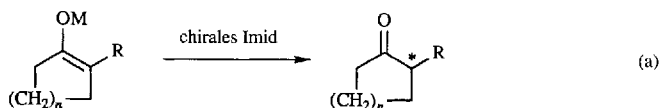


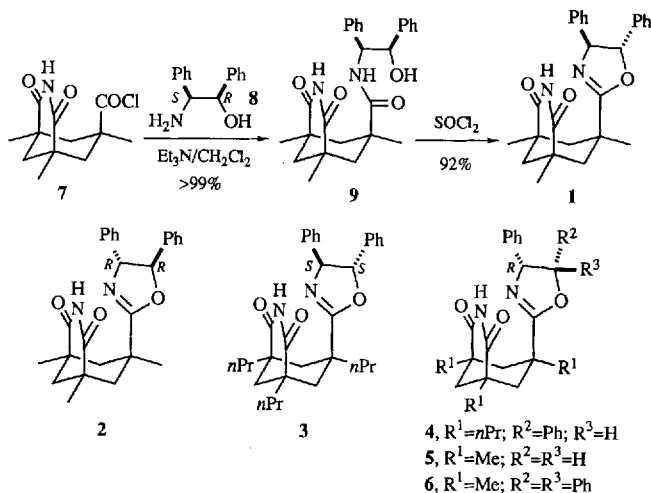
Enantioselektive Protonierung einfacher Enolate: ein chirales Imid als Protonenquelle **

Akira Yanagisawa, Takeshi Kuribayashi, Tetsuo Kikuchi und Hisashi Yamamoto *

Die enantioselektive Protonierung prochiraler Enolate gehört zu den effektivsten Methoden zur Herstellung optisch aktiver α -substituierter Carbonylverbindungen. Zwar waren zahlreiche Erfolge in den letzten zwanzig Jahren zu verzeichnen, meist wurden jedoch Substrate mit polaren Substituenten, z.B. Amino-, Hydroxy- oder Phenylgruppen, eingesetzt^[1–3]; nur wenige Methoden waren bei der asymmetrischen Induktion einfacher Enolate erfolgreich^[4]. Wir beschreiben nun eine Lösung für dieses Problem, bei der wir als neue chirale Protonenquellen das (*S,S*)-Imid **1** und das (*R,R*)-Imid **2** verwenden, die beide einen asymmetrischen 2-Oxazolinring enthalten. Wir zeigen ihre Anwendung bei der enantioselektiven Protonierung von Metall-enolaten, die ausgehend von α -monoalkylierten Cycloalkanen erhalten wurden [Gl. (a)].



Aufgrund der relativ schwachen Acidität des Imidprotons ist bei der Reaktion eines Enolats mit einem Imid eine selektive C-Protonierung zu erwarten^[5]. Das chirale Imid wurde ausgehend von einem leicht zugänglichen Derivat der Kempschen Tricarbonsäure^[6] in über 90% Ausbeute über zwei Stufen und unter Vermeidung einer beschwerlichen Racemattrennung hergestellt (Schema 1): Das Imidsäurechlorid **7**^[7] wurde mit (1*R*,2*S*)-2-Amino-1,2-diphenylethanol **8** zum Amid **9** kondensiert (>99% Ausbeute). Die Cyclisierung zum 2-Oxazolin mit Thionylchlorid vervollständigte die Synthese des (*S,S*)-Imids **1** ($[\alpha]_D^{26} = -21.9$ ($c = 0.73$ in CHCl_3))^[8,9].

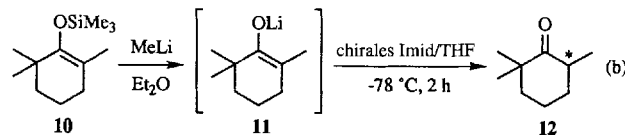


Schema 1. Oben: Synthese des (*S,S*)-Imids **1**. Unten: Formeln des (*R,R*)-Imids **2** und der Imide **3–6**.

[*] Prof. H. Yamamoto, Dr. A. Yanagisawa, T. Kuribayashi, T. Kikuchi
School of Engineering, Nagoya University
Chikusa, Nagoya 464-01 (Japan)
Telefax: Int. + 52/783-2373

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert.

Unter Verwendung der chiralen Imide verschiedener Aminoalkohole prüften wir die asymmetrische Protonierung des Lithiumenolats **11**, das durch die Reaktion des Silylenolethers **10** mit Methyllithium in Diethylether erhalten wurde [Gl. (b)]^[10].



Die Umsetzung des Lithiumenolats **11** mit einem Äquivalent des (*S,S*)-Imids **1** in THF bei -78°C für 2 h ergab (*R*)-2,2,6-Trimethylcyclohexanon **12** mit einem Enantiomerenüberschuß (*ee*) von 87% (Tabelle 1, Nr. 1). Bei Verwendung des Enantiomers, (*R,R*)-Imid **2**, wurde (*S*)-**12** mit fast gleicher Enantioselektivität gebildet (Nr. 2). Der Austausch der Methylgruppen an **1** gegen *n*-Propylgruppen^[11] hatte keinen Einfluß auf die Ergebnisse (vgl. Nr. 1 und 3). Die *cis*-Beziehung zwischen den beiden Phenylgruppen des Imids **4** hatte eine geringere Enantioselektivität zur Folge (vgl. Nr. 2 und 4). Die Konfiguration des Pro-

Tabelle 1. Protonierung des Lithiumenolats **11** mit den chiralen Imiden **1–6** [a].

Nr.	Imid	<i>ee</i> [%] [b]	Konfiguration [c]
1	1	87	<i>R</i>
2	2	88	<i>S</i>
3	3	88	<i>R</i>
4	4	60	<i>S</i>
5	5	54	<i>S</i>
6	6	85	<i>S</i>

[a] Die Ausbeuten an isoliertem **12** betrugen 97–60%. [b] Bestimmt durch GC-Analyse mit chiraler Säule (Chrompack). [c] Bestimmt durch Vergleich mit Literaturdaten; (*R*)-Isomer (46% *ee*): $[\alpha]_D^{25} = -36.3$ ($c = 1.8$ in CHCl_3) [4b]. Beobachteter $[\alpha]_D^{25}$ -Wert des (*R*)-Isomers (69% *ee*): $[\alpha]_D^{25} = -41.0$ ($c = 3.1$ in CHCl_3). RT = Raumtemperatur.

Tabelle 2. Enantioselektive Protonierung von Lithiumenolaten mit **1** und **2** [a].

Nr.	Lithiumenolat	Imid	<i>ee</i> [%] [b]	Konfiguration
1		1	68 [c]	<i>R</i> [d]
2		2	70 [c]	<i>S</i> [d]
3		1	87 [c]	<i>R</i> [f]
4		2	88 [c]	<i>S</i> [f]
5		1	96 [c]	<i>R</i> [g]
6		2	97 [c]	<i>S</i> [g]
7		1	78 [c]	—

[a] Wenn nicht anders angegeben, wurde das Lithiumenolat aus dem entsprechenden Silylenolether (1 Äquiv.) und Methyllithium (1.2 Äquiv.) in Diethylether bei Raumtemperatur erhalten. Die Protonierung wurde durch Zugabe des chiralen Imids (1.2 Äquiv.) in THF bei -78°C für 2 h durchgeführt. [b] Die Ausbeuten an isolierten Produkten betrugen abhängig von der Bildung des Enolat-Anions 94–45%. Als Nebenprodukt trat nur der ursprüngliche Silylenolether auf. [c] Bestimmt durch HPLC-Analyse des α -Methyl- α -trifluormethylphenylphenylsäure(MPTA)-Esters von *trans*-2-Methylcyclohexanol, der durch Reduktion des zugehörigen Ketons mit NaBH_4 in Methanol und Veresterung erhalten wurde. [d] Bestimmt durch Vergleich mit Literaturdaten; reines (*S*)-Isomer: $[\alpha]_D^{25} = +14$ ($c = 0.23$ in MeOH) [12]. Beobachteter $[\alpha]_D^{25}$ -Wert des (*R*)-Isomers (36% *ee*): $[\alpha]_D^{25} = -5.9$ ($c = 0.50$ in MeOH). [e] Bestimmt durch GC-Analyse mit chiraler Säule (Chrompack). [f] Vgl. Fußnote [b] in Tabelle 1. [g] Beobachteter $[\alpha]_D^{25}$ -Wert des (*S*)-Isomers (93% *ee*): $[\alpha]_D^{25} = +77.3$ ($c = 1.2$ in Et_2O). Literaturwert des (*S*)-Isomers (97% *ee*): $[\alpha]_D^{25} = +81.0$ ($c = 1.0$ in Et_2O) [13].

duktes **12** wurde durch die absolute Konfiguration des stereogenen Kohlenstoffatoms C-4 des Oxazolinrings bestimmt (Nr. 2, 4, 5 und 6). Dementsprechend sind das (*S,S*)-Imid **1** und das (*R,R*)-Imid **2** als die in diesem Zusammenhang effektivsten chiralen Protonenquellen anzusehen.

Ausgewählte Ergebnisse von Reaktionen anderer Lithiumenolate mit dem (*S,S*)-Imid **1** und dem (*R,R*)-Imid **2** sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Folgendes fällt auf: 1) Die (*R*)- und (*S*)-angereicherten Ketone konnten mit nahezu gleicher optischer Reinheit unter Verwendung des (*S,S*)-Imids **1** bzw. des (*R,R*)-Imids **2** hergestellt werden. 2) Durch zwei Methylgruppen in der C-6-Position des Enolats von 2-Methylcyclohexanon wurden die Enantioselektivitäten erhöht (Nr. 1–4). 3) Ein außerordentlich hoher Enantiomerenüberschuß wurde unter Verwendung des Enolats eines mit einer langen Alkylkette substituierten Cyclopentanons erhalten (Nr. 5 und 6).

Für den Übergangszustand dieser Protonierung ist in Abbildung 1 ein Vorschlag wiedergegeben. Das Lithiumatom des Enolats koordiniert sowohl an das Stickstoffatom des 2-Oxazolinrings als auch an ein Sauerstoffatom des Imids. Es entsteht

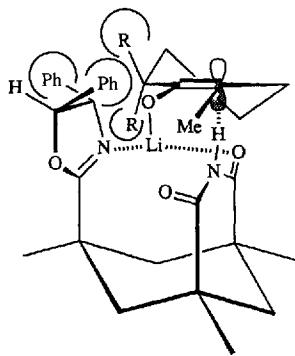


Abb. 1. Vorschlag für den Übergangszustand der asymmetrischen Protonierung von Lithiumenolaten mit dem (*S,S*)-Imid **1**.

ein Achtring, und zwar so, daß eine sterische Wechselwirkung zwischen einem Phenylsubstituenten des Oxazolinrings und der Rückseite des Alkyrrings des Enolats vermieden wird. Infolgedessen protoniert das (*S,S*)-Imid **1** das Lithiumenolat selektiv von der *si*-Seite. Sperrige Alkylsubstituenten in der C-6-Position erscheinen günstig für die enantiofaciale Diskriminierung. Weitere Untersuchungen zur asymmetrischen Protonierung mit diesen chiralen Imiden und zum genauen Reaktionsmechanismus werden zur Zeit durchgeführt.

Arbeitsvorschrift

Der Silylenolether **10** wurde aus 2,2,6-Trimethylcyclohexanon **12** hergestellt. Zu einer Lösung des Silylenolethers **10** (104 mg, 0.49 mmol) in trockenem Diethylether (2.5 mL) wurde unter Argon bei 0 °C eine Lösung von Methylolithium (1.5 M, 0.35 mL, 0.53 mmol) in Diethylether gegeben [10]. Nachdem das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur (20–25 °C) gerührt worden war, wurde die Protonierung durch Zugabe einer Lösung des (*S,S*)-Imids **1** (211 mg, 0.51 mmol) in trockenem THF (2.5 mL) bei –78 °C durchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei –78 °C gehalten. Nach Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (10 mL) wurde zweimal mit Diethylether ausgeschüttelt (2 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether, 5:1). (*R*)-(-)-**12** [4 b] (59 mg, 86%) wurde mit einem Enantiomerenüberschuß von 87% isoliert. Das Imid **1** wurde ohne einen merklichen Verlust an optischer Reinheit zurückgewonnen.

Eingegangen am 14. Juli,
veränderte Fassung am 14. September 1993 [Z 6213]

- [1] Übersichten: a) L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Launay, J.-C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1984**, 421; b) H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, 39, 413.
- [2] Neuere Veröffentlichungen: a) U. Gerlach, S. Hünig, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1323; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1283; b) C. Fehr, J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6909; c) D. Potin, K. Williams, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1420; d) O. Piva, J.-P. Pete, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5157; e) O. Piva, R. Mortezaei, F. Henin, J. Muzart, J.-P. Pete, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9263; f) F. Henin, J. Muzart, J.-P. Pete, A. M'boungou-M'passi, H. Rau, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 416; g) F. Henin, J. Muzart, J.-P. Pete, O. Piva, *New J. Chem.* **1991**, 15, 611; h) E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5483; i) F. Hénin, J. Muzart, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1161; j) A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 485; k) S. Takeuchi, N. Miyoshi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1992**, 551; l) S. Takeuchi, N. Miyoshi, K. Hirata, H. Hayashida, Y. Ohgo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 2001; m) T. Yasukata, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 35; n) T. Haubenreich, S. Hünig, H.-J. Schulz, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 443; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 398; o) C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, *ibid.* **1993**, 105, 1091, 1093 bzw. **1993**, 32, 1042, 1044.
- [3] Zur enantioselektiven Protonierung durch katalytische Antikörper: a) I. Fujii, R. A. Lerner, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8528; b) J.-L. Raymond, K. D. Janda, R. A. Lerner, *ibid.* **1992**, 114, 2257.
- [4] a) H. Hogeveen, L. Zwart, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 105; b) M. B. Eleveld, H. Hogeveen, *ibid.* **1986**, 27, 631; c) K. Matsumoto, H. Ohta, *ibid.* **1991**, 32, 4729; d) K. Fujii, K. Tanaka, H. Miyamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 247.
- [5] Die C-Protonierung muß möglicherweise gegenüber der O-Protonierung deutlich bevorzugt sein, um die hoch enantioselektive Protonierung zu erreichen; der pK_a -Wert von Succinimid beträgt beispielsweise 9.5: *The Merck Index*, 11. Aufl., Merck & Co. Inc., USA **1989**, S. 1399.
- [6] a) D. S. Kemp, K. S. Petrakis, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5140; b) J. Rebek, Jr., B. Askew, M. Killoran, D. Nemeth, F.-T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2426. c) Kürzlich berichteten Curran und Rebek et al. über asymmetrische Radikalreaktionen mit einem chiralen Imid-Auxiliar, das aus der Kempischen Tricarbonsäure hergestellt wurde: J. G. Stack, D. P. Curran, J. Rebek, Jr., P. Ballester, *ibid.* **1991**, 113, 5918; J. G. Stack, D. P. Curran, S. V. Geib, J. Rebek, Jr., P. Ballester, *ibid.* **1992**, 114, 7007.
- [7] B. Askew, P. Ballester, C. Buhr, K. S. Jeong, S. Jones, K. Parris, K. Williams, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1082.
- [8] Der Oxazolinring wurde durch Inversion am Kohlenstoffatom, das die Hydroxygruppe trägt, gebildet: J. Sicher, M. Pánková, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1955**, 20, 1409.
- [9] $[\alpha]_\text{D}^{20}$ -Wert des (*R,R*)-Imids **2**: $[\alpha]_\text{D}^{20} = +24.7$ ($c = 0.73$ in CHCl_3).
- [10] Übersicht: E. W. Colvin, *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworth, London, **1981**, S. 217.
- [11] a) K.-S. Jeong, A. V. Muehldorf, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6144; b) K. S. Jeong, T. Tjivikua, A. Muehldorf, G. Deslongchamps, M. Famulok, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1991**, 113, 201.
- [12] C. Beard, C. Djerassi, J. Sicher, F. Sipos, M. Tichy, *Tetrahedron* **1963**, 19, 919.
- [13] A. Mori, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5444.

Dialdehyd + Diamin – Polymer oder Makrocyclus?

Henri Brunner* und Hubert Schießling

Professor Otto J. Scherer zum 60. Geburtstag gewidmet

Schiff-Basen aus Salicylaldehyd **1** und primären Aminen sind gängige Chelatliganden in der Komplexchemie^[1]. Optisch aktive Salicylaldimine werden seit einiger Zeit auch erfolgreich in der enantioselektiven Katalyse eingesetzt, z.B. bei der Cyclopropanierung^[2]. Die optisch aktiven Verbindungen (*R*)-**2** und (*S*)-**2** enthalten zwei Salicylaldehydreste in einem chiralen Binaphthylsystem^[3,4]. Die Synthese von 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl-3,3'-dialdehyd **2** verläuft über die 1,1'-Kupplung der käuf-

[*] Prof. Dr. H. Brunner, Dipl.-Chem. H. Schießling
Institut für Anorganische Chemie der Universität
D-93040 Regensburg
Telefax: Int. + 941/943-4439