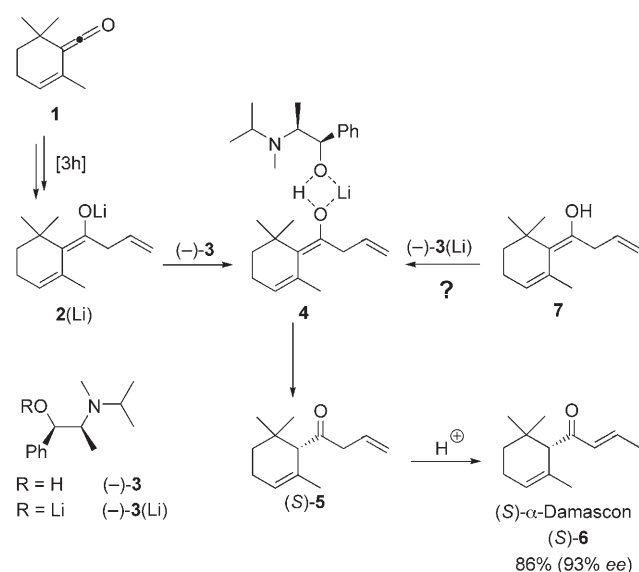


Katalytische enantioselektive Tautomerisierung von isolierten Enolen

Charles Fehr*

In den letzten Jahren wurde die enantioselektive Protonierung von Enolaten (oder Enoläquivalenten) zu einer effizienten Methode für die Synthese von chiralen Ketonen und Estern entwickelt.^[1,2] Die Reaktion wurde zur Synthese von mehreren wichtigen Riechstoffen angewendet,^[3] und auch eine katalytische Variante wurde beschrieben.^[3g,h]

Wie in Schema 1 am Beispiel der Synthese des Rosenriechstoffs (*S*)- α -Damascon ((*S*)-**6**) gezeigt, postulierten wir, dass vor der irreversiblen stereokontrollierten Protonierung



Schema 1. Postulierter Enol-/Enolatkomplex **4** als Vorstufe der irreversiblen stereokontrollierten C-Protonierung.

des Lithiumenolats **2**(Li) mit (–)-*N*-Isopropylephedrin ((–)-**3**) ein übergangszustandsähnlicher Komplex **4** gebildet wird, der weiter mit chiralen oder achiralen Liganden aggregiert sein kann. Wenn diese mechanistische Hypothese korrekt ist, dann sollte auch der „inverse“ Vorgang – die Tautomerisierung des unbekannten Enols **7** mithilfe des deprotonierten Reagens (–)-**3**(Li) – zur gleichen hypothetischen Spezies **4** und schließlich zu (*S*)- α -Damascon führen.

Kürzlich konnten Vedejs et al. nachweisen,^[4] dass die enantioselektive Protonierung eines Amidenolats mit einem chiralen Anilin entgegen der Erwartung nicht über eine di-

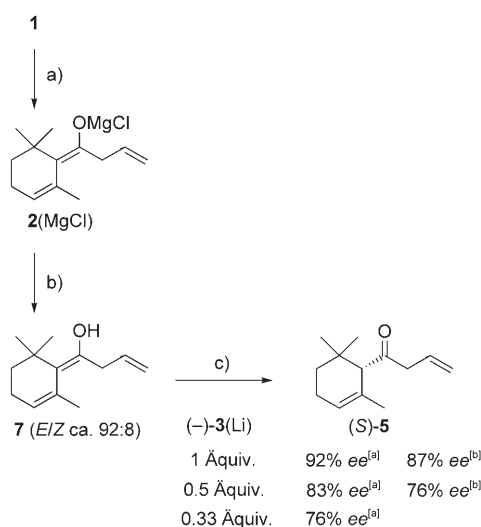
rekte C-Protonierung verläuft, sondern über das Enol und/oder ein Aggregat mit dem gebildeten lithiierten, chiralen Anilin. Dieses Resultat stützt unsere Hypothese einer indirekten enantioselektiven Protonierung über ein gemischtes chirales Enol/Enolat-Aggregat; die beste Bestätigung für diesen Reaktionsablauf wäre jedoch die zuvor erwähnte (–)-**3**(Li)-katalysierte Tautomerisierung des Enols **7**.^[5]

Generell tautomerisieren Enole sehr rasch in die Ketone und können nicht isoliert werden. Nennenswerte Ausnahmen bilden die sterisch stark gehinderten Enole.^[6] Wir vermuteten, dass das Enol **7** isoliert werden könnte, da wir bereits einen indirekten Nachweis für dessen Existenz im Reaktionsmedium erhalten hatten. Während die enantioselektive Protonierung von **2**(Li) mit (–)-**3** rasch verläuft, ist die Protonierung von **2**(MgCl) sehr langsam und ineffizient.^[3a] Zugabe von (–)-**3** zu **2**(MgCl), gefolgt von wässriger HCl, ergab ein 1:1-Gemisch aus **5** und dem γ -Protonierungsisomer. Wurde jedoch **2**(MgCl) über eine längere Zeit mit wässriger Essigsäure oder wässrigem LiOH behandelt, so bildete sich ausschließlich **5**.

Bei ersten Versuchen, das Enol **7** durch Protonierung von **2**(MgCl) mit AcOH, MeOH oder Wasser (1 oder 2 Äquiv.) zu bilden, wurden stets Gemische von **5** und **7** erhalten, und die Protonierung erwies sich als unvollständig (Substanzverlust im Filterkuchen). Zudem bildeten sich mangels strikten Luftausschlusses spontan Autoxidationsprodukte. Nach einigen Experimenten fanden wir, dass Zugabe von Allyl-MgCl zu Keten **1** in Toluol/THF (2:1) bei –78 °C und nachfolgende langsame Zugabe (15 min) von H₂O (7.5 Äquiv.) in THF, gefolgt von einer Filtration über Celite, reines Enol **7** ergab, das Spuren von Wasser enthielt (Schema 2).^[7] Diese Lösung konnte direkt für Tautomerisierungsexperimente verwendet werden; sie konnte aber auch ohne nennenswerte Ketonisierung (< 5 % in 24 h) bei –20 °C aufbewahrt werden. Alle analytischen Daten sind in Einklang mit der postulierten Struktur.

Zum Gelingen der enantioselektiven Tautomerisierung ist es wichtig, dass die Lösung des Enols **7** hinreichend langsam zu (–)-**3**(Li) zugegeben wird, um dessen kontinuierliche Ketonisierung zu gewährleisten und so das Risiko einer nicht-katalytischen Reaktion möglichst gering zu halten. Unter unseren optimierten Bedingungen wurde die Toluol/THF-Lösung von **7** (1 Äquiv.; ca. 0.2 M) langsam zu einer gekühlten (–78 °C) Lösung von (–)-**3**(Li) (0.33 Äquiv.) in THF gegeben. Nach 1/3 der Zugabe (stöchiometrische Bedingungen) wies das gebildete (*S*)-**5** einen Enantiomerenüberschuss von 92 % ee auf, nach 2/3 der Zugabe 83 % ee und nach vollständiger Zugabe 76 % ee (Schema 2). Das im Enol enthaltene Restwasser könnte der Grund für den geringeren ee-Wert bei überschüssigem Enol sein; hierdurch könnte es zu einer weniger effizienten Aggregation oder zu einer konkurrierenden LiOH-katalysierten Tautomerisierung kommen.

[*] Dr. C. Fehr
Firmenich SA, Corporate R&D Division
P.O. Box 239, 1211 Genf 8 (Schweiz)
Fax: (+41) 22-780-3334
E-Mail: charles.fehr@firmenich.com



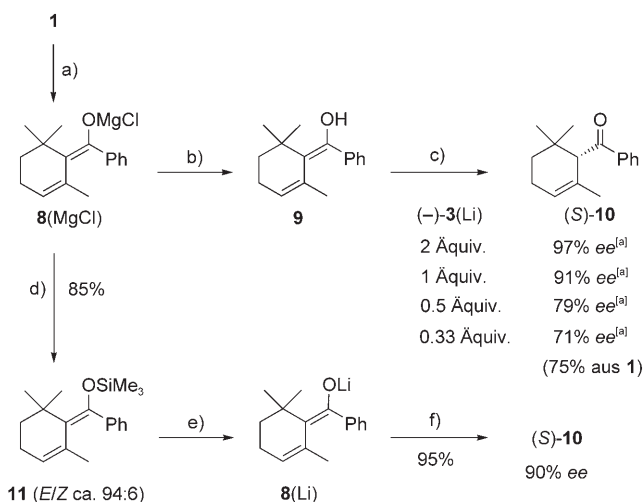
Schema 2. Herstellung und Reaktivität von Enol **7**. a) Allylmagnesiumchlorid (1.04 Äquiv.), THF, Toluol, -70°C bis RT; b) H_2O (7.5 Äquiv.), THF, Toluol, -70 bis -50°C , 15 min, ca. 95% Ausbeute an Rohprodukt; c) Zugabe von **7**, THF, Toluol zu (*-*)-**3**(Li), THF, Toluol, -78°C ; [a] Ansatz 12 mmol; Zugabezeit 45 min; [b] Ansatz 24 mmol; Zugabezeit 2 h.

Interessanterweise konnte bei Verwendung von nicht enantiomerenreinem (*-*)-**3**(Li) (50% *ee*) ein deutlicher nichtlinearer Effekt nachgewiesen werden. Die kontinuierliche Zugabe von **7** (0.25, 0.5, 1.0, 1.5 Äquiv.) zu (*-*)-**3**(Li) (50% *ee*) ergab (*S*)-**5** mit 69, 65, 57 bzw. 50% *ee*. Dieses Experiment belegt, dass gemischte Aggregate höherer Ordnung an der enantioselektiven Überführung des Enols in das Keton beteiligt sind.

Um die breitere Anwendbarkeit der enantioselektiven Enolautomerisierung zu demonstrieren, synthetisierten wir das Phenylketon (*S*)-**10** – das im Zusammenhang mit den Taiwaniachinoiden von Interesse ist^[8] – durch Tautomerisierung des Enols **9**, das selbst leicht als THF-Lösung hergestellt werden kann (95% Ausbeute an Rohprodukt, Reinheit $> 90\%$; Schema 3). Um eine rasche Tautomerisierung zu ermöglichen, wurde eine Reaktionstemperatur von -30°C gewählt. Wie zuvor ist die Enantioselektivität zu Beginn der Zugabe von **9** zu (*-*)-**3**(Li) sehr hoch und sinkt im Verlauf der weiteren Zugabe von **9** (97% *ee* mit 2 Äquiv. (*-*)-**3**(Li); 71% *ee* mit 0.33 Äquiv. (*-*)-**3**(Li)).

Auf einem anderen Weg wurde (*S*)-**10** (95%; 90% *ee*)^[10] auch durch enantioselektive Protonierung des indirekt aus dem Silylenolether **11**^[9] erzeugten *E*-Lithiumenolats **8**(Li) (*E/Z* ca. 94:6) hergestellt, indem die Enolatlösung bei 2°C zu einem 1:1-Gemisch aus (*-*)-**3** (1.2 Äquiv.) und (*-*)-**3**(Li) (1.2 Äquiv.)^[11] in THF gegeben wurde.

Zusammenfassend haben wir ein Verfahren für die stereoselektive Bildung und Isolierung von *E*-Enolen entwickelt. Deren erfolgreiche katalytische enantioselektive Ketonisierung war Beleg dafür, dass die Enolatprotonierung indirekt, d.h. über das entsprechende Enol und gemischte Aggregate höherer Ordnung verläuft.



Schema 3. Herstellung und Reaktivität von Enol **9**. a) PhMgCl (1.07 Äquiv. + 0.16 Äquiv. (nach 5 h)), THF, 55°C , 7 h; b) H_2O (7.5 Äquiv.), THF, -70 bis -35°C , 15 min, ca. 95% Ausbeute an Rohprodukt; c) Zugabe von **9**, THF zu (*-*)-**3**(Li), THF, -30°C ; [a] Ansatz 3 mmol; THF, Zugabezeit 70 min; d) Me_3SiCl (1.6 Äquiv.), -50°C bis RT, 1 h; e) MeLi (1.15 Äquiv.), THF (Et_2O), 40°C , 15 min; f) Zugabe von **8**(Li), THF zu (*-*)-**3**(Li) (1.2 Äquiv.)/(*-*)-**3** (1.2 Äquiv.), THF, 2°C in 1 h.

Experimentelles

7: Eine Lösung von **1** (3.60 g, 24.0 mmol) in THF/Toluol (1:1, 60 mL) wurde unter Rühren bei -70°C binnen 10 min mit einer Lösung von Allylmagnesiumchlorid in THF (1.80 M; 13.9 mL; 25.0 mmol) versetzt. Man ließ die schwach gefärbte Reaktionsmischung auf 25°C erwärmen (in 30 min) und kühlte wieder auf -78°C . Mithilfe einer Spritzenpumpe wurde dann die gekühlte Reaktionsmischung tropfenweise in 15 min mit einem Gemisch aus H_2O (3.24 mL, 180.0 mmol) und THF (15 mL) versetzt. Man ließ die Temperatur der Suspension auf -50°C ansteigen, wobei eine klare flüssige Phase entstand, die leicht vom Feststoff, der an den Wänden haftete, durch Filtration über Celite (unter N_2) abgetrennt werden konnte. Nach Zugabe von $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (ca. 4 g) wurde die Mischung unter N_2 geschwenkt. Nach 2 min wurde die Suspension filtriert und mit THF/Toluol gewaschen (1:2; 60 mL; Gesamtvolumen 115 mL (max. 24.0 mmol **7**)).

Für die Herstellung von **7** in deuterierten Lösungsmitteln (für NMR-Messungen) wurde die Allylmagnesiumchlorid-Lösung eingedampft und bei -78°C mit einer Lösung von **1** in $[\text{D}_8]\text{THF}/[\text{D}_8]\text{Toluol}$ versetzt. Die Zugabe von Wasser erfolgte wie oben beschrieben. Die nach Filtrieren über Celite erhaltene Lösung wurde direkt verwendet.

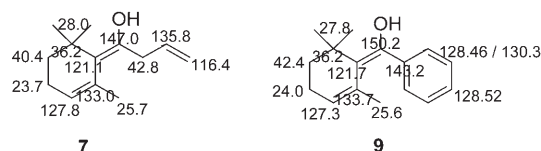
Analytische Daten von **7** (*E/Z* ca. 9:1) (hergestellt in $[\text{D}_8]\text{THF}/[\text{D}_8]\text{THF}$ (2:1)): IR (THF): 1620, 3000–3700 cm^{-1} (br.); $^1\text{H-NMR}$ ((*E*)-**7**) ($[\text{D}_8]\text{THF}/[\text{D}_8]\text{Toluol}$ 1:2): $\delta = 1.46$ (s, 6H), 1.47 (dd, $J = 6$ Hz, 2H), 1.96 (aufgesp. s, 3H), 2.00 (m, 2H), 3.06 (br. d, $J = 5$ Hz, 2H), 5.05 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.24 ppm (s, 1H; verschwindet mit D_2O); charakteristische Signale von (*Z*)-**7**: $\delta = 1.20$ (s, 6H), 3.15 ppm (br. d, $J = 5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_8]\text{THF}/[\text{D}_8]\text{Toluol}$ 1:2): $\delta = 23.7$ (t), 25.7 (q), 28.0 (2q), 36.2 (s), 40.4 (t), 42.8 (t), 116.4 (t), 121.1 (s), 127.8 (d), 133.0 (s), 135.8 (d), 147.0 ppm (s).

(*S*)-**5**: Eine Lösung von (*-*)-**3**(Li) (12.0 mmol) (hergestellt aus (*-*)-**3** (2.49 g, 12.0 mmol), BuLi (1.45 M in Hexan, 8.28 mL, 12.0 mmol) und THF (15 mL), das eine Spatelspitze *o*-Phenanthrolin (Indikator) enthielt) wurde bei -78°C mithilfe einer Spritzenpumpe tropfenweise (in 2 h) mit der Lösung von **7** in Toluol/THF (ca. 1:1, 115 mL) versetzt. Nach vollständiger Zugabe ließ man die Temperatur auf -40°C ansteigen, goss die Reaktionsmischung auf 5-proz.

HCl (250 mL) und extrahierte mit Et₂O (2 ×). Die organische Phase wurde nacheinander mit H₂O, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Kugelrohrdestillation (Ofentemp. 75–100°C/10 mbar, dann 2 mbar) ergab eine Fraktion flüchtiger Bestandteile (vor allem 1,5-Hexadien) und eine zweite Fraktion bestehend aus (*S*)-**5** (3.71 g, 96% rein, 77% ausgehend von **1**; 76% *ee* (GC-Säule: CP-Chirasil-DEX CB, 25 m × 0.25 mm).

(*E*)-**9**: ¹H-NMR ([D₈]THF): δ = 1.12 (aufgesp. s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.48 (dd, *J* = 6, 6 Hz, 2H), 2.03 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20–7.33 ppm (m, 5H); ¹³C-NMR ([D₈]THF): δ = 24.0 (t), 25.6 (q), 27.8 (2q), 36.2 (s), 42.4 (t), 121.7 (s), 127.3 (d), 128.5 (2d), 128.5 (2d), 130.3 (2d), 133.7 (s), 143.2 (s), 150.2 ppm (s).

Die Zuordnung der ¹³C-NMR-Signale von **7** und **9** ist hier gezeigt.



(*S*)-**10**: [α]_D²⁰ (CHCl₃, *c* = 2.3): –256 (63% *ee* laut GC (CP-Chirasil-DEX CB, 25 m × 0.25 mm; Hauptenantomer: erstes Signal).

Eingegangen am 2. April 2007

Online veröffentlicht am 26. Juni 2007

Stichwörter: Enantioselektive Protonierung · Enole · Grignard-Reagentien · Ketene · Riechstoffe

- [1] Übersichtsartikel: a) C. Fehr, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2726; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2566; b) C. Fehr, *Chirality in Industry II* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1997**, S. 335; c) J. Eames, N. Weerasooriya, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1; d) B. Schäfer, *Chem. Unserer Zeit* **2002**, *36*, 382; e) L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3653.
- [2] Neuere Beispiele: a) J. T. Mohr, T. Nishimata, D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11348; b) K. Mitsuhashi, R. Ito, T. Arai, A. Yanagisawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1721; c) C. Schaefer, G. Fu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4682; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4606.
- [3] a) C. Fehr, J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6909; b) C. Fehr, O. Guntern, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1023; c) C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1091; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1042; d) C. Fehr, J. Galindo, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 539; e) C. Fehr, N. Chaptal-Gradoz, J. Galindo, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 853; f) C. Fehr, J. Galindo, I. Farris, A. Cuenca, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1737; g) C. Fehr, J. Galindo, I. Stempf, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1093; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1044; h) C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1967; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1888.
- [4] E. Vedejs, A. W. Kruger, N. Lee, S. T. Sakata, M. Stec, E. Suna, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4602.
- [5] a) Einziges Beispiel einer enantioselektiven Tautomerisierung eines bei –78°C in Lösung erhaltenen Aldehydenols, siehe: R. Henze, L. Duhamel, M.-C. Lasne, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3363; b) enantioselektive Protonierungen von in situ generierten Enolen: F. Hénin, A. M'boungou-M'passi, J. Muzart, J.-P. Pète, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2849; F. Hénin, J. Muzart, J.-P. Pète, A. M'boungou-M'passi, H. Rau, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 416; c) siehe auch: S. H. Bergens, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 958; d) zu einem indirekten Beweis eines Endiol-Intermediats während einer Enolatprotonierung, siehe: L. Duhamel, J.-C. Launay, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4209.
- [6] a) A. Kresge, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 275; H. R. Seikaly, T. T. Tidwell, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2587; S. Patai, *The Chemistry of Enols* (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **1990**; b) H. E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 263; c) D. A. Nugiel, Z. Rappoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3669; d) R. C. Fuson, L. J. Armstrong, D. H. Chadwick, J. W. Kneisley, S. P. Rowland, W. J. Shenk, Jr., Q. F. Soper, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 386.
- [7] Die erhaltenen Produktchargen von isoliertem Enol **7** enthielten 0.1–0.2 Äquivalente H₂O (Karl-Fischer-Methode). Es war nicht möglich, **7** in Toluol/THF mit 4-Å-Molekularsieb zu trocknen, da unter diesen Bedingungen rasche Ketonisierung eintrat. Zur Bestimmung des Enolgehalts wurde Luft in die Probe der Enollösung eingeleitet (RT, 5 min), wobei γ-Oxygenierungsprodukte entstehen (primär die Hydroperoxide). Nach GC ergeben diese 97–98%, während der Anteil an Keton **4** 2–3% beträgt. Nichtflüchtige Nebenprodukte: ca. 5%.
- [8] a) G. Liang, Y. Xu, I. B. Seiple, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11022; b) R. M. McFadden, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7738.
- [9] Zugabe von PhLi in Bu₂O zu **1** in THF bei –70°C gibt ein 3:1-Gemisch von (*E*)-**8**(Li)/(*Z*)-**8**(Li), das für die enantioselektive Protonierung ungeeignet ist (74% *ee*!).
- [10] Die absolute Konfiguration von (*S*)-**10** wurde durch unabhängige Synthese bestimmt (PhLi + *p*-Chlorthiophenylester der (*S*)-α-Cyclogeraniumsäure (Lit. [3g]).
- [11] Unter diesen Bedingungen vermeidet man die Anreicherung des intermediär gebildeten Enols **9**; siehe Lit. [3e].