

Autoren, die eine „Zuschrift“ veröffentlichen wollen, sollten vor der Abfassung ihres Manuskripts unbedingt die „Hinweise für Autoren“ lesen, die jeweils im Januarheft eines Jahrgangs nach dem Inhaltsverzeichnis gedruckt sind; auf Anforderung können sie auch von der Redaktion erhalten werden.

Enantioselektive Robinson-Anellierung unter Phasentransfer-Katalyse**

Von *Apurba Bhattacharya*, Ulf-H. Dolling, Edward J. J. Grabowski, Sandor Karady, Kenneth M. Ryan und Leonard M. Weinstock*

Robinson-Anellierungen gehören zu den gängigsten Synthesemethoden der Organischen Chemie und wurden zur Darstellung von Naturstoffen wie Steroiden, Terpenen und Alkaloiden eingesetzt^[1]. Bisher wurden jedoch nur wenige Varianten bekannt, die zugleich effizient und enantioselektiv sind^[2–4]. Wir benötigten eine solche Variante, um das pharmakologisch interessante^[5], optisch aktive, tricyclische Enon **4d** darzustellen. Nachdem uns kürzlich die erste effiziente Alkylierung eines Ketons unter asymmetrischer Phasentransfer-Katalyse mit substituierten *N*-Benzyl-cinchoninium-Salzen gelungen ist – Umwandlung von 6,7-Dichlor-5-methoxy-2-phenyl-1-indanon **1a** in sein (*S*)-2-Methyl-Analogon **2a** in 95% Ausbeute und 92% *ee*^[6] –, berichten wir nun über eine entsprechende asymmetrische Modifikation der Robinson-Anellierung mit 1,3-Dichlor-2-butene (Wichterle-Reagens^[7]) als Syntheseäquivalent von Methylvinylketon^[1b].

Die Alkylierung von **1b** mit 1,3-Dichlor-2-butene^[8] in Gegenwart von *N*-(*p*-Trifluormethylbenzyl)cinchoniniumbro-

mid^[9] als chiralem Phasentransfer-Katalysator ergab (*S*)-(+)-6,7-Dichlor-2-(3-chlor-2-butienyl)-5-methoxy-2-propyl-1-indanon **2b** in 92% *ee*^[10a] und 99% Ausbeute^[11a]. Unter der Annahme, daß die Reaktion über Kontaktionspaare verläuft^[6], erwarteten wir die bevorzugte Bildung des (*S*)-Enantiomers (siehe Abb. 1, **5**), was sich bestätigte^[10b]. Da das Enantiomer von Cinchonin in der Natur nicht vorkommt, benutzten wir das Diastereomer Cinchonidin, um das (*R*)-Enantiomer **2c** zu synthetisieren. Die Alkylierung von **1b** mit *N*-(*p*-Trifluormethylbenzyl)cinchonidiniumbromid^[9] als Phasentransfer-Katalysator (30 mol-%) lieferte **2c** in 78% *ee* und 99% Ausbeute^[11b].

Das sehr schwer lösliche Racemat wurde durch Umkristallisieren aus Hexan vom reinen Enantiomer **2c** getrennt. In fünf Stufen wurde aus **2c** das tricyclische Enon **4d** ohne Isolierung von Zwischenprodukten hergestellt (Gesamtausbeute bezogen auf **2c**: 83%): 1. Hydrolyse von **2c** zu **3** mit konzentrierter Schwefelsäure (0°C, 1.5 h); 2. Cyclisierung zu **4a** mit konzentrierter Schwefelsäure (H₂O : 3 = 2 : 1, 70°C, 1 h); 3. Entmethylierung zu **4b** (AlCl₃, Toluol, 45°C, 2 h); 4. Alkylierung zu **4c** (CICH₂COOEt, K₂CO₃, KI, Triton-X-405, Toluol, Rückfluß); 5. Hydrolyse zu **4d** mit KOH (KOH : **4c** = 2.5 : 1, Toluol, Rückfluß)^[12].

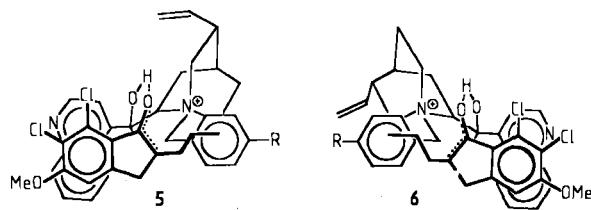
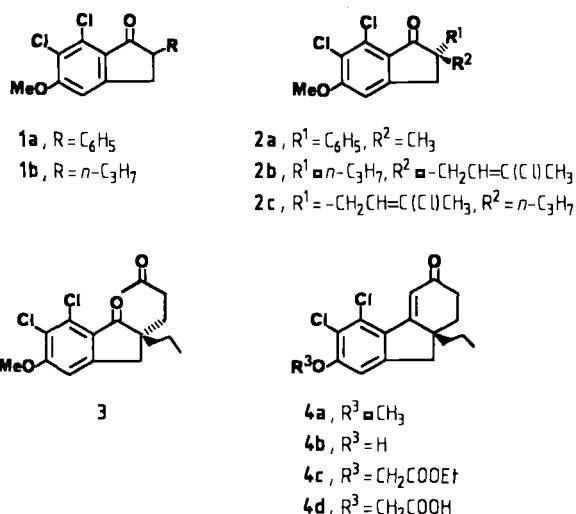


Abb. 1. Kontaktionspaare **5** und **6** des Enolats von **1b** mit *N*-(*p*-Trifluormethylbenzyl)cinchoninium bzw. *N*-(*p*-Trifluormethylbenzyl)cinchonidinium.

Wie die selektive Bildung von **2a** durch ein Kontaktionspaar erklärt werden konnte^[6], so gelingt dies auch für die von **2b** (**5**, Abb. 1). Allerdings ist eine der anziehenden π-π-Wechselwirkungen hier durch eine anziehende, nicht-bindende Alkyl-π-Wechselwirkung ersetzt^[13] (ohne Verlust an *ee*!). Die übrigen ionischen und π-π-Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrücken sind in **5** erhalten geblieben. Das Auftragen von lg(*ee*/*ee₀*) gegen σ für Katalysatoren mit verschieden *p*-substituiertem Phenylring (Hammett-Bziehung) ergibt einen *p*-Wert von 0.67 verglichen mit 0.21 für **2a**. Im Enolat-Ion von **1a** ist die negative Ladung durch den Phenylring stabilisiert, was bei **1b** nicht möglich ist; daher reagiert **1b** empfindlicher auf Substituenten im Katalysator^[14]. Auch die bevorzugte Bildung von **2c** läßt sich mit der Annahme eines Kontaktionspaars (**6**, Abb. 1) erklären^[15]. Die geringere Enantioselektivität der Reaktion zu **2c** (78% *ee*) im Vergleich zu der zu **2b** (92% *ee*) muß mit der relativen Lage der Vinylgruppe in den beiden Kontaktionspaaren zusammenhängen; in der Tat zeigen Kälottenmodelle, daß die Vinylgruppe in **5** die Hydroxygruppe in einer Position hält, die eine Wasserstoffbrückebildung begünstigt. Da diese Wechselwirkung zwischen Vinyl- und Hydroxygruppe in **6** fehlt, ist dieses Ionenpaar konformativ beweglicher, was den Enantiomerenüberschuß erniedrigt.

Die hier beschriebene enantioselektive Robinson-Anellierung kann als pseudoenzymatische Reaktion^[16] in der Organischen Synthese betrachtet werden; sie ist leicht



[*] Dr. A. Bhattacharya, Dr. U.-H. Dolling, Dr. E. J. J. Grabowski, Dr. S. Karady, K. M. Ryan, Dr. L. M. Weinstock
Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories, Merck & Co., Inc.
P.O. Box 2000, Rahway, NJ 07065 (USA)

[**] Efficient Catalytic Asymmetric Alkylation, 2. Mitteilung. – 1. Mitteilung: [6].

durchzuführen und ergibt beide Enantiomere in hoher chemischer und optischer Ausbeute.

Eingegangen am 20. November 1985,
veränderte Fassung am 19. Februar 1986 [Z 1544]

CAS-Registry-Nummern:

1b: 101165-82-6 / **2b:** 101165-84-8 / **3:** 101165-85-9 / **4a:** 101165-86-0 / **4b:** 101165-87-1 / **4c:** 101165-88-2 / **4d:** 81997-33-3 / (CICH₂COOEt): 105-39-5 / (E)-CICH₂CH=CCICH₃: 7415-31-8 / (Z)-CICH₂CH=CCICH₃: 10075-38-4 / *N*-(*p*-Trifluormethylbenzyl)cinchoniniumbromid: 95088-20-3 / *N*-(*p*-Trifluormethylbenzyl)cinchonidiniumbromid: 101311-12-0.

- [1] a) M. E. Jung, *Tetrahedron* 32 (1976) 3; b) R. E. Gawley, *Synthesis* 1976, 777.
- [2] M. Pfau, G. Revial, A. Guigant, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 273, zit. Lit.
- [3] K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 2238.
- [4] D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 625.
- [5] E. J. Cragoe, Jr., G. E. Stokker, N. P. Gould, *U. S. Pat.* 4316043 (1982).
- [6] U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 446.
- [7] P. Wichterle, J. Prochazka, J. Hofman, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 13 (1948) 300.
- [8] 1,3-Dichlor-2-butene von du Pont als Isomerenmischung (*Z*:*E*=4:1).
- [9] Die Katalysatoren sind bei Chemical Dynamics Corporation, South Plainfield, NJ, USA, erhältlich.
- [10] a) Der Enantiomerenüberschuss wurde NMR-spektroskopisch (CDCl₃, Tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-*d*-camphoratoeuropium(III)]) und/oder durch HPLC-Trennung der diastereomeren Ketale von **3** (mit (2*R*,3*R*)-(-)-2,3-Butandiol) an einer ionischen L-Phenylglycin-Pirkle-Säule bestimmt; b) die absolute Konfiguration der Produkte wurde durch Überführen des (*R*)-(-)-Indanons **2c** in die (*R*)-(+)Carbonsäure **4d** bestimmt, von der eine Röntgen-Strukturanalyse durchgeführt wurde.
- [11] *Arbeitsvorschriften:* a) **2b:** 1.64 g (6.03 mmol) **1b**, 4.5 g (36 mmol) 1,3-Dichlor-2-butene und 0.32 g (0.60 mmol) *N*-(*p*-Trifluormethylbenzyl)cinchonidiniumbromid wurden unter N₂ in Toluol/50% wäßriger NaOH (75 mL: 15 mL) in einem 300 mL-Autoklaven bei 20°C 18 h mit 1100 Umdrehungen/min gerührt. b) **2b:** 9.9 g (36.4 mmol) **1b**, 15 g (120 mmol) 1,3-Dichlor-2-butene und 5.4 g (10.1 mmol) *N*-(*p*-Trifluormethylbenzyl)cinchonidiniumbromid wurden unter N₂ in Toluol/50% wäßriger NaOH (300 mL: 60 mL) in einem 500 mL-Autoklaven bei 20°C 24 h mit 1800 Umdrehungen/min gerührt.
- [12] Die hohe Ausbeute (97%) von Hydrolyse und Cyclisierung **2c**→**4a** ist entscheidend für den Erfolg der Gesamtsynthese.
- [13] Zu nichtbindenden, anziehenden Wechselwirkungen siehe E. R. Carter, B. Nilsson, K. Olsson, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6155; E. R. Carter, P. Stilbs, *ibid.* 98 (1976) 7515.
- [14] T. H. Lowry, K. S. Richardson: *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*. Harper and Row, New York 1976, S. 60.
- [15] Röntgen-Strukturanalysen von *N*-(*p*-Trifluormethylbenzyl)cinchonidiniumbromid und *N*-Benzylcinchoniniumchlorid zeigen deutlich die Pseudospiegelbildbeziehung, wobei die Spiegelebene durch den Chinolingering, die C—O-Bindung und die *N*-Benzylgruppe definiert ist (persönliche Mitteilung, J. Springer, Merck, Sharp & Dohme).
- [16] K. B. Sharpless, S. S. Woodard, M. G. Finn in W. Bartmann, B. M. Trost (Hrsg.): *Selectivity – A Goal for Synthetic Efficiency*. Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 377.

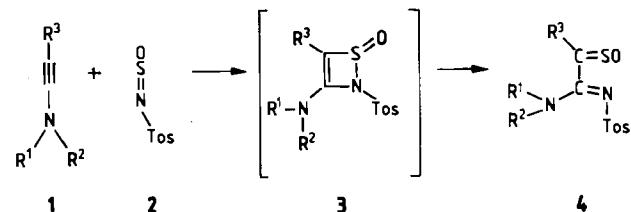
Thioketon-S-oxide durch [2+2]-Cycloaddition von Inaminen mit *N*-Sulfinyl-tosylamid

Von Steffen Kosack, Gerhard Himbert* und Gerhard Maas

Inamine reagieren unter [2+2]-Cycloaddition mit Verbindungen, die elektrophile CC-Doppelbindungen, Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Iminogruppen enthalten^[1]. Während die dabei entstehenden Cyclobutene in der Regel stabil sind^[1,2] (Ausnahme^[3]), isomerisieren die primär gebildeten 1,2-Dihydrooxet-, -thiet- und -azet-Derivate durch elektrocyclische Ringöffnung zu α,β-ungesättigten Amiden, Thioamiden bzw. Amidinen^[1,4].

* Prof. Dr. G. Himbert, Dipl.-Chem. S. Kosack, Prof. Dr. G. Maas
Fachbereich Chemie der Universität
Postfach 3049, D-6750 Kaiserslautern

Bei unseren Untersuchungen über Cycloadditionen von Inaminen haben wir **1a-f** mit *N*-Sulfinyl-tosylamid **2** umgesetzt^[5]. Wir isolierten in guten Ausbeuten (66–90%) die α-Amidino-thioketonoxide **4** (Tabelle 1)^[6], deren Bildung sich durch spontane Ringöffnung der primär entstehenden 1,2-Thiazet-Derivate **3** erklären lässt (Schema 1).



1,3,4	a	b	c	d	e	f
R ¹	Et	Et	Me	Me	Me	Ph
R ²	Et	Et	Ph	Ph	Ph	Ph
R ³	Me	Ph	H	Me	Ph	H

Schema 1.

Die Konstitution der offenkettigen Produkte **4** wird vor allem durch ihre IR-Spektren belegt: Für den *N*-Sulfonylamidin-Teil sprechen intensive Banden in den Bereichen 1510–1560 cm⁻¹ (C=N) sowie 1270–1305 und 1139–1152 cm⁻¹ (SO₂), wobei besonders der Bereich der asymmetrischen SO₂-Valenzschwingung ($\tilde{\nu} \approx 1300$ cm⁻¹) charakteristisch ist^[7]. Der Sulfinylgruppe ordnen wir eine der intensiven Absorptionen zwischen 1075 und 1139 cm⁻¹ zu^[8]. Strukturbestätigend ist in den ¹H-NMR-Spektren von **4c** und **4f** die chemische Verschiebung des Thiocarboxyld-H-Atoms ($\delta > 9$; siehe Tabelle 1). Auch die Lage des Signals und die Größe der Kopplungskonstanten für das Thiocarbonyl-C-Atom in den ¹³C-NMR-Spektren von **4a** ($\delta = 183.77$; q, $^2J = 8.2$ Hz), **4b** (175.28; s) und **4f** (163.86; d, $^1J = 179$ Hz) stimmen mit Struktur **4** überein. Die Addukte **4** haben die aufgrund ihrer Sulfinylgruppe erwartete Reaktivität^[8]: Desulfurierung bei Photolyse von **4a** und **4b**, Diels-Alder-Reaktivität der CS-Doppelbindung von **4c** und **4f** gegenüber 2,3-Dimethyl-1,3-butadien und Hydrolyse von **4f** zum Acetamidin-Derivat.

Tabelle 1. Schmelzpunkte, Konfigurationszuordnung und ausgewählte ¹H-NMR-Daten von **4**.

4	Fp [°C]	Konfi- guration	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ-Werte) NR ¹ R ² (Alkyl)	R ³
a	110–111	<i>E</i>	1.19 (t; 6 H) 3.43 (4 H) [a]	2.54 (s; 3 H)
b	127–128	<i>E</i>	1.13 (t; 3 H) 1.26 (t; 3 H) 3.20–3.90 (m; 4 H)	7.40 (m; 3 H) 7.95 (m; 2 H)
c [b]	91–92	<i>E</i>	3.40 (s; 3 H)	9.39 (s; 1 H)
	155–156	<i>Z</i>	3.40 (s; 3 H)	9.09 (s; 1 H)
d [c]	133–134	<i>Z</i>	3.39 (s; 3 H)	2.21 (s; 3 H)
e	140–141	<i>Z</i> [d]	3.51 (s; 3 H)	[d]
f [e]	160–161	<i>Z</i>	—	9.34 (s; 1 H)

[a] Unstrukturiertes breites Signal. [b] Das *E*-Isomer erhält man bei Zugabe von **1c** zu **2** und rascher Isolierung; in Lösung wandelt es sich in das *Z*-Isomer um (z. B. in CDCl₃ bei Raumtemperatur in ca. 1 h). [c] Im ¹H-NMR-Spektrum treten innerhalb von 5 h neue Signale auf ($\delta = 2.27$ und 3.43, < 40%), die wir der *E*-Form zuordnen. [d] Wegen Überlagerung der Arylprotonen-Signale keine sichere Konfigurationszuordnung möglich. [e] Die ¹H-NMR-Spektren einiger Kristallfraktionen zeigen ein zweites, weniger intensives Singulett bei $\delta = 9.50$, das wir der *E*-Form zuordnen.