

Experimentelles

Alle Reaktionen wurden unter Argon mit den üblichen Schlenk- und Hochvakuum-Techniken sowie mit wasserfreien und luftfreien Lösungsmitteln durchgeführt.

2: (Methode A): Zu einer Lösung von **1** (0.250 g, 0.916 mmol) in 10 mL THF wurde mit einer Spritze tropfenweise Ethylensulfid (54.5 μ L, 0.916 mmol) gegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 7 h gerührt, wobei eine Farbänderung von Grün nach Blau auftrat. Anschließend filtriert man ab, wasch den Rückstand mit THF (3×5 mL), engt das Filtrat auf 5 mL ein und füllt das Produkt durch Zugabe von 5 mL Pentan aus. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Pentan gewaschen (3×5 mL) und das verbleibende Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.076 g (0.28 mmol, 30%) von **2** als dunkelblaue Mikrokristalle.

Methode B: **2** wurde in einer Ausbeute von 21 % aus **3** nach dem oben beschriebenen Verfahren bei 0°C und 30 min Reaktionszeit hergestellt.

4, 5, 6: Alle Verbindungen wurden analog **2** hergestellt. Reaktionsbedingungen sind in den Reaktionsgleichungen, Ausbeuten im Text angegeben.

7: Eine Lösung von **6** (0.050 g, 0.17 mmol) in 1 mL C_6D_6 wurde Kohlenmonoxid (1 atm) ausgesetzt. Nach 30 min wurde der CO-Überschuss entfernt und die flüchtigen Bestandteile von $[(\text{bpy})\text{Ni}(\text{CO})_2]$ durch Vakuum-Transfer abgetrennt. Die mit $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (mit Ferrocen als internem Standard) ermittelte Ausbeute von **7** betrug 0.047 mmol (28%). Das Produkt wurde durch Spektrenvergleich mit einer authentischen Probe identifiziert.

Eingegangen am 22. März,
veränderte Fassung am 13. Mai 1994 [Z 6785]

- [1] S. W. Ragsdale, H. G. Wood, T. A. Morton, L. G. Ljungdahl, D. V. DerVartanian in *The Bioinorganic Chemistry of Nickel* (Hrsg.: J. R. Lancaster), VCH, Weinheim, 1988, Kap. 14.
- [2] P. Stavropoulos, M. Carrie, M. C. Muetterties, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5385; P. Stavropoulos, M. C. Muetterties, M. Carrie, R. H. Holm, *ibid.* **1991**, *113*, 8485.
- [3] P. T. Matsunaga, G. L. Hillhouse, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2075.
- [4] R. D. Adams, J. E. Babin, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3418; R. D. Adams, J. E. Babin, M. Tasi, *ibid.* **1986**, *25*, 4514.
- [5] R. D. Adams, M. P. Pompeo, *Organometallics* **1990**, *9*, 1718; *ibid.* **1992**, *11*, 2281; R. D. Adams, M. P. Pompeo, W. Wu, J. H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8207.
- [6] T. Saito, Y. Uchida, A. Misono, A. Yamamoto, K. Morisaki, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5198.
- [7] **2** entsteht auch bei der Reaktion von $[(\text{bpy})\text{Ni}(\text{Bu})_2]$ mit Ethylensulfid, was darauf hinweist, daß die Ethylenheit im Metallacyclus nicht einer der Ethylgruppen von **1** entspricht.
- [8] L. Sacconi, I. Mani, A. Bencini in *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, 1987, Kap. 50; B. Krebs, G. Henkel, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 769.
- [9] K. I. Han, A. M. Piotrowski, J. J. Eisch in *Organometallic Syntheses*, Vol. 3 (Hrsg.: R. B. King, J. J. Eisch), Elsevier, Amsterdam, 1986, S. 112.
- [10] J. J. Eisch, L. E. Hallenbeck, K. I. Han, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2963.
- [11] E. Uhlig, G. Fehske, B. Nestler, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1980**, *465*, 141; K. Sano, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1983**, *115*; R. Fischer, B. Nestler, H. Schütz, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1989**, *577*, 111; R. Fischer, D. Walther, G. Braunlich, B. Deutscht, W. Ludwig, H. Bandmann, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *427*, 395.
- [12] S. Komiya, Y. Akai, K. Tanaka, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* **1985**, *4*, 1130.
- [13] Eine Mischung von $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ und $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ katalysiert die Carbonylierung von Thietan zu γ -Thiobutyrolacton (60 atm CO, 125°C , 2 d): M.-D. Wang, S. Calet, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 20.
- [14] R. Signer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1930**, *478*, 246; E. P. Clark, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* **1941**, *13*, 820.

Ein neuer Ansatz zur stereoselektiven Synthese von β -Mannosiden

Yukishige Ito und Tomoya Ogawa *

Von den bei der Synthese von Oligosacchariden zu lösenden Problemen gilt der Aufbau von β -Mannosiden als besondere Herausforderung. Ein β -Mannoserest, der an die C-4-Position von *N*-Acetylglucosamin (GlcNAc) gebunden ist, bildet die Grundstruktur von Asparagin(Asn)-verknüpften Oligosacchariden^[1]. Die Bildung einer solchen glycosidischen Verknüpfung ist daher von allgemeiner Bedeutung für die Synthese von Glycokonjugaten. Wegen der 1,2-*cis*-Anordnung und der stereochemisch ungünstigen äquatorialen C-O-Verknüpfung am anomeren Zentrum lassen sich β -Mannoside mit konventionellen Methoden nur schwer aufbauen^[2]. Obgleich die Methode mit unlöslichen Silberkatalysatoren (Ag-Silikat oder -zeolith) einen Zugang zu den gewünschten Verbindungen ermöglicht^[3], hängt das Ausmaß der β -Selektivität dabei stark von der Reaktivität des Substrats ab. Infolgedessen ist die Wahl der Schutzgruppen sowohl für den Glycosyldonor als auch für den Acceptor (Aglycon) der bestimmende Faktor für einen selektiven Reaktionsverlauf^[4]. Darüber hinaus ist bei diesem Verfahren ein sehr instabiles Bromid als Donor erforderlich, so daß die Anwendung moderner Glycosidierungsverfahren^[5], die an komplexe Oligosaccharidsynthesen besser angepaßt sind als an die konventionelle, auf Halogeniden basierende Methode, im wesentlichen ausgeschlossen ist.

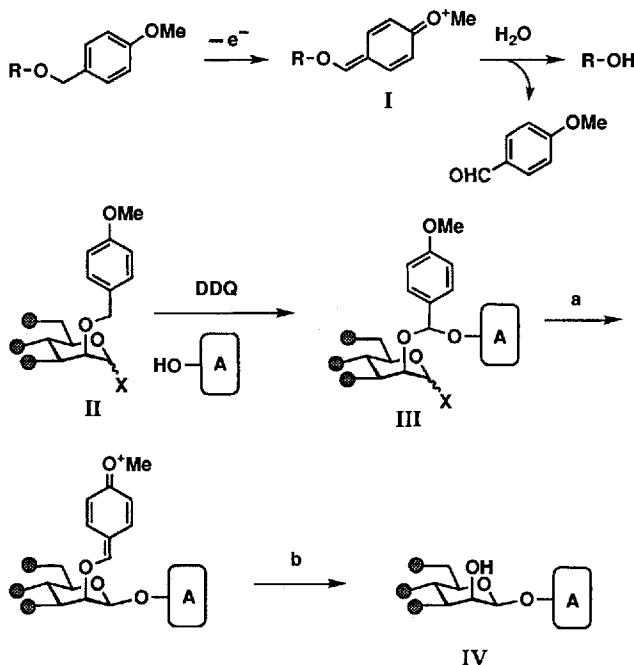
Ein neuartiges Konzept, die sogenannte Aglycon-Abspaltung (aglycon delivery), wurde von Barresi und Hindsgaul^[6], später von Stork und Kim^[7, 8] beschrieben. Zwar kann in beiden Arbeiten die Stereochemie vollständig kontrolliert werden, aber es müssen jeweils auch recht empfindliche Zwischenprodukte (Isopropenylether oder Alkoxychlorosilane) gehandhabt werden. Darüber hinaus kann die gesamte Reaktionsfolge nur mit wenigen Schutzgruppen durchgeführt werden.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wollten wir *p*-Methoxybenzylether (PMB-Ether) als stereokontrollierende Elemente einsetzen. Die PMB-Gruppe wird in der organischen Synthese im allgemeinen als Schutzgruppe für Alkohol funktionen eingesetzt. Sie kann oxidativ mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon (DDQ)^[9] oder Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN)^[10] abgespalten werden, sehr wahrscheinlich über ein Oxacarbenium-Ion **I** als Zwischenstufe (Schema 1). Nach unserer Strategie sollte der Mannosyldonor **II**, an dessen C-2-Position eine PMB-Gruppe gebunden ist, mit einem Alkohol in Gegenwart von DDQ und unter Wasserausschluß das gemischte Acetal **III** liefern^[11]. Nach anschließender Aktivierung der anomeren Position sollte das β -Mannosid **IV** entstehen. Um diesen Ansatz zu erproben, wurde das Mannosylfluorid **1**^[12], wie in Schema 2 dargestellt, in sechs Stufen und einer Gesamtausbeute von 65 % aus dem bekannten Orthoester **2** synthetisiert.

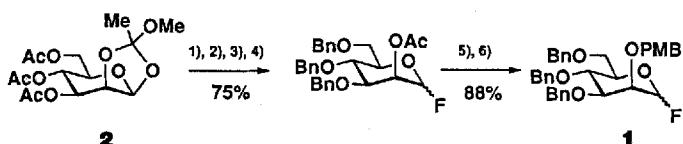
Für die β -Mannosidierung wurde **1** als Glycosyldonor eingesetzt, wobei dessen Reaktion mit den Alkoholen **3a–c** in CH_2Cl_2 in Gegenwart von DDQ und Molekularsieb (4 Å) glatt verlief. Das entsprechende gemischte Acetal wurde ohne Reinigung mit $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3(\text{AgOTf})$ und SnCl_2 in Gegenwart von

[*] Prof. Dr. T. Ogawa^[1+1], Dr. Y. Ito
The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN)
Wako-shi, Saitama 351-01 (Japan)
Telefax: Int. + 48/462-4680

[+] 2. Adresse: Department of Cellular Biochemistry
Faculty of Agriculture, The University of Tokyo
Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan)

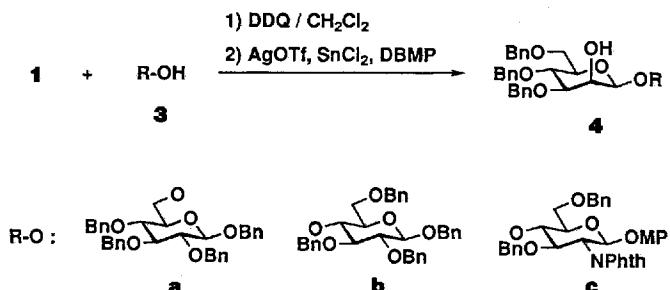


Schema 1. β -Mannosidierung mit einem 2-O-PMB-Derivat. a: Aktivierung; b: Aufarbeitung. \square = Aglycon; Ac = Acetyl; Bn = Benzyl.



Schema 2. Synthese von Mannosylfluorid 1. 1) NaOMe/MeOH, Raumtemperatur; 2) Benzylchlorid, NaH/DMF, 0°C → Raumtemperatur; 3) 70% AcOH, Raumtemperatur; 4) Et₂NSF₃/Toluol, 0°C ; 5) iBu₂AlH/THF, -40°C ; 6) PMBCl, NaH/DMF, 0°C → Raumtemperatur.

2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DBMP) und Molekularsieb (4 Å) umgesetzt (Schema 3). Die Disaccharide **4a–c** wurden stereoselektiv erhalten (Tabelle 1)^[13].



Schema 3. Stereoselektive Mannosidierung. Lösungsmittel von Schritt 2) sind in Tabelle 1 angegeben. Phth = Phthaloyl.

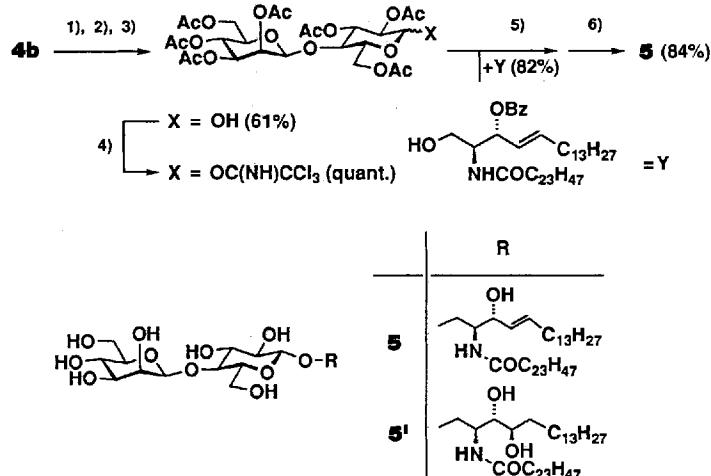
Tabelle 1. Stereoselektive Mannosidierung.

Beispiel	ROH	Solvans [a]	Produkt	Ausb. [%]	$[\alpha]_D$ [b]
1	3a [c]	Et ₂ O	4a	74	
2	3a	CH ₂ Cl ₂	4a	65	-4.7 (<i>c</i> = 1.1)
3	3a	MeCN	4a	67	
4	3b [c]	CH ₂ Cl ₂	4b	52	
5	3b	Et ₂ O	4b	45	+3.0 (<i>c</i> = 0.8)
6	3c [d]	CH ₂ Cl ₂	4c	40	+45.2 (<i>c</i> = 1.4)

[a] Eingesetztes Lösungsmittel bei der Umsetzung mit AgOTf/SnCl₂/DBMP. [b] In CHCl₃ bei $20 \pm 3^\circ\text{C}$ gemessen. [c] Siehe Lit. [19a]. [d] Siehe Lit. [19b].

Obwohl der Einfluß des Lösungsmittels minimal zu sein scheint (vgl. Beispiele 1–3 sowie 4 und 5 in Tabelle 1), war die Reaktion in Toluol recht langsam und führte zu einer schwer handhabbaren Mischung. Dies ist wahrscheinlich auf eine unzulängliche Stabilisierung des kationischen Zwischenprodukts zurückzuführen. Bemerkenswert ist auch, daß das GlcNAc-Derivat **3c**, das eine *p*-Methoxyphenylgruppe (MP) enthält, die bekanntlich empfindlich auf oxidative Bedingungen reagiert^[14], als Substrat verwendet werden konnte.

Um die Stereoselektivität dieser Reaktion zweifelsfrei abzusichern, wurde Disaccharid **4b** in das Mannose-haltige Glycosphingolipid **5**^[15] umgewandelt (Schema 4). Das synthetische **5** wurde mit dem aus Weizenmehl gewonnenen **5'** verglichen, dessen Synthese ebenso wie die des α -Man-Isomers **5'α** von Koike et al.^[16] beschrieben worden ist. Die chemischen Verschiebungen der Kohlehydrateinheiten von **5** und **5'** im ¹H-NMR-Spektrum waren im wesentlichen identisch^[17], unterschieden sich jedoch deutlich von denen der Verbindung **5'α**^[18].



Schema 4. Synthese des Glycosphingolipids **5**. 1) H₂, Pd(OH)₂/C/MeOH, 45°C ; 2) Ac₂O/Pyridin/DMAP, Raumtemperatur; 3) NH₂CH₂/AcOH/DMF, 50°C ; 4) CCl₃CN, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en/CH₂Cl₂, 0°C → Raumtemperatur; 5) Me₃SiOTf, Molekularsieb 4 Å/CHCl₃, 0°C ; 6) NaOMe/THF/MeOH.

Die von uns beschriebene Methode ist einfach durchführbar und – wichtiger noch – es ist zu erwarten, daß sie mit vielen, in der Oligosaccharidsynthese üblichen Verfahren vereinbar ist. Momentan versuchen wir, auf diese Weise Asn-verknüpfte Oligosaccharide stereoselektiv herzustellen.

Experimentelles

Synthese von **4a**: Zu einer mit Eiswasser gekühlten Mischung von DDQ (42 mg, 0.19 mmol) und pulverisiertem Molekularsieb (4 Å, 0.3 g) in 0.5 mL CH₂Cl₂ wurde unter Rühren eine Lösung von **1** (102.7 mg, 0.179 mmol) und **3a** (65.9 mg, 0.121 mmol) in 2.5 mL CH₂Cl₂ gegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung unter weiterem Rühren mit einer Lösung von Ascorbinsäure (0.7%), Zitronensäure (1.3%) und NaOH (0.9%) in 3 mL Wasser versetzt, mit Ethylacetat verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde nacheinander mit Wasser, wäßriger NaHCO₃- und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeignet. Nach einständigem Evakuieren (Hochvakuum) wurde das Acetal erhalten. Die Lösung des Acetals in 8 mL Ether wurde zu einer mit Eiswasser gekühlten Mischung von AgOTf (62 mg, 0.24 mmol), SnCl₂ (46 mg, 0.24 mmol), DBMP (59 mg, 0.24 mmol) und pulverisiertem Molekularsieb (4 Å, 0.3 g) in 2 mL Ether getropft und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Rühren mit wäßriger NaHCO₃-Lösung wurde die Mischung mit Ethylacetat verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeignet. Die säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 2:1) lieferte **4a** (87.1 mg, 74%).

Schmp. 115–117°C (aus Ether/Hexan); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.50$ (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 8$ Hz, 1H, H-1 α), 4.32 (s, 1H, H-1 β); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 102.3$ ($^1J(\text{C},\text{H}) = 160$ Hz, C-1 α), 100.2 ($^1J(\text{C},\text{H}) = 156$ Hz, C-1 β).

Eingegangen am 12. April 1994 [Z 6840]

- [1] J. C. Paulson, *Trends Biochem. Sci.* **1989**, *14*, 272–276.
- [2] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184–201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155–173.
- [3] P. J. Garegg, T. Iversen, *Carbohydr. Res.* **1979**, *70*, C13–C14; P. J. Garegg, C. Henrichson, T. Norberg, P. Ossowski, *ibid.* **1983**, *119*, 95–100; H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3102–3114.
- [4] H. Paulsen, R. Lebuhn, O. Lockhoff, *Carbohydr. Res.* **1982**, *103*, C7–C11; C. A. A. van Bocckel, T. Beetz, S. F. van Aelst, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4097–4107.
- [5] Aktuelle Übersicht: K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503–1531.
- [6] F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9376–9377; *Synlett* **1992**, 759–761.
- [7] G. Stork, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1087–1088.
- [8] Ähnliche Strategie zur stereoselektiven α -Glucosidierung: M. Bols, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10049–10060; *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 829–834.
- [9] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885–888.
- [10] R. Johansson, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 201–202.
- [11] Bildung cyclischer *p*-Methoxybenzylidenacetale mit DDQ: Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 889–892.
- [12] NMR-Daten von **1** (CDCl_3): $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5.55$ (dd, $^3J(\text{H},\text{F}) = 50$ Hz, $^3J(\text{H},\text{H}) = 1.5$ Hz, 0.8H; H-1 α), 5.32 (d, $^3J(\text{H},\text{F}) = 50$ Hz, 0.2H; H-1 β), 3.77 (s, 3H; OMe); $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 107.0$ (d, $^1J(\text{C},\text{F}) = 220$ Hz; C-1 β), 106.5 (d, $^1J(\text{C},\text{F}) = 222$ Hz; C-1 α), 79.1, 75.0, 74.1, 74.0, 73.4, 73.2, 72.8, 72.7, 72.4, 68.6, 55.2.
- [13] NMR-Daten (CDCl_3): **4b**: $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.62$ (s, 1H; H-1 α), 4.53 (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 8$ Hz, 1H; H-1 β); $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 102.6$ ($^1J(\text{C},\text{H}) = 161$ Hz; C-1 α), 99.8 ($^1J(\text{C},\text{H}) = 159$ Hz; C-1 β). **4c**: $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5.61$ (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 8$ Hz, 1H; H-1 α), 4.67 (s, 1H; H-1 β); $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 100.4$ ($^1J(\text{C},\text{H}) = 157$ Hz; C-1 β), 97.8 ($^1J(\text{C},\text{H}) = 162$ Hz; C-1 α). – Daten von **4a** siehe Experimentelles. Alle Zuordnungen wurden auf der Grundlage eines C-H-COSY-Experiments getroffen.
- [14] T. Fukuyama, A. A. Laird, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6291–6292.
- [15] T. Hori, O. Itasaka, M. Kamimura, *J. Biochem. (Tokyo)* **1968**, *64*, 125–128; M. Sugita, S. Shirai, O. Itasaka, T. Hori, *ibid.* **1975**, *77*, 125–130.
- [16] K. Koike, M. Mori, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 2931–2939.
- [17] 5: $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}/\text{D}_2\text{O}$, 80°C): $\delta = 5.12$ (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 1$ Hz, 1H; H-1 α), 4.72 (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 8$ Hz, 1H; H-1 β), 4.44 (dd, $^3J(\text{H},\text{H}) = 3$ und 1 Hz, 1H; H-2 α), 3.93 (dd, $^3J(\text{H},\text{H}) = 9$ und 3 Hz; H-3 β), 3.86 (dd, $^3J(\text{H},\text{H}) = 9$ und 8 Hz; H-2 β), 3.77 (m, 1H; H-5 β), 3.67 (m, 1H; H-5 α).
- [18] Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale von H-1 α und H-2 β der Verbindung **5a** erscheinen bei $\delta = 6.12$ bzw. 4.60 [16].
- [19] a) J.-M. Petit, J.-C. Jaquinot, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1980**, *82*, 130; b) T. Nakano, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1597.

Substituenteneffekte und Komplexierungsphänomene bei der diastereoselektiven Protonierung chiraler Enolate**

Norbert Krause*

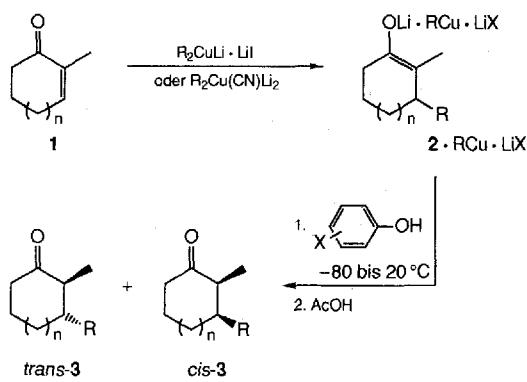
Protonierungen an carbanionischen Kohlenstoffzentren haben im Gegensatz zu Alkylierungen und Acylierungen bisher kaum Beachtung in der stereoselektiven Synthese gefunden. Zwar konnten in den letzten Jahren einige Erfolge bei der enantioselektiven Protonierung prochiraler Enolate erzielt werden^[1, 2], doch weiß man bisher nur sehr wenig über diastereose-

[*] Dr. N. Krause
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Petersenstraße 22, D-64287 Darmstadt
Telefax: Int. + 6151/163-374

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Herrn Markus Oberthür danke ich für die Durchführung einiger Experimente.

lektive Protonierungen chiraler Enolate^[3], obwohl dies ein z.B. bei Naturstoffsynthesen häufiger Schritt ist^[4]. Es gelang bisher nicht, Methoden für eine auf unterschiedliche Verbindungen anwendbare, *reagenskontrollierte diastereo- oder enantioselektive Protonierung* zu entwickeln, d. h. eine für eine bestimmte Verbindung geeignete Protonenquelle muß bisher durch „trial and error“ gefunden werden^[1–4]. Nur in zwei Fällen^[2b, f] konnten die beobachteten Stereoselektivitäten erklärt werden (Annahme chelatartiger Wechselwirkungen zwischen „Carbanion“ und Protonierungsagens). Es bedarf daher systematischer Studien über sterische und elektronische Einflüsse des Edukts und der Protonenquelle auf die Stereoselektivität von Protonierungsreaktionen. Wir berichten hier zunächst über die bei diastereoselektiven Protonierungen chiraler Lithiumenolate des Typs **2** erhaltenen Resultate.

Diese cyclischen Enolate sind (in Abhängigkeit von der Ringgröße) konformativ mehr oder weniger stark fixiert und können nur als (*E*)-Isomer existieren. Sie wurden durch 1,4-Addition von Organocupraten^[5] an leicht zugängliche 2-Methyl-2-cycloalkenone **1**^[6] erhalten. Dadurch eröffnet sich die Möglich-



keit, durch Variation des Cuprats unterschiedliche Reste R in die 3-Position des Enolats einzuführen; analog wie bei der Enolisierung von Carbonylverbindungen mit Lithiumdiisopropylamid (LDA)^[7] ist allerdings damit zu rechnen, daß die bei der Michaeli-Addition gebildete kupferorganische Verbindung an das Lithiumenolat gebunden ist^[8] und dessen Protonierung beeinflußt.

Voraussetzungen für hochstereoselektive Protonierungsreaktionen sind, daß die Acidität der Protonenquelle deutlich höher ist als die des Protonierungsproduktes, damit eine vollständige Protonierung des Enolats erreicht wird^[9], und daß die Reaktionen regioselektiv unter C-Protonierung und nicht unter O-Protonierung verlaufen, denn die Stereochemie der Tautomerisierung des im zweiten Falle gebildeten Enols ist wahrscheinlich nicht mehr durch das Protonierungsagens beeinflußbar. Letztere Bedingung ist bei kinetisch kontrollierter Protonierung mit schwachen organischen Säuren erfüllt^[10]. Zudem muß die Geschwindigkeit der Protonierung des Enolats durch die Protonenquelle wesentlich höher sein als die des Protonenaustauschs zwischen Enolat und Protonierungsprodukt, denn letzterer könnte zur Epimerisierung des chiralen Produkts führen. Die Protonenquelle muß daher zu jedem Zeitpunkt der Reaktion in einem großen Überschuß vorliegen (Zugabe des Enolats zur Protonenquelle und nicht umgekehrt). Bei der Aufarbeitung müssen die in der Reaktionsmischung enthaltenen basischen Metallsalze abgefangen werden (z.B. mit Essigsäure), da diese ebenfalls die Epimerisierung des Protonierungsprodukts induzieren könnten.