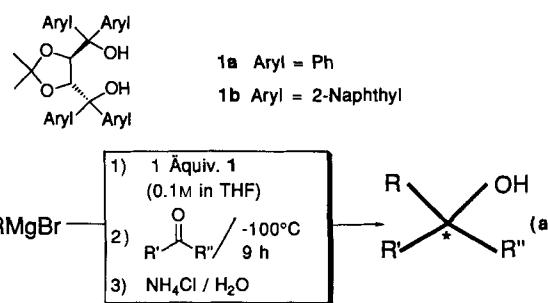


- [8] P. Binger, J. Haas, A. T. Herrmann, F. Langhauser, C. Krüger, *Angew. Chem.* 1991, 103, 316–318; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 310–312.
 [9] J. Grobe, D. Le Van, B. Krebs, R. Fröhlich, A. Schiemann, *J. Organomet. Chem.* 1990, 389, C29–C33; J. Grobe, D. Le Van, U. Althoff, B. Krebs, M. Dartmann, R. Gleiter, *Heteroat. Chem.* 1991, 2, 385–394.
 [10] Anmerkung bei der Korrektur (8. November 1991): E. Niecke et al. erhielten einen analogen Komplex aus $(Me_3Si)_2PrNC\equiv P$ und $[Ni(CO)_4]$; persönliche Mitteilung, 1991.



Enantiomerenreine tertiäre Alkohole durch TADDOL-vermittelte Additionen an Ketone – oder wie man ein Grignard-Reagens enantioselektiv macht **

Von Beat Weber und Dieter Seebach*

Es ist im allgemeinen schwieriger, tertiäre stereogene Zentren selektiv zu erzeugen als sekundäre, wie die wenigen Beispiele für enantio- und diastereoselektive nucleophile Additionen an Ketone unter C-C-Verknüpfung^[1] zeigen. Um so mehr freuten wir uns jetzt festzustellen, daß sich primäre Alkyl-Grignard-Verbindungen in Gegenwart der chiralen TADDOL(1)-Magnesium-Alkoholate (TADDOL: $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol) an Aryl-, Vinyl- und Alkinyl-Ketone mit Enantioselektivitäten bis > 99:1 addieren.

Die Durchführung der Reaktion, die mit Acetophenon optimiert wurde (Produkte 2–8), ist denkbar einfach: Das TADDOL^[2] wird durch Zugabe von 2 Äquivalenten Grignard-Reagens doppelt deprotoniert und die resultierende $BrMg$ -Alkoholatlösung in Tetrahydrofuran mit 1 Äquivalent $RMgBr$ versetzt (Lösung ca. 0.1 M an Diolat und an Grignard-Reagens). Man kühlt auf $-100^{\circ}C$ Innentemperatur, ein Keton wird zu der Suspension gegeben, und die resultierende Reaktionsmischung wird nach 9 h aufgearbeitet [Gl. (a)]. Die Ergebnisse, die mit 0.5 mmol-Ansätzen erhalten wurden, sind in Tabelle 1 zusammengefaßt; wie aus der mehrfach reproduzierten Arbeitsvorschrift hervorgeht, ist die Umsetzung aber auch in größeren Ansätzen durchführbar.

Folgende Charakteristika der Reaktion wurden bei den bisherigen Anwendungen beobachtet:

a) Die Addition von Ethyl- und Propylmagnesiumbromid an Acetophenon erfolgt laut Vergleich des Drehsinns der Produkte 2 und 3 mit Literaturangaben^[3a] von der *Re*-Seite, so daß für alle Addukte des gleichen Typs (2–8) im Formelbild die (*R*)-Konfiguration gezeichnet ist.

b) Auch mit 0.25 Äquivalenten 1a-Mg-Alkoholat erhält man das rechtsdrehende Produkt 4 noch im Verhältnis 92:8 bevorzugt^[3b].

c) Sterische Hinderung (besonders bei den Resten iC_3H_7 und tC_4H_9 des Grignard-Reagens sowie bei höheren Arylketonen oder *ortho*-Tolylmethylketon) verringert unter Standardbedingungen die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch (Produkte 9 und 10).

d) Das Tetra- β -naphthyl-TADDOL 1b^[2a] ergibt etwas höhere Selektivitäten als das Tetraphenyl-Derivat 1a^[3c] (Produkt 10).

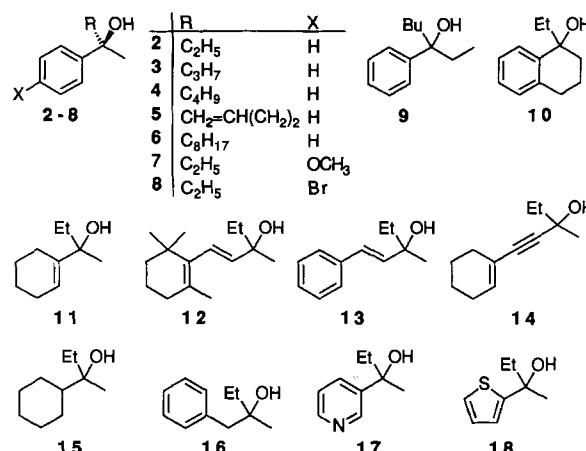


Tabelle 1. Additionen verschiedener Grignard-Reagentien an Ketone in Gegenwart der $(BrMg)_2$ -Derivate von 1 [Gl. (a)]. Die Enantiomerenverhältnisse wurden mit Cyclodextrin-GC-Säulen bestimmt; > 99:1 bedeutet, daß der Integrator das zweite Enantiomer nicht mehr erfaßt. Der angegebene Drehsinn gilt für $[\alpha]_D^{25}$ -Werte in Methanol.

R in $RMgBr$	TADDOL	Keton	Nr.	Produkt	
				Ausb. [%]	Verhältnis der Enantiomere (Drehsinn)
2–8	1a	$C_6H_5COCH_3$ [a]	2 (X = H)	62	99:1 (+)
	1a	$C_6H_5COCH_3$	3 (X = H)	84	>99:1 (+)
	1a	$C_6H_5COCH_3$ [b]	4 (X = H)	75	>99:1 (+)
	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	1a $C_6H_5COCH_3$	5 (X = H)	60	>99:1 (-)
	C ₈ H ₁₇	1a $C_6H_5COCH_3$	6 (X = H)	58	>99:1 (+)
	C ₂ H ₅	1a 4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄ COCH ₃	7 (X = OCH ₃)	75	96:4 (+)
	C ₂ H ₅	1a 4-BrC ₆ H ₄ COCH ₃	8 (X = Br)	90	97:3 (+)
	C ₄ H ₉	1a $C_6H_5COC_2H_5$	9	7	95:5 (-)
	C ₂ H ₅	1a α -Tetralon	10	28	95:5 (+)
	C ₂ H ₅	1b α -Tetralon	10	12	97:3 (+)
	C ₂ H ₅	1a 1-Cyclohexenyl-methylketon	11	56	85:15 (-)
	C ₂ H ₅	1a β -Jonon	12	64	92:8 (-)
	C ₂ H ₅	1a (E)-4-Phenyl-3-butene-2-on	13	40 [c]	85:15
	C ₂ H ₅	1a 4-(1-Cyclohexenyl)-3-butene-2-on	14	88	88:12
	C ₄ H ₉	1a Cyclohexyl-methylketon 15		Spur	62:38
	C ₂ H ₅	1a Benzyl-methylketon 16		22	75:25
	C ₂ H ₅	1a 3-Acetyl-pyridin 17		50	98:2 (+)
	C ₂ H ₅	1a 2-Acetyl-thiophen 18		43	98:2 (+)

[a] Präparativer Ansatz siehe Arbeitsvorschrift. Dieser Versuch wurde zudem in Ansatzgrößen von 0.5–10 mmol dreimal durchgeführt. Es wurden Enantiomerenüberschüsse von 97.7–98.3 % erhalten. [b] Bei $-78^{\circ}C$: 59 % Ausbeute, Enantiomerenverhältnis 94:6. [c] Neben 13 bildet sich auch 1,4-Addukt $PhCH(Et)CH_2COCH_3$ (40 %, Enantiomerenverhältnis 70:30).

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dipl.-Chem. B. Weber

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule

ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

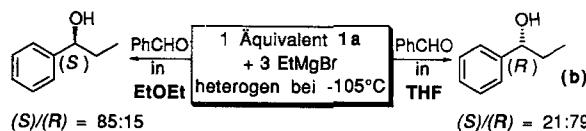
[**] Teil der geplanten Dissertation von B. Weber; vorgetragen auf der ESOC-7-Tagung in Namur, Belgien (17. Juli 1991).

e) Aliphatische Methylketone reagieren schlechter als aromatische (Produkte 11–16).

f) Die heteroaromatischen Methylketone 3-Acetyl-pyridin und 2-Acetyl-thiophen liefern gute Resultate (17 und 18).

g) Am Beispiel von **2** wurde festgestellt, daß die Reaktion nicht selektiv ist, wenn sie (unter sonst gleichen Bedingungen) in Ether statt in THF durchgeführt wird.

h) Mit Benzaldehyd ist die Selektivität der Reaktion viel geringer als mit den eingesetzten aromatischen Methylketonen; andererseits beobachten wir hier eine Umkehr des bevorzugten stereochemischen Verlaufs [Gl. (b)]^[3d] durch den Lösungsmittelwechsel von THF zu Ether!



Der beobachtete Effekt von einem zugesetzten chiralen Alkoholat auf die Reaktivität einer polaren Organometallverbindung ist bei Li-Verbindungen eingehend untersucht worden (LiX-Effekt)^[4] und kann auf die Beteiligung von Aggregaten [(Metall-R)_m(Metall-X*)]_n, im vorliegenden Fall aber auch von Spezies wie RMgOR*, oder auf die Aktivierung des Ketons durch R*OMgBr (chirale Lewis-Säure) im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der C-C-Verknüpfung zurückgeführt werden. Wie immer die hier beschriebene Reaktion im Einzelnen ablaufen mag (heterogenes Reaktionsgemisch!), sie ist bezüglich Enantioselektivität einer nucleophilen Alkylgruppenübertragung auf Ketocarbonylgruppen bisher einmalig.

Arbeitsvorschrift

2: In einem 250 mL-Schlenk-Kolben, ausgerüstet mit Magnetrührer und PT100-Innenthermometer, wurden 10 mmol (4.66 g) TADDOL **1a** unter Argon vorgelegt, in 40 mL THF (über K destilliert) gelöst, und die farblose Lösung auf -70°C gekühlt. Man versetzte mit 31 mmol (8.9 mL, 3.5 M in Ether) EtMgBr, entfernte die Kühlvorrichtung, verdünnte die erhaltene Suspension mit weiteren 70 mL THF und ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Die farblose Lösung wurde auf -105°C gekühlt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Unter intensivem Rühren wurden mit einer Spritze 9.4 mmol (1.13 g) Acetophenon zugegeben, die Lösung 9 h zwischen -105°C und -100°C gehalten^[5] und anschließend rasch mit 40 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Die organische Phase wurde in Ether aufgenommen, mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, im Wasserstrahlvakuum eingeengt, und das Produkt in einer Kugelrohrapparatur bei 0.1 Torr Druck und 150°C vom TADDOL getrennt. Es wurden 1.17 g **2** isoliert, das gemäß GC-Analyse noch 20 % Acetophenon enthielt und ein Enantiomerieverhältnis von 99:1 aufwies. Das Produkt wurde mit Flash-Chromatographie (Laufmittel: Pentan/Ether 10:1) und erneuter Destillation gereinigt: Ausbeute: 0.88 g (62 %); Enantiomerieverhältnis: 99:1; $[\alpha]_D^{20} = +17.3$ (in Substanz).

Eingegangen am 26. August 1991 [Z 4890]

CAS-Registry-Nummern:

1a, 93379-48-7; **1b**, 137365-09-4; **2**, 1006-06-0; **3**, 52992-90-2; **(R)-4**, 73464-88-7; **(S)-4**, 19641-54-4; **5**, 137628-36-5; **6**, 137628-37-6; **(R)-7**, 137628-38-7; **(S)-7**, 137628-39-8; **(R)-8**, 137628-40-1; **(S)-8**, 137628-41-2; **(R)-9**, 137628-42-3; **(S)-9**, 137524-67-5; **(R)-10**, 137628-43-4; **(S)-10**, 137628-44-5; **(R)-11**, 137628-45-6; **(S)-11**, 137628-46-7; **(R)-12**, 137694-58-7; **(S)-12**, 137694-59-8; **(R)-13**, 137694-60-1; **(S)-13**, 137694-61-2; **(R)-14**, 137628-47-8; **(S)-14**, 137647-80-4; **(R)-15**, 115921-18-1; **(S)-15**, 33204-54-5; **(R)-16**, 55016-95-0; **(S)-16**, 56640-51-8; **(R)-17**, 137628-48-9; **(R)-18**, 137628-49-0; EtMgBr, 925-90-6; PrMgBr, 927-77-5; BuMgBr, 693-03-8; 4-(1-Cyclohexenyl)-3-butin-2-on, 13757-03-4; **(R)-4**-Phenylhexan-2-on, 115651-75-7; **(S)-4**-Phenylhexan-2-on, 16460-85-8; **(S)-1**-Phenylpropanol, 613-87-6; **(R)-1**-Phenylpropanol, 1565-74-8; Brom-but-enylmagnesium, 7103-09-5; Bromoctylmagnesium, 17049-49-9; Acetophenon, 98-86-2; 4-Methoxyacetophenon, 100-06-1; 4-Bromacetophenon, 99-90-1; Propiophenon, 93-55-0; α -Tetralon, 529-34-0; 1-Cyclohexenyl-methylketon, 932-66-1; β -Ionon, 79-77-6; **(E)-4**-Phenyl-3-but-en-2-on, 1896-62-4; Cyclohexyl-methylketon, 823-76-7; Benzyl-methylketon, 103-79-7; 3-Acetylpyridin, 350-03-8; 2-Acetylthiophen, 88-15-3; Benzaldehyd, 100-52-7.

[1] Siehe z.B. einige diastereoselektive Herstellungsverfahren für β -Hydroxy-carbonylderivate (Aldole), die sich formal von einem Keton ableiten (*tert*-Alkoholfunktion): D. Seebach, L. Widler, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1972–

1981, zit. Lit.; D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, N. Mandel, G. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1154–1156, zit. Lit.; D. Seebach, U. Gysel, J. N. Kinkel, *Chimia* **1991**, 45, 114–117, zit. Lit.

[2] Herstellung von TADDOL und katalytische Anwendung der Ti-Derivate für die stereoselektive Addition von R₂Zn an Aldhyde: a) A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysel, L. LaVecchia, *Chimia* **1991**, 45, 238–244; b) B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 100–101; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 99–101; c) D. Seebach, L. Behrendt, D. Felix, *ibid.* **1991**, 103, 991–992 bzw. *1991*, 30, 1008–1009; d) B. Schmidt, D. Seebach, *ibid.* **1991**, 103, 1383 bzw. *1991*, 30, 1321.

[3] a) (*R*)-(+)2-Phenyl-2-butanol und -pentanol: für Konfigurationszuordnungen siehe: D. J. Cram, J. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4516–4522 und M. Tramontini, L. Angiolini, C. Fouquey, J. Jacques, *Tetrahedron* **1973**, 29, 4183–4187; b) Unter gleichen Bedingungen wie beim 1:1-Ansatz fällt die Ausbeute an **4** dabei aber auf 20 %; c) Mit dem α -Naphthyl-TADDOL [2a] wurde nur eine Spur **10** von 11 % ee isoliert. Vergleiche die Befunde bei der R₂Zn-Addition [2d]; d) Analyse und Zuordnung siehe [2b–d].

[4] Siehe die Diskussion in den folgenden Übersichtsartikeln und zit. Lit.: D. Seebach, *Proc. R. A. Welch Foundation Conf. Chem. Res. XXXVII, (Stereospecificity in Chemistry and Biochemistry)* **1984**, 93–145; D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624–1654 (dort vor allem Tabelle 9). Struktur von [(BuLi)₄(BuOLi)₄]: M. Marsch, K. Harms, L. Lochmann, G. Boche, *ibid.* **1990**, 102, 334–336, bzw. **1990**, 29, 308–309. Neuere Anwendung des LiX*-Effektes: M. Murakata, M. Nakajima, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1657–1658. Vergleiche auch die Diskussion der Autokatalyse und der Chiralitätsverstärkung bei Reaktionen polarer Metallderivate: H. Wynberg, *Chimia* **1989**, 43, 150–152; A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7265–7266; R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49–69.

[5] Beschreibung einer geeigneten Tieftemperatur-Apparatur: D. Seebach, A. Hidber, *Chimia* **1983**, 37, 449–462.

Photochemie von *N*-Phthaloyl- α -aminosäureestern: Ein neuer Zugang zu β,γ -ungesättigten α -Aminosäuren und Dihydrobenzazepindionen **

Von Axel G. Griesbeck * und Harald Mauder

N-substituierte Phthalimide nehmen seit geraumer Zeit einen wichtigen Platz in der synthetisch-organischen Photochemie ein. So können durch Wasserstoffabstraktion von geeigneten Positionen (γ oder δ zur Carbonylgruppe) und Cyclisierung der entstehenden 1,4- oder 1,5-Diradikale Heteropolyzyclen aufgebaut werden^[1]. Werden α -Aminosäuren mit als Phthaloylgruppe geschützter Aminofunktion belichtet, so findet ausschließlich Decarboxylierung statt^[2]. Wir berichten hier, wie sich die entsprechenden Methylester photochemisch zu einer Palette hochinteressanter Produkte umwandeln lassen.

Die *N*-Phthaloylaminosäuremethylester **1–5** (Schema 1) von **(S)-2-Aminobuttersäure**, **(S)-Valin**, **(S)-Norvalin**, **(2S,3S)-Isoleucin** und **(S)-tert-Leucin** wurden in Abwandlung einer Literaturvorschchrift^[3] durch Umsetzung von *N*-Ethoxycarbonylphthalimid mit den entsprechenden Methylesterhydrochloriden gewonnen (Methode A). Bis auf das Aminobuttersäure- und das *tert*-Leucin-Derivat **1** bzw. **5** konnten die Ausgangsverbindungen auch durch Veresterung der freien *N*-Phthaloylaminosäuren gewonnen werden (Methode B).

Die Bestrahlung dieser Verbindungen in Benzol mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 300\text{ nm}$ (Rayonet-Photoreaktor, RPR-3000 Å-Lampen, 13 °C, jeweils 0.02–0.1 M Lösungen, 24–75 h bis zum vollständigen Umsatz) führte zu drei Produkttypen: a) den Photoisomerisierungsprodukten **6–9**, b) den Dihydrobenzazepindionen **10** und **11** und c) dem Pyrroli-

[*] Priv.-Doz. Dr. A. G. Griesbeck, Dipl.-Chem. H. Mauder
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, W-8700 Würzburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Universitätsbund Würzburg gefördert. Der Degussa AG danken wir für Chemikalienspenden, Herrn Dr. K. Drauz, Degussa AG, für hilfreiche Diskussionen.