

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*-Benzylcinchoninium-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-buten (Wichterle-Reagens^[7]) als Syntheseäquivalent von Methylvinylketon^[1b].

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

als chiralet Phasentransfer-Katalysator ergab (*S*)-(+)-6,7-Dichlor-2-(3-chlor-2-butenyl)-5-methoxy-2-propyl-1-indanon **2b** in 92% *ee*^[10a] und 99% Ausbeute^[11a]. Unter der Annahme, daß die Reaktion über Kontaktionenpaare 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** (ClCH₂COOEt, K₂CO₃, KI, Triton-X-405, Toluol, Rückfluß); 5. Hydrolyse zu **4d** mit KOH (KOH: **4c** = 2.5:1, Toluol, Rückfluß)^[12].

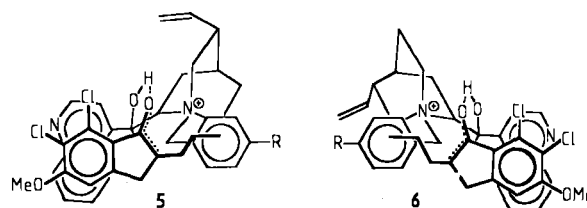
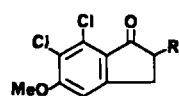


Abb. 1. Kontaktionenpaare **5** und **6** des Enolats von **1b** mit *N*-(*p*-Trifluormethylbenzyl)cinchoninium bzw. *N*-(*p*-Trifluormethylbenzyl)cinchonidinium.

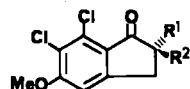
Wie die selektive Bildung von **2a** durch ein Kontaktionenpaar erklärt werden konnte^[6], so gelingt dies auch für die von **2b** (**5**, Abb. 1). Allerdings ist eine der anziehenden π - π -Wechselwirkungen hier durch eine anziehende, nicht-bindende Alkyl- π -Wechselwirkung ersetzt^[13] (ohne Verlust an *ee*!). Die übrigen ionischen und π - π -Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrücken sind in **5** erhalten geblieben. Das Auftragen von lg(*ee*/*ee*₀) gegen σ für Katalysatoren mit verschiedenen *p*-substituiertem Phenylring (Hammett-Beziehung) ergibt einen ρ -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 Kontaktionenpaares (**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 Kontaktionenpaaren zusammenhängen; in der Tat zeigen Kollisionsmodelle, daß die Vinylgruppe in **5** die Hydroxygruppe in einer Position hält, die eine Wasserstoffbrückenbildung 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



1a, R = C₆H₅

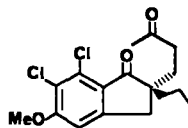
1b, R = *n*-C₃H₇



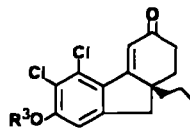
2a, R¹ = C₆H₅, R² = CH₃

2b, R¹ = *n*-C₃H₇, R² = -CH₂CH=C(Cl)CH₃

2c, R¹ = -CH₂CH=C(Cl)CH₃, R² = *n*-C₃H₇



3



4a, R³ = CH₃

4b, R³ = H

4c, R³ = CH₂COOEt

4d, R³ = CH₂COOH

[*] 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 Alkylations, 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: 101165-83-7 / 2c: 101165-84-8 / 3: 101165-85-9 / 4a: 101165-86-0 / 4b: 101165-87-1 / 4c: 101165-88-2 / 4d: 81997-33-3 / (ClCH₂COOEt: 105-39-5 / (E)-ClCH₂CH=CClCH₃: 7415-31-8 / (Z)-ClCH₂CH=CClCH₃: 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-buten 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-(heptafluorpropylhydroxymethyl)-d-camphorato)europium(III)) und/oder durch HPLC-Trennung der diastereomeren Ketale von 3 (mit (2R,3R)-(-)-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-buten und 0.32 g (0.60 mmol) N-(p-Trifluormethylbenzyl)cinchoniniumbromid 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-buten 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 Chinolinring, die C—O-Bindung und die N-Benzylgruppe definiert ist (persönliche Mitteilung, J. Springer, Merck, Sharp & Dohme).
[16] K. B. Sharpless, S. S. Woodward, M. G. Finn in W. Bartmann, B. M. Trost (Hrsg.): *Selectivity – A Goal for Synthetic Efficiency*. Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 377.

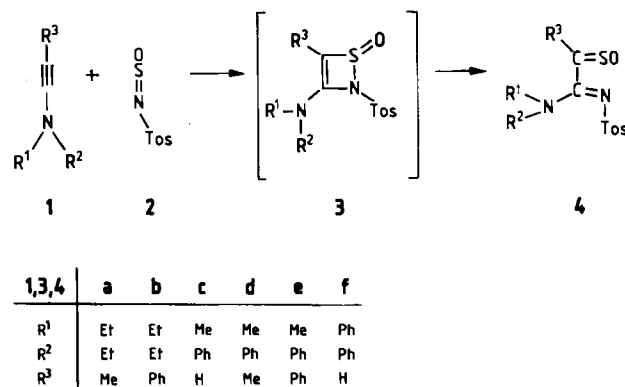
Thioketon-S-oxide durch [2 + 2]-Cycloaddition von Inaminen mit N-Sulfinyl-tosylamid

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 Amidinen, Thioamidinen 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).



Schema 1.

Die Konstitution der offenkettigen Produkte 4 wird vor allem durch ihre IR-Spektren belegt: Für den N-Sulfonyl-amidin-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 Thioaldehyd-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]	Konfiguration	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ-Werte NR ¹ R ² (Alkyl)	R ³
a	110–111	E	1.19 (t; 6 H) 3.43 (4 H) [a]	2.54 (s; 3 H)
b	127–128	E	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]	91–92 155–156	E Z	3.40 (s; 3 H) 3.40 (s; 3 H)	9.39 (s; 1 H) 9.09 (s; 1 H)
d [c]	133–134	Z	3.39 (s; 3 H)	2.21 (s; 3 H)
e	140–141	Z [d]	3.51 (s; 3 H)	[d]
f [e]	160–161	Z	—	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.