

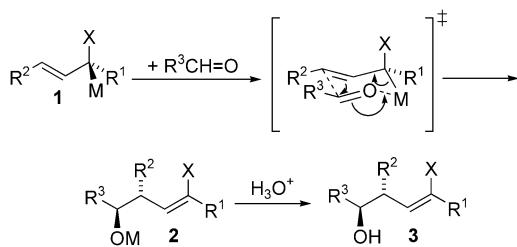
Asymmetrische Synthese

Hoch enantiomerenangereicherte Keton-Homoenolat-Reagentien durch (–)-Spartein-vermittelte γ -Deprotonierung von achiralen 1-Alkenylcarbamaten^{**}

Michael Seppi, Rainer Kalkofen, Jens Reupohl,
Roland Fröhlich und Dieter Hoppe*

Professor Manfred T. Reetz
zum 60. Geburtstag gewidmet

Enantiomerenangereicherte 1-heterosubstituierte 2-Alkenyl-metall-Verbindungen **1** (z.B. M = Li, Ti(O*i*Pr)₃, Ti(NEt₂)₃) haben sich als wertvolle Homoenolat-Reagentien erwiesen.^[1] Mit Aldehyden und Ketonen reagieren sie unter praktisch vollständiger 1,3-Chiralitätsübertragung zu optisch aktiven Homoaldol-Addukten **2**^[2] (Schema 1).^[3] Als Substituent X



Schema 1. Addition von Aldehyden an Homoenolat-Reagentien.

fungiert in den besten Homoenolat-Reagentien **1** eine komplexierungsreudige *N,N*-Dialkylcarbamoyloxy-^[2a-d] oder *tert*-Butoxycarbonylamino-Gruppe,^[2e] die die kinetische Acidität des Allylderivates bei der Deprotonierung erhöht und das Gegenion in **1** in der α -Stellung fixiert.

Das erste bekannte, unterhalb von -70°C konfigurationsstabile Allyllithium-Derivat wurde durch Deprotonierung eines enantiomerenangereichten sekundären Allylcarbamates mit *n*-Butyllithium/*N,N,N',N'*-Tetramethylthylethyleniamin (TMEDA) erzeugt.^[4] Wir berichteten auch über die Gewinnung von Lithiumverbindungen **1** unter kinetischer Racematspaltung durch Deprotonierung mit *n*-Butyllithium/(–)-Spartein.^[5,6] Die Lithium-Derivate **1** ($R^1 = \text{H}$), die sich von primären Vorstufen ableiten, wurden durch enantiotopos-differenzierende Deprotonierung erhalten, sie weisen aber nur in Ausnahmefällen eine ausreichende Konfigura-

tionsstabilität auf.^[2b,7] Alternativ wurden mit dem Rest X chirale Auxiliare eingebracht.^[8]

Wir beschreiben im Folgenden einen überraschenden, sehr einfachen und effizienten Zugang zu 1-Arylketon-Homoenolat-Reagentien durch enantiotopos-differenzierende γ -Deprotonierung^[9] der 1-Aryl-1-alkenyl-*N,N*-diisopropylcarbamate mit *n*-Butyllithium/(–)-Spartein. Beim Versuch der asymmetrischen Carbolithiierung des Enolcarbamates **4a** (*Z/E* = 92:8)^[10,11] und Abfangen der lithiierten Zwischenstufe **6a** mit Aceton isolierten wir das Homoaldol-Addukt **8aa** in 69% Ausbeute mit 97% ee (Schema 2). Wie aus den nachfolgenden Experimenten hervorgeht, hat **8aa** die *R*-Konfiguration, und (*S*)-**6a** fungiert als das enantiomerenangereicherte Homoenolat-Reagens. Offenbar entsteht (*S*)-**6a** aus **4a** unter dem Einfluss der chiralen Base über den ternären Komplex **5a** durch Abstraktion des *pro-R*-Protons an C-3 im neungliedrigen cyclischen Übergangszustand; während des Deprotonierungsschritts wandert das Lithium-Kation suprafacial am π -System in die 1-Position und führt zum Fünfringchelat (*S*)-**6a**. Nur im Isomer (*Z*)-**4a** sind die notwendigen Voraussetzungen für eine intramolekulare Deprotonierung gegeben – (*E*)-**4a** bleibt unverändert zurück. Analog verhalten sich die Carbamate **4b-d**; als ausschließlich mit der γ -Position reagierende Elektrophile **7** wurden neben den Dialkylketonen **7a,b** auch Triphenylzinnchlorid (**7c**), die Carbonsäurechloride **7d,e**, die Arencarbaldehyde **7h,i** und das Alkanal **7l** eingesetzt (Tabelle 1). Die Umsetzung von **4a** mit Triphenylzinnchlorid (**7c**) sowie mit *p*-Brombenzaldehyd (**7h**) (nach Oxidation von *ent*-**8ah**) ergab die kristallinen Produkte *ent*-**8ac** bzw. *ent*-**8af** mit > 90% ee; diese erwiesen sich gemäß der Kristallstrukturanalysen^[12] unter anomaler Röntgendiffusion als *S*-konfiguriert (Abbildung 1).

Da alle der bisher untersuchten Stannylierungen von Allyl-^[13] und Benzyllithium-Derivaten^[14] antarafacial, d.h. als *anti-S_{E'}*-Prozess bzw. unter Stereoinversion verlaufen, ist der carbanionischen Zwischenstufe **6a** die *1S*-Konfiguration zuzuweisen. Aus den Experimenten (Schema 3) folgt aber auch, dass *p*-Brombenzaldehyd eine *anti-S_{E'}*-Addition eingegangen ist. Der ungewöhnliche Befund wurde wie folgt abgesichert: In **6a** wurde das Lithium mit Chlorotris(diethylamino)titan^[15] zu *ent*-**9a** ausgetauscht (Inversion) und dann an den Aldehyd **7h** addiert (*syn*-Addition^[2]). Nach der Oxidation der sekundären epimeren Alkohole *ent*-**8ah** wurde das Keton *ent*-**8af** enthalten, das identisch ist mit der Probe, die über die Lithium-Variante gewonnen worden war. Dies bedeutet, dass auch die Lithium-Variante einen antarafacialen Reaktionsschritt – die Addition – einschließt.^[16] Im Unterschied dazu liefern in einer ähnlichen Versuchsserie **6a** und Aceton (**7a**) (Schema 4) entgegengesetzte Enantiomere, (*S*)-*ent*-**8aa** (Weg B) bzw. (*R*)-**8aa** (Weg A), d.h., die Lithiumzwischenstufe **6a** addiert Dialkylketone im *syn-S_{E'}*-Prozess. Auch die Acylierung mit Chlorameisensäuremethylester (**7e**) verläuft überwiegend als *syn-S_{E'}*-Prozess, wie durch die Überführung des Addukts (–)-**8ae** in (+)-**8aa** bewiesen wurde.

2,2-Dimethylpropanal (**7l**) und 2,2-Dimethylpropanoylchlorid (**7d**) addieren ebenfalls in einer *syn-S_{E'}*-Reaktion an die Lithiumverbindung **6a**, was durch ein ähnliches

[*] Dr. M. Seppi, Dipl.-Chem. R. Kalkofen, J. Reupohl, Dr. R. Fröhlich, Prof. Dr. D. Hoppe
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-36531
E-mail: dhoppe@uni-muenster.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB424) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

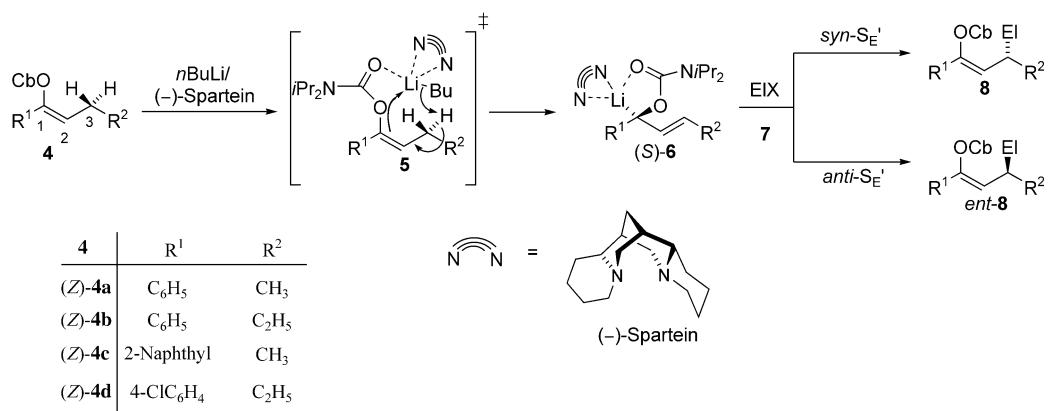
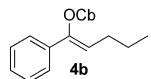
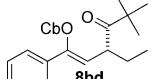
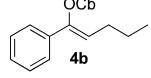
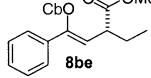
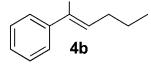
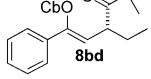
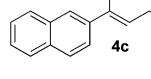
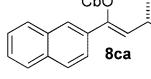
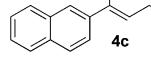
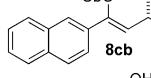
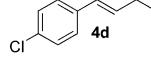
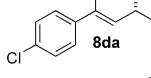
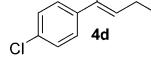
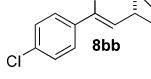


Tabelle 1: Reaktion der Lithiumspezies **6** mit unterschiedlichen Elektrophilen.

Eintrag	Ausgangsverbindungen	Produkt	Ausbeute [%]	ee [%] ^[a]	$[\alpha]_D^{20[a]}$	
1				69	97	+87
2 ^[b]				80	92	-83
3				57	93	+49
4				78	94	+54
5				81	77	-91
6				78	78	-52
7 ^[c,d]				49	>90	+64
8 ^[c,d]				70	86	+85
9 ^[c,d]				73	86	-105
10				74	>95	+84
11				75	>90	+51

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Eintrag	Ausgangsverbindungen	Produkt	Ausbeute [%]	ee [%] ^[a]	$[\alpha]_D^{20[a]}$
12	 		83	>95	-120
13	 		76	92	-64
14 ^[c,d]	 		72	>95	-129
15	 		77	88	+84
16	 		58	>95	+63
17	 		50	>95	+81
18	 		58	>95	+57

[a] $c=0.5\text{--}1.28$, CHCl_3 . [b] Die Lithiumspezies **6a** wurde mit 3 Äquivalenten $[\text{CITi}(\text{NEt}_2)_3]$ umgesetzt (Schema 5). [c] Diastereomerenmischung der Homoaldol-Addukte (ca. 1:1). [d] Oxidation des Rohprodukts mit Pyridiniumdichromat (PDC).

Experiment wie das in Schema 3 dargestellte abgesichert wurde. Die hier beschriebenen aliphatischen Ketone, Aldehyde und Säurechloride reagieren mit den Lithium-Spartein-Komplexen in suprafacialer Weise.^[17] Offenbar bewirkt das

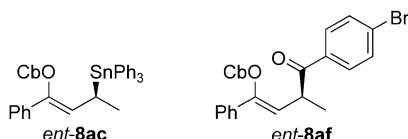
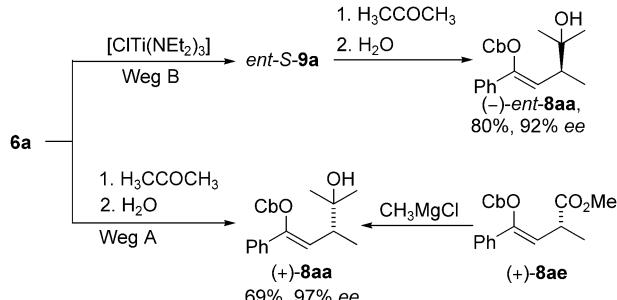
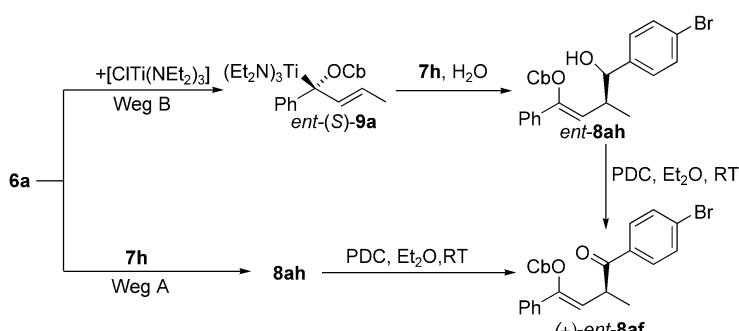


Abbildung 1. Kristalline γ -Produkte **ent-8ac** und **ent-8af**.



Scheme 4. Addition von Aceton (**7a**) an (*S*)-**9a** und **6a**. Es werden Produkte mit entgegengesetzter Konfiguration erhalten.

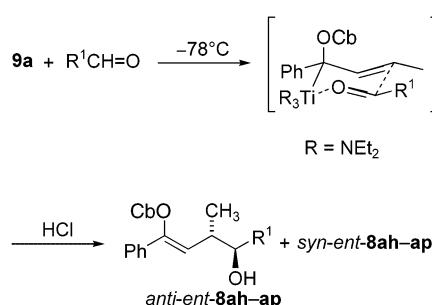


Scheme 3. Addition von *p*-Brombenzaldehyd (**7h**) an (*S*)-**9a** und **6a**. Nach Oxidation mit PDC weisen die Produkte die gleiche Konfiguration auf.

Lithiumkation eine elektrophile „Hilfestellung“ beim Eintritt des Carbonyl-Elektrophils. Die aromatischen Aldehyde **7h** und **7i** unterliegen der *anti*-Addition (Tabelle 1, Eintrag 7, 8); möglicherweise begünstigt die Bildung eines $\pi\text{-}\pi^*$ -Komplexes den offenkettigen Übergangszustand der Addition.^[18,14] Hier wäre eine Annäherung der Komponente von der Seite günstiger, die nicht durch das solvatisierte Lithium-Kation besetzt ist. Die Titanverbindung (*S*)-**9a**, die generell unter Stereoinversion aus **6a** gebildet wird, addiert Aldehyde verlässlich über einen Zimmerman-Traxler-Übergangszustand^[19] und führt unter 1,3-Chiralitätsübertragung hoch

diastereoselektiv zu optisch aktiven Homoaldol-Addukten *anti*-*ent*-**8** (Schema 5, Tabelle 2). Zur Hydrolyse der 1-Arylalkenylcarbamate zu Ketonen hat sich die Behandlung mit Trimethylsilyltriflat, gefolgt von Wasser, bewährt (Schema 6).

Die (–)-Spartein-vermittelte γ -Deprotonierung von 1-Alkenylcarbamaten bildet einen effizienten und weiter ausbaufähigen Zugang zu hoch enantiomerenangereicherten

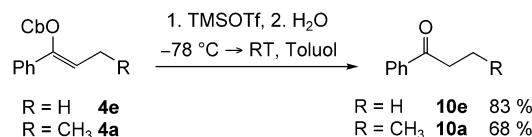


Schema 5. Reaktion der Titanspezies (*S*)-**9a** mit unterschiedlichen Aldehyden zu hoch enantiomerenangereicherten Homoaldol-Produkten. R¹: siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Diastereo- und enantioselektive Homoaldol-Reaktion mit **4a**.

Eintrag	Aldehyd	Produkt	Ausbeute [%]	d.r. ^[a]	ee [%] ^[a]	$[\alpha]_D^{20}$ ^[b]
1			66	95:5	97	-135
2			71	98:2	95	-133
3			49	97:3	93	-145
4			82	97:3	95	-148
5			75	99:1	96	-73
6			78	99:1	94	-91
7			79	99:1	93	-95
8			81	99:1	95	-100
9			77	99:1	95	-85

[a] Bestimmt durch HPLC (Säule Chira Grom-2, Laufmittel: Hexan/2-Propanol). [b] $c = 0.5\text{--}1.25$, CHCl_3 .



Schema 6. Decarbamoylierung von **4a** und **4e** mit TMSOTf.

Homoenolat-Reagentien aus achiralen Vorstufen.^[20] Sie reagieren regio- und stereospezifisch mit den bisher untersuchten Standard-Elektrophilen. Aus mechanistischer Sicht verdient die hochstereoselektive Ablösung eines von der komplexierenden Gruppe weit entfernt stehenden Protons Beachtung.

Experimentelles

Synthese der Homoaldol-Addukte *anti*-*ent*-**8ah**–**8ap**: Eine Lösung von 1.5 mmol (0.353 g) (–)-Spartein in 2 mL Toluol wurde bei –78 °C tropfenweise mit 0.89 mL einer ca. 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium (1.4 mmol) in Hexan versetzt. Nach 10 min wurde 1 mmol **4a** in 1 mL Toluol langsam zugegeben. Nach weiteren 1.5 h wurde tropfenweise

mit einer Lösung von 3 mmol $[{\text{CITi}}(\text{NEt}_2)_3]$ in 2 mL Toluol versetzt. Nach einer Transmetallierungszeit von 2 h wurden bei -78°C 3 mmol des entsprechenden Aldehyds zugegeben und weitere 2 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit 10 mL 2N Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit jeweils 25 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch über Kieselgel (Diethylether/Petrolether = 1:1). Ausbeuten und stereochemische Reinheiten siehe Tabelle 2.

Eingegangen am 29. September 2003 [Z52966]

Stichwörter: Asymmetrische Synthese · Homoaldol-Reaktionen · Lithiumreagentien · Spartein · Titan

- [1] Übersichtsartikel: a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282; b) D. Hoppe, F. Marr, M. Brüggemann, *Top. Organomet. Chem.* **2003**, *5*, 61; c) P. Beak, T. A. Johnson, D. D. Kim, S. H. Lim, *Top. Organomet. Chem.* **2003**, *5*, 134; d) H. Ahlbrecht, U. Beyer, *Synthesis* **1999**, 365.
- [2] a) T. Krämer, J.-R. Schwark, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7037; b) D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 69; c) D. Hoppe, O. Zschage, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657; d) T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5149; e) M. C. Whisler, L. V. Vaillancourt, P. Beak, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2655.
- [3] Die Richtung der Chiralitätsübertragung kehrt sich um, wenn 1 nicht aus der 1-*endo*-Konformation (wie in Schema 1 dargestellt), sondern aus der 1-*exo*-Konformation reagiert.
- [4] D. Hoppe, T. Krämer, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 160.
- [5] Dabei geht mindestens die Hälfte des racemischen Ausgangsmaterials verloren.
- [6] O. Zschage, J.-R. Schwark, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 336; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 296.
- [7] M. Özlügedik, J. Kristensen, B. Wibbeling, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 414.
- [8] a) H. Roder, G. Helmchen, E.-M. Peters, K. Peters, H.-G. von Schnerring, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 895; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 898; b) D. Heimbach, D. Hoppe, *Synlett* **2000**, 950; c) M. Reggelin, C. Zurr, *Synthesis* **2000**, 1.
- [9] Zur asymmetrischen γ -Deprotonierung von Enaminen siehe Lit. [1d] und dort zitierte Arbeiten des Autors.
- [10] J. G. Peters, M. Seppi, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Synthesis* **2002**, 381.
- [11] M. Seppi, Dissertation, Universität Münster, **2001**.
- [12] Röntgenstrukturanalyse von *ent*-**8ac**: $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Sn}$, $M=624.36$, farbloser Kristall, $0.35 \times 0.15 \times 0.10$ mm, $a=10.625(1)$, $b=14.474(1)$, $c=11.047(1)$ Å, $\beta=109.22(1)^\circ$, $V=1604.2(2)$ Å 3 , $\rho_{\text{ber.}}=1.293$ g cm $^{-3}$, $\mu=65.52$ cm $^{-1}$, empirische Absorptionskorrektur mit ψ -Scan-Daten ($0.208 \leq T \leq 0.341$), $Z=2$, monoklin, Raumgruppe $P2_1$ (No. 4), $\lambda=1.54178$ Å, $T=223$ K, $\omega/2\theta$ -Scans, 3591 Reflexe gemessen ($+h$, $+k$, $\pm l$), $(\sin\theta)/\lambda=0.62$ Å $^{-1}$, 3407 unabhängige ($R_{\text{int}}=0.025$) und 3162 beobachtete Reflexe [$I \geq 2\sigma(I)$], 3507 verfeinerte Parameter, $R=0.036$, $wR^2=0.097$, max. Restelektronendichte 0.75(-1.17) e Å $^{-3}$, Flack-Parameter -0.003(9), Wasserstoffatome berechnet und als reitende Atome verfeinert. Röntgenstrukturanalyse von *ent*-**8af**: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrNO}_3$, $M=458.38$, farbloser Kristall $0.35 \times 0.20 \times 0.20$ mm, $a=9.272(1)$, $b=12.938(1)$, $c=10.388(1)$ Å, $\beta=112.00(1)^\circ$, $V=1155.4(2)$ Å 3 , $\rho_{\text{ber.}}=1.318$ g cm $^{-3}$, $\mu=26.07$ cm $^{-1}$, empirische Absorptionskorrektur mit SORTAV ($0.462 \leq T \leq 0.624$), $Z=2$, monoklin, Raumgruppe $P2_1$ (No. 4), $\lambda=1.54178$ Å, $T=223$ K, ω - und φ -Scans, 7530 Reflexe gemessen ($\pm h$, $\pm k$, $\pm l$), $(\sin\theta)/\lambda=0.59$ Å $^{-1}$, 3077 unabhängige ($R_{\text{int}}=0.028$) und 2886 beobachtete Reflexe [$I \geq 2\sigma(I)$], 268 verfeinerte Parameter, $R=0.029$, $wR^2=0.077$, max. Restelektronendichte 0.22(-0.27) e Å $^{-3}$, Flack-Parameter -0.030(18), Wasserstoffatome berechnet und als reitende Atome verfeinert. Die Datensätze wurden mit Enraf-Nonius-CAD4- und Nonius-KappaCCD-Diffraktometern gemessen. Programme: Datensammlung EXPRESS (Nonius B.V., 1994) und COLLECT (Nonius B.V., 1998), Datenreduktion MolEN (K. Fair, Enraf-Nonius B.V., 1990) und Denzo-SMN (Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, *276*, 307), Absorptionskorrektur für CCD-Daten mit SORTAV (R. H. Blessing, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, *51*, 33; R. H. Blessing, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 421), Strukturlösung SHELLS-97 (G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467), Strukturverfeinerung SHELLXL-97 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1997**, E. Keller, Graphik SCHAKAL, Universität Freiburg, **1997**). CCDC-219962 und CCDC-219961 enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [13] H. Paulsen, C. Graeve, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 141.
- [14] a) A. Carstens, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6697; b) C. Derwing, D. Hoppe, *Synthesis* **1996**, 149; c) C. Derwing, H. Frank, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3511; d) F. Hammerschmidt, A. Hanninger, P. Perric, H. Völlenkle, H. Werner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3511; e) N. C. Faibis, Y. S. Park, S. Lee, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11561.
- [15] Übersichten zur Titanierung: a) M. T. Reetz, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**; b) B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 12; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 32; c) „Organotitanium Chemistry“: M. T. Reetz in *Organometallics in Synthesis* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **2002**, S. 817.
- [16] Bislang wurden nur *syn*- S_E' -Additionen beobachtet.^[1]
- [17] Der auf 86% verringerte *ee*-Wert bei **8ad**, der aus der Addition von **6a** an 2,2-Dimethylpropanal (**71**, Tabelle 1, Eintrag 9) resultiert, deutet eine Tendenz zur *anti*-Addition an. Diese nimmt für *n*-Alkanale und einfach verzweigte Alkanale zu und führt zur überwiegenden Bildung der Addukte *ent*-**8**.
- [18] a) V. E. Williams, R. P. Lemieux, G. R. J. Thatcher, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1927; b) R. J. Wehmschulte, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2847.
- [19] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- [20] J. Reuber, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Org. Lett.* **2004**, 6, im Druck.