Bindung zwischen dem P_D -Signal ($\delta = -280.22$) und dem Dublett von Multipletts bei $\delta = 0.01$ im 1H -NMR-Spektrum. Die $^1J(H,P)$ -Kopplungskonstante von etwa 120 Hz korreliert gut mit den von Baudler und Mitarbeitern angegebenen Werten für die extrem reaktiven Alkalimetallsalze des HP_4^- -Ions.^[8]



[*] Dr. M. Peruzzini, Dr. F. Vizza
Istituto per lo Studio della Stereochimica ed Energetica dei Composti di Coordinazione, ISSECC, CNR
Via Jacopo Nardi, I-50132 Florenz (Italien)
Fax: (+390)55-2478366
E-mail: peruz@cacao.issecc.fi.cnr.it
vizza@cacao.issecc.fi.cnr.it

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

[**] Diese Arbeit wurde von der Europäischen Kommission (INCO-Copernicus-Projekt ERBIC15CT960746) 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.