

# Neue Entwicklungen bei der Chiralitätsübertragung in Enolatalkylierungen

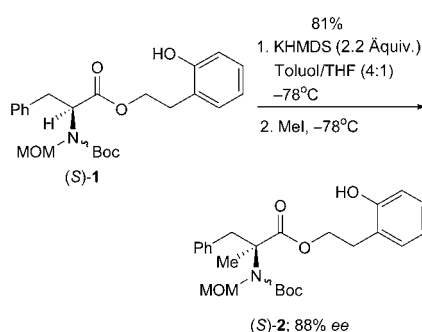
Jason Eames\* und Michael J. Suggate

## Stichwörter:

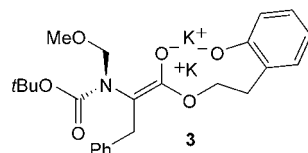
Alkylierungen · Asymmetrische Synthesen · Chirale Konformere · Enantioselektivität · Enolate

Die Übertragung von Chiralität in der asymmetrischen Synthese ist bereits ausführlich dokumentiert.<sup>[1]</sup> Während der letzten 25 Jahre ging es dabei häufig um die Übertragung von Chiralität von kovalent gebundenen chiralen Auxiliaren auf prochirale Enol(at)e.<sup>[2]</sup> Seit Beginn der 1990er Jahre<sup>[3]</sup> werden chirale Enolatkomplexe (erhalten durch Bindung achiraler Enol(at)e an chirale Lewis-Säuren) vermehrt eingesetzt.<sup>[4]</sup> Jüngste Untersuchungen ergaben allerdings, dass eine solche zusätzliche an das Enolat gebundene chirale Komponente für die intrinsische Chiralität des Enolats möglicherweise nicht erforderlich ist.<sup>[5]</sup>

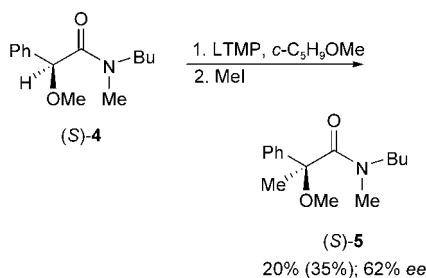
In einer eleganten Versuchsreihe zeigten Kawabata et al.,<sup>[6]</sup> dass ein enantiomerenreiner  $\alpha$ -Aminoester (S)-1 durch einfache Behandlung mit KHMDS bei  $-78^\circ\text{C}$  und nachfolgende Zugabe eines geeigneten  $\text{S}_\text{N}2$ -aktiven Elektrophils wie Methyljodid enantioselectiv (88% ee) zum substituierten Ester (S)-2 alkyliert werden kann (Schema 1). Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über den Chelatkomplex 3 des Enolats, der entlang der C2-N-Achse des Enolats axiale Chiralität aufweist; diese geht auf das Substitutionsmuster des Aminosubstituenten zurück (Schema 2). Die Chiralität ist offensichtlich dynamisch, denn das Enolat racemisiert bei  $-40^\circ\text{C}$  innerhalb von 80 min. Der Phenolsubstituent in (S)-1 stellte sich als besonders wichtig heraus, denn er stabilisiert das enantiomerenreine chirale Konformer 3 um mindestens eine Größenordnung gegenüber dem analogen Ethylester,<sup>[6]</sup> was eine höhere Enantioselectivität zur Folge hat. Die Stereogenität dieses chiralen Konformers geht offenbar auf zwei Elemente zurück: 1) das Sauerstoffatom der Estergruppe ( $\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$ ) und 2) das Stickstoffatom der Aminogruppe. Beide dynamischen Komponenten haben das Potenzial, die Konformation des Enolats zu stabilisieren und dadurch die Enantioselectivität zu verbessern.



**Schema 1.** Enantioselective Alkylierung des Amids (S)-1 mit Methyljodid. KHMDS = Kalium-bis(trimethylsilyl)amid, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, MOM = Methoxymethyl.



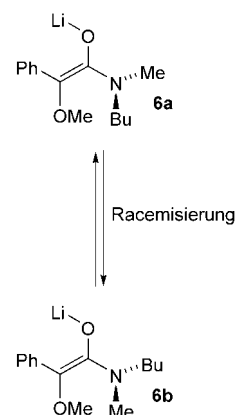
**Schema 2.** Ein chirales Konformer des Kalium-enolats 3.



**Schema 3.** Enantioselective Alkylierung des unsymmetrisch substituierten Amids (S)-4 mit Methyljodid. In Klammern ist die Ausbeute bezogen auf zurückgewonnenes Ausgangsmaterial angegeben. LTMP = Lithium-tetramethylpiperidid.

liert das enantiomerenreine chirale Konformer 3 um mindestens eine Größenordnung gegenüber dem analogen Ethylester,<sup>[6]</sup> was eine höhere Enantioselectivität zur Folge hat. Die Stereogenität dieses chiralen Konformers geht offenbar auf zwei Elemente zurück: 1) das Sauerstoffatom der Estergruppe ( $\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2$ ) und 2) das Stickstoffatom der Aminogruppe. Beide dynamischen Komponenten haben das Potenzial, die Konformation des Enolats zu stabilisieren und dadurch die Enantioselectivität zu verbessern.

Dieser Ansatz wurde auf die Synthese von enantiomerenangereicherten Amid en wie (S)-5 erweitert (Schema 3).<sup>[5]</sup> Die Strategie ähnelt insofern der für den Ester, als sie auf einer unsymmetrisch substituierten Aminogruppe im Amid (S)-4 beruht, durch die eine chirale Konformation im korrespondierenden Enolat 6 induziert werden soll (Schema 4). Der Ursprung der Chiralität in diesem Enolat unterscheidet sich etwas von dem im Enolat 3,<sup>[6]</sup> da

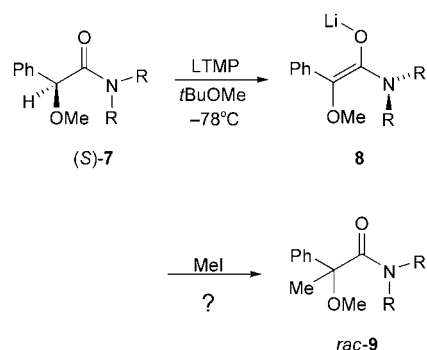


**Schema 4.** Umwandlung der enantiomeren Lithiumenolate 6a und 6b ineinander.

[\*] Dr. J. Eames, M. J. Suggate  
Department of Chemistry  
Queen Mary, University of London  
London, E1 4NS (Großbritannien)  
Fax: (+44) 20-7882-7794  
E-mail: j.eames@qmul.ac.uk

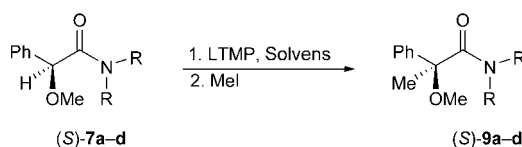
es bei **6** nur die axiale Chiralität entlang der C1-N-Bindung zu geben scheint. Die Deprotonierung des Amids (**S**)-**4** mit LTMP in Cyclopentylmethylether und die anschließende C-Alkylierung des intermediären Lithiumenolats **6**<sup>[7]</sup> mit MeI führten mit moderater Enantioselektivität zum gewünschten substituierten Amid (**S**)-**5** (Schema 3).

Auf den ersten Blick legt diese Studie zweifellos nahe, dass die Bildung eines Enolats **8**, dem wegen des Substitutionsmusters der Aminogruppe die axiale Chiralität fehlt, aus einem chiralen, symmetrisch N,N-disubstituierten Amid (**S**)-**7** und seine anschließende Alkylierung zum racemischen Produkt **rac**-**9** führen sollte (Schema 5). Kawa-



**Schema 5.** Vorgeschlagener Verlauf der Alkylierung des Enolats **8**.

bata et al. konnten diese Schlussfolgerung allerdings kürzlich widerlegen.<sup>[5]</sup> Sie entdeckten, dass die Alkylierung eines Lithiumenolats, das aus einem symmetrisch N,N-disubstituierten Amid (**S**)-**7** erhalten wurde, mit moderater, aber deutlicher Enantioselektivität (bis 64 % *ee*) zur Bildung eines enantiomerenangereicherten Amids (**S**)-**9** führen kann (Schema 6). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass es ein weniger offensichtliches Element der Asymmetrie in dem Lithiumenolat-Aggregat (rund um das Lithiumenolat **8**) gibt, durch das diese Enantioselektivität entsteht. Besonders hinzuweisen ist darauf, dass der Grad der Enantioselektivität offenbar vom Grad der Diastereoselektivität der C-Alkylierung des intermediären chiralen Lithiumenolats **8** abhängt; als Folge davon wird der relative Anteil des enantiomerenreinen Enolats vermutlich deutlich unterschätzt.

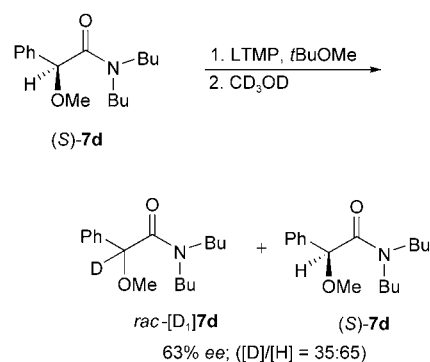


Eintrag	Ausgangsverbindung	R	R	Solvens	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	<i>ee</i> [%]
1	<b>7a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		<i>t</i> BuOMe	(S)- <b>9a</b>	34 (82)	44
2	<b>7b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		<i>t</i> BuOMe	(S)- <b>9b</b>	27 (68)	41
3	<b>7c</b>	Me	Me	<i>t</i> BuOMe	(S)- <b>9c</b>	27 (68)	44
4	<b>7d</b>	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	<i>t</i> BuOMe	(S)- <b>9d</b>	25 <sup>[b]</sup> (71)	56
5	<b>7d</b>	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	THF	(S)- <b>9d</b>	72 (95)	0
6	<b>7d</b>	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	<i>c</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> OMe	(S)- <b>9d</b>	30 <sup>[c]</sup> (90)	64

**Schema 6.** Enantioselective Alkylierung der Amide (**S**)-**7a-d** mit Methyljodid. [a] In Klammern ist die Ausbeute bezogen auf zurückgewonnenes Ausgangsmaterial angegeben. [b] Das zurückgewonnene Amid (**S**)-**7d** wurde mit 86 % *ee* isoliert. [c] Das zurückgewonnene Amid (**S**)-**7d** wurde mit 89 % *ee* isoliert.

Das Ausmaß der Stereokontrolle erwies sich als abhängig von der Struktur der Alkylsubstituenten in (**S**)-**7**, nicht dagegen davon, ob das Amid unsymmetrisch oder symmetrisch N,N-disubstituiert ist; beide Amidtypen, (**S**)-**4** und (**S**)-**7a-d**, ergaben unter identischen Bedingungen ähnliche Enantioselektivitäten (62 bzw. 44–56 % *ee*; Schema 3 und Schema 6, Einträge 1–4). Dagegen erwies sich die Struktur des Solvens als sehr wichtig für die erreichbare Enantioselektivität: In einem symmetrischen Ether wie THF verläuft die Reaktion nicht enantioselectiv, während in unsymmetrischen Ethern wie *tert*-Butylmethylether oder Cyclopentylmethylether eine moderate Stereokontrolle erzielt werden kann (Schema 6, Einträge 4–6).

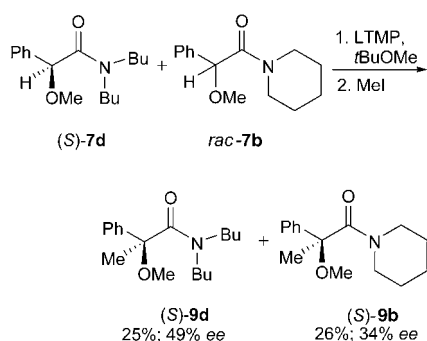
Eine Schwäche des Ansatzes scheint der geringe Umsatz der Amide (**S**)-**7** in die gewünschten enantiomerenangereicherten methylierten Amide (**S**)-**9** zu sein. Die Ausbeuten waren immer gering (25–34 %; Schema 6, Einträge 1–4). Die nichtumgesetzten Ausgangsamide konnten einfach und in guter Ausbeute zurückgewonnen werden, wobei ihre Enantiomerenreinheit manchmal etwas abgenommen hatte (Schema 6, Einträge 4 und 6). Um das Ausmaß der Enolatbildung zu bestimmen, deprotonierten Kawabata et al. das Amid (**S**)-**7d** mit LTMP und fingen das entstehende Lithiumenolat mit CD<sub>3</sub>OD ab.<sup>[5]</sup> Dabei entstand quantitativ das deuteriummarkierte Amid (**S**)-[D]<sub>1</sub>**7d** mit mäßigem Deuteriumeinbau ([D]/[H] = 35:65;



**Schema 7.** Deprotonierung und C-Deuterierung des Amids (**S**)-**7d**.

Schema 7). Der Enantiomerenüberschuss dieser Mischung ((**S**)-**7d** und [D]<sub>1</sub>**7d**) betrug 63 % *ee*. Vermutlich liefern also die Deprotonierung des Amids (**S**)-**7d** und die nachfolgende Bildung des Enolats **8d** mit etwa 35 % Ausbeute ab. Da dies den Verlust an Enantiomerenüberschuss (37 %) gut widerspiegelt, hat wohl eine nichtstereoselektive Deuterierung des enantiomerenreinen/angereicherten Enolats **8d** stattgefunden.

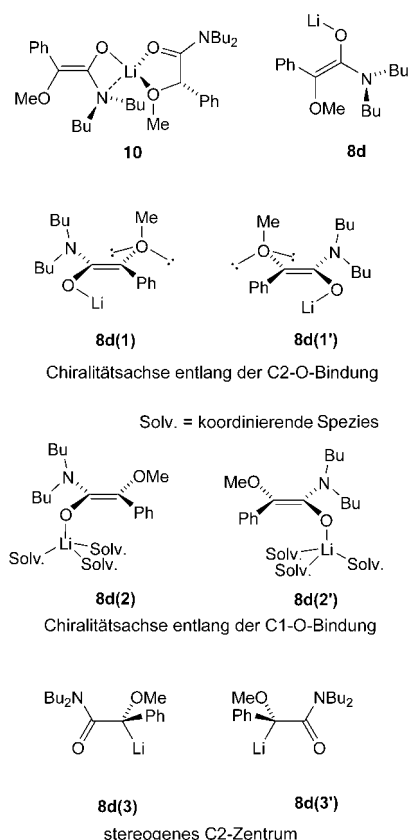
Um weitere Erkenntnisse über den Ursprung dieser Stereokontrolle zu erhalten, wurden die Amide (**S**)-**7d** und **rac**-**7b** in äquimolarer Mischung mit 1.1 Äquivalent LTMP in *tert*-Butylmethylether bei –78 °C deprotoniert und mit Methyljodid zum Amid (**S**)-**9d** (25 % Ausbeute, 49 % *ee*) und zum enantiomerenangereicherten Amid (**S**)-**9b** (26 % Ausbeute, 34 % *ee*) umgesetzt (Schema 8). Die intermolekulare Übertragung der Chiralität von (**S**)-**7d** auf



**Schema 8.** Intermolekulare Chiralitätsübertragung von (S)-7d auf (S)-9b. 59% (S)-7d und 67% rac-7b wurden zurückgewonnen.

rac-7b ist verblüffend und weist möglicherweise auf die Bildung gemischter Aggregate hin.<sup>[5]</sup>

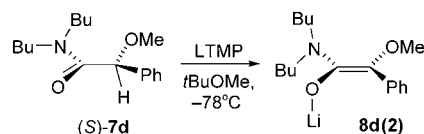
Kawabata et al.<sup>[5]</sup> vertraten die Auffassung, dass die Chiralitätsübertragung vom nichtumgesetzten enantiomerenreinen Ausgangsamid (S)-7d im Lithiumaggregat des Enolats, **10**, ausgeht (Schema 9). Die diastereoselektive Alkylierung des intermediären Enolats in **10** mit Methyljodid könnte dann zum gewünschten methylierten Amid **9d**



**Schema 9.** Vorgeschlagene Zwischenprodukte bei der enantioselektiven Alkylierung des Amids **7d**.

führen.<sup>[8]</sup> Die Autoren wiesen auch darauf hin, dass das ursprüngliche Enolat **8d** eine Chiralitätsebene als Konsequenz einer eingeschränkten Drehbarkeit um die C2-OMe-Bindung in **8d(1)** haben könnte, argumentierten aber zugleich, dass diese Rotationsbarriere zu klein sei, um eine Racemisierung des Enolats bei  $-78^\circ\text{C}$  zu verhindern (Schema 9). Die Barriere für eine Rotation um die C1-OLi-Bindung im Enolat **8d(2)** ist jedoch möglicherweise wegen zusätzlicher Aggregation (an Tetramethylpiperidin, das Solvens und das Ausgangsamid) größer. Die ebenfalls denkbare Bildung chiraler Zwischenprodukte mit C-Li-Bindung (z. B. **8d(3)**) lässt sich ausschließen, da bei strukturverwandten Enolaten das Vorliegen der O-Li-Form nachgewiesen ist.<sup>[9]</sup>

Prinzipiell könnte die einleitende Bildung des Li-Enolats **8d(2)** wegen der stereospezifischen Deprotonierung des Amids (S)-7d durch das Lithiumamid LTMP begünstigt sein (Schema 10). Die Deprotonierung verläuft, wie bereits nachgewiesen wurde, über



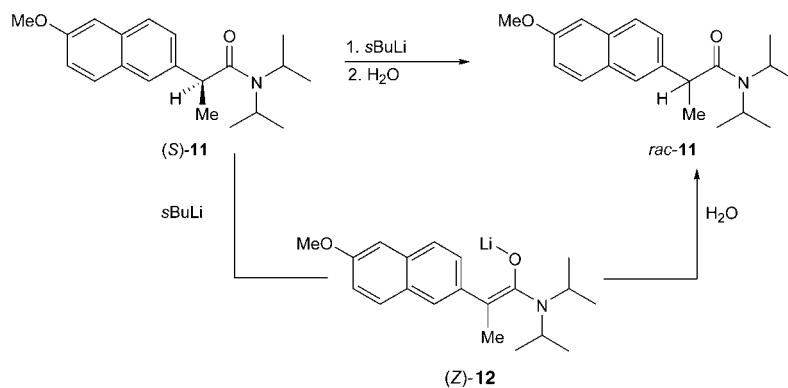
**Schema 10.** Vorgeschlagene Deprotonierung des Amids (S)-7d zum chiralen Konformer des Enolats **8d**.

einen sechsgliedrigen Chelat-Übergangszustand,<sup>[9,10]</sup> sodass das entstehende Enolat unabhängig von seiner Konfiguration enantiomerenrein wäre. Dabei wurde festgestellt, dass die Verwendung von Zusätzen wie Tetramethyl-

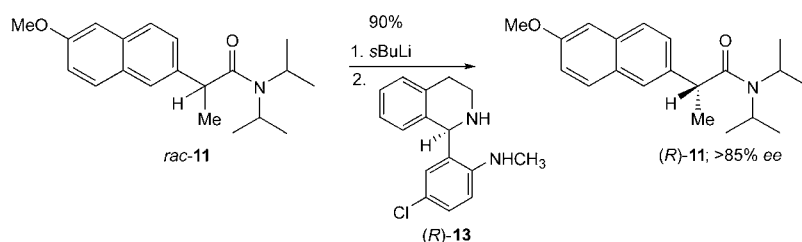
ethylendiamin, die bekanntermaßen die Auflösung von Aggregaten fördern, indem sie die Bildung definierterer mono- oder dimerer Enolate begünstigen, nur zu einer Verringerung der Gesamteneantioselektivität von 64 auf 33% ee führt; in beiden Fällen überwog als Produkt das (S)-Amid **9b**.

Die Strukturen verwandter prochiraler Lithiumenolate wurden durch Einkristallröntgenbeugung bestimmt.<sup>[9]</sup> Diese Lithiumenolate liegen als tetra- oder dimere Aggregate mit einer Symmetrieebene oder einem Symmetriezentrum vor. Es scheint, als eröffne sich durch die einfache Fragmentierung dieser Aggregate in mehrere monomere Enolate die Möglichkeit, zu chiralen Konformeren zu gelangen.<sup>[11]</sup>

Diese dynamische Chiralität von Enolaten wirkt sich auch bei anderen stereoselektiven Reaktionen aus, z. B. bei der enantioselektiven C-Protonierung zu enantiomerenangereicherten Carbonylverbindungen.<sup>[12]</sup> Für solche Reaktionen sollte das intermediäre Enolat idealerweise achiral sein. Wenn es jedoch chirale Konformationen bildet, müssen sich die beiden enantiomeren Enolate schneller ineinander umwandeln, als die stereoselektive Protonenübertragung erfolgt, damit die gewünschten Carbonylverbindungen unter kinetischer Kontrolle mit mäßiger Enantiomerenreinheit entstehen. Vedjs et al. berichteten über die effiziente Racemisierung des Amids (S)-11 durch Deprotonierung mit sBuLi und anschließende C-Protonierung mit Wasser, die das racemische Amid **11** lieferte (Schema 11).<sup>[13]</sup> Berücksichtigt man die Erkenntnisse von Kawabata et al.,<sup>[5]</sup> sollte das entstehende Enolat **12**, wenn



**Schema 11.** Indirekte Racemisierung des Amids (S)-11 durch Deprotonierung und Reprotonierung.



**Schema 12.** Enantioselective Synthese des Amids (*R*)-11.

es chiral ist, entweder schnell racemisieren oder nicht seitenspezifisch C-protoniert werden; beides würde die Bildung von racemischem **11** erklären. Die Racemisierung müsste allerdings schnell ablaufen, damit beide Enolat-Enantiomere zugänglich sind, denn die Protonierung mit einer enantiomerenreinen Säure wie dem Amin (*R*)-**13** (die NHCH<sub>3</sub>-Gruppe ist sauer) ergibt das enantiomerenangereicherte Amid (*R*)-**11** in hoher Ausbeute (90%) und mit > 85% ee (Schema 12).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Kawabata et al.<sup>[5]</sup> eine neuartige Chiralitätsübertragung bei der Alkylierung von Amidinen aus Mandelsäure und achiralen Aminen gefunden haben. Bei dieser Reaktion werden zunächst die Amide (*S*)-**7** durch ein Lithiumamid zu den intermediären chiralen Enolaten **8** deprotoniert. Bei der anschließenden Alkylierung dieser Enolate mit MeI entstehen die gewünschten enantiomerenangereicherten methylierten Amide (*S*)-**9**. Als Grund für diese bemerkenswerte stereoselektive Reaktion vermutet man die Bildung eines gemischten Lithiumaggregats wie **10**. Andere mög-

liche Formen verborgener Chiralität innerhalb der Enolat-Substruktur und der assoziierten Aggregate, die diese Art enantioselectiver C-Alkylierung unterstützen, lassen sich allerdings nicht ausschließen.

- [1] a) T. Kawabata, K. Fuji, *Top. Stereochem.* **2003**, 23, 175; b) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2880; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2708; c) S. D. Bull, S. G. Davies, D. J. Fox, A. C. Garner, T. G. R. Sellers, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1501.
- [2] a) D. A. Evans in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1984**, S. 1; b) D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, 53, 23; c) G. Procter, *Asymmetric Synthesis*, Oxford University Press, New York, **1996**; d) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737.
- [3] Eine aktuelle Übersicht bietet: P. Arya, H. Qin, *Tetrahedron* **2000**, 56, 917.
- [4] a) E. J. Corey, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4976; b) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1041; c) E. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8837; d) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7893.
- [5] T. Kawabata, O. Ozturk, J. Chen, K. Fuji, *Chem. Commun.* **2003**, 162.
- [6] T. Kawabata, S. Kawakami, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1465.
- [7] Die Chiralität von **6** ist unbekannt – weitere Angaben finden sich in Lit. [5].
- [8] Die Enantioselectivität erwies sich als unabhängig vom Umsatz. Folglich haben höhere Produktkonzentrationen keinen Einfluss auf die Gesamtantioselectivität.
- [9] Eine elegante und umfassende Darstellung von Struktur und Chemie der Enolate bietet D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624.
- [10] R. E. Ireland, P. Wipf, J. D. Armstrong III, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 650.
- [11] Die Fragmentierung eines *meso*-Dimers kann zu einem racemischen Paar von Enolaten mit chiraler Konformation führen, die eines achiralen Dimers zu zwei chiralen Enolaten mit derselben absoluten Konfiguration. Die absolute Konfiguration hängt vom Ort der Fragmentierung ab.
- [12] a) J. Eames, N. Weerasooriya, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1; b) C. Fehr, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2726; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2566, zit. Lit.
- [13] a) E. Vedejs, A. W. Kruger, N. Lee, S. T. Sakata, M. Stec, E. Suna, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4602; b) E. Vedejs, A. W. Kruger, E. Suna, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7863; c) E. Vedejs, N. Lee, S. T. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2175; d) E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5483.