

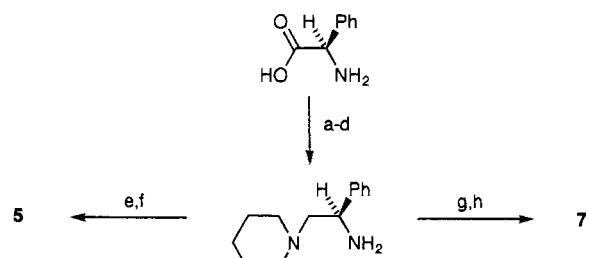
## Katalytische asymmetrische C-C-Bindungsbildung: neue Enolat- und Organolithiumchemie

David J. Berrisford\*

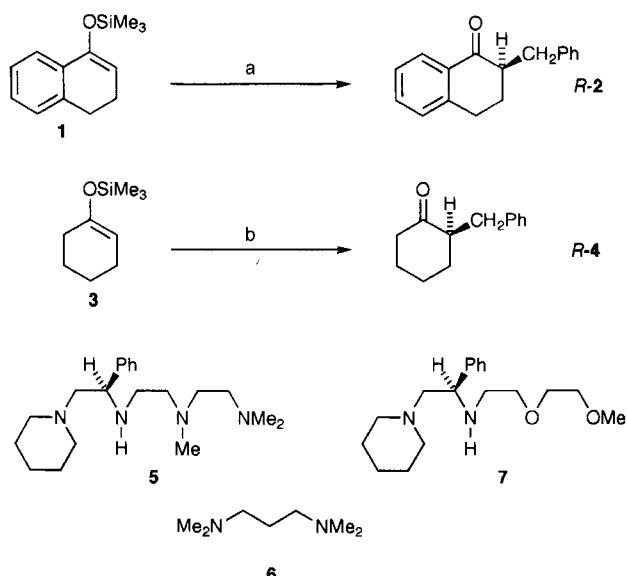
Organolithiumreagentien sind eine wichtige Verbindungs-klasse der modernen Organischen Chemie. Sie haben maßgeblich zur deren Entwicklung beigetragen, und die entsprechenden Reaktionen zählen zu den wesentlichen Methoden der Organischen Chemie. Die zentrale Bedeutung dieser Reagentien ist schon daran zu erkennen, daß sie bereits im Grundstudium behandelt werden. Obwohl das enorme Interesse an katalytischen asymmetrischen C-C-Verknüpfungen<sup>[1, 2]</sup> zu vielen nützlichen Lösungen auf anderen Gebieten geführt hat, sind hoch enantioselektive, katalytische Reaktionen von Organolithium-reagentien im allgemeinen unbefriedigend. Wegen der für organische Lithiumverbindungen charakteristischen komplexen Gleichgewichte in Lösung<sup>[3]</sup> mißlingt es immer wieder, zu leistungsfähigen katalytischen Prozessen zu gelangen. In zwei kürzlich erschienenen Arbeiten<sup>[4, 5]</sup> wurden dahingehend allerdings wertvolle Fortschritte gemacht.

K. Koga et al.<sup>[4]</sup> haben ein bemerkenswertes katalytisches Verfahren zur asymmetrischen Benzylierung der Lithiumenolate entdeckt, die aus den Silylenolethern **1** und **3** hergestellt wurden (Schema 1). Bis dahin war die stereokontrollierte Alkylierung

setzten Liganden beschränkt<sup>[2b]</sup>. Tatsächlich wurde die neue, katalytische Reaktion auf der Grundlage einer früheren, stöchiometrischen Benzylierung von **1** entwickelt, bei der mit dem Liganden **7** das Produkt **2** mit einem Enantiomerenüberschuß von 92 % ee erhalten wird<sup>[6]</sup>. Der katalytische Prozeß unterscheidet sich von dem stöchiometrischen in vielerlei Hinsicht: So wurde der chirale Ligand modifiziert. Der neuartige, modifizierte Ligand **5** muß mit einem im Überschuß eingesetzten zusätzlichen achiralen Liganden, z. B. dem hier besonders geeigneten Liganden **6**, verwendet werden (Schema 1). Die mehrzähligen chiralen Liganden **5** und **7** wurden in einer kurzen Synthese aus Phenylglycin hergestellt<sup>[7]</sup> (Schema 2). Mit **5** wurden unter stö-



Schema 2. Synthesen der Liganden **5** und **7**. a) Einführung der Benzoyloxycarbonyl(Cbz)-Schutzgruppe; b) Piperidin/PO(OEt)<sub>2</sub>CN (76%); c) HBr/AcOH (100%); d) LiAlH<sub>4</sub> (67%); e) Me<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H/PO(OEt)<sub>2</sub>CN (69%); f) BH<sub>3</sub>·THF (63%); g) MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H/PO(OEt)<sub>2</sub>CN (83%); h) BH<sub>3</sub>·THF (74%).



Schema 1. Asymmetrische Benzylierung von Lithiumenolaten. a) 1. MeLi/LiBr, Toluol; 2. 5 Mol-% **5**, 2 Äquiv. **6**, 10 Äquiv. PhCH<sub>2</sub>Br, -45 °C, 18 h (76%, 96% ee); b) wie a), jedoch Et<sub>2</sub>O statt Toluol und 5 Mol-% **5** (52%, 90% ee).

von Lithiumenolaten auf diastereoselektive Reaktionen<sup>[2a, c]</sup>, bei denen ein chirales Auxiliar kovalent gebunden ist, oder auf Reaktionen in Gegenwart stöchiometrischer Mengen des zuge-

chiometrischen Bedingungen höhere Enantioselektivitäten ( $\leq 97\%$  ee für **2**) und unter definierten katalytischen Bedingungen ebenso hohe asymmetrische Induktionen wie mit **7** erhalten. So entsteht **2** unter optimierten Bedingungen (5 Mol-% **5** in Toluol) mit 96 % ee (76 % Ausbeute). In 1,2-Dimethoxyethan (DME) als Lösungsmittel ist bei ähnlich hoher Enantioselektivität die Ausbeute an **2** sogar höher (90 % ee, 91 % Ausbeute). Die Verwendung von weniger als 5 Mol-% Ligand wirkt sich nachteilig auf Umsatz und Enantioselektivität aus.

Diese Ergebnisse sind ein weiteres Beispiel dafür, wie trotz komplexer Gleichgewichte in Lösung effiziente katalytische Reaktionen erreicht werden können<sup>[8]</sup>. Ursprünglich wurden diese Reaktionen statt mit einem Überschuß an Donor als Lösungsmittel in Lösungsmitteln ohne Donoreigenschaften durchgeführt, um die Einflüsse der zugesetzten chiralen und achiralen Liganden zu maximieren. Die Lithiumenolate werden aus den entsprechenden Silylenolethern mit Methylolithium gebildet, wobei anders als mit Lithiumamiden kein weiteres, sekundäres Amin freigesetzt wird, das die asymmetrische Induktion durch die Bildung von gemischten Aggregaten<sup>[9]</sup> mit dem Lithiumenolat beeinträchtigen könnte.

Außer **5** sind Lithiumbromid und ein achiraler, zweizähniger Ligand für die Selektivität wesentlich. Die festgestellten Einflüsse der achiralen Liganden sind sehr aufschlußreich: Der zwei-

[\*] Dr. D. J. Berrisford

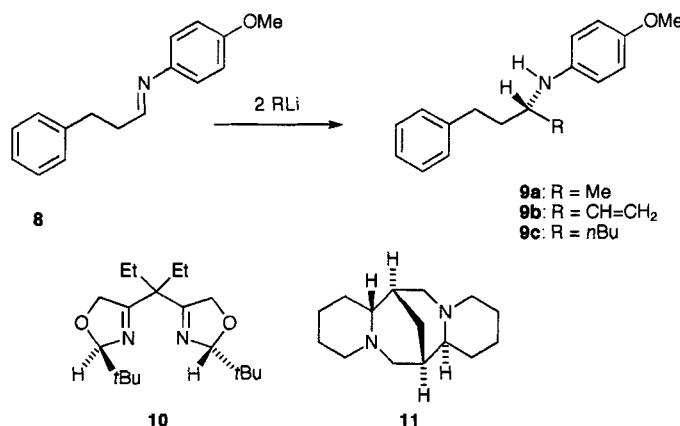
Department of Chemistry, University of Manchester  
Institute of Science and Technology  
PO Box 88, Manchester M60 1QD (Großbritannien)  
Telefax: Int. + 061/236-7677

zähnige Ligand **6** und dessen Analoga führen zu einer erheblichen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit. Ohne diesen zusätzlichen Liganden ist der Umsatz unter katalytischen Bedingungen drastisch verringert. Einfache tertiäre Diamine sind die effektivsten Additive, wobei Tetramethylethyldiamin nur wenig schlechter ist als das bevorzugte Propylenanalogon **6**. Durch den Zusatz von DME wird die Reaktion nicht beschleunigt. Auch hat DME kaum einen Einfluß auf den Enantiomerenüberschüß, so daß es Toluol als Lösungsmittel ersetzen kann. Es wurde vorgeschlagen<sup>[10]</sup>, daß der zugesetzte achirale Ligand durch Koordination des Lithium-Kations die Menge an überschüssigem LiBr, das bei der Benzylierung gebildet wird, verringert. Unter stöchiometrischen Bedingungen ohne zugesetztes LiBr steigt der Enantiomerenüberschüß mit der Reaktionszeit und dem Umsatz, was auf die günstige Wirkung dieses Salzes in situ hindeutet. Durch einen Überschuß an LiBr wird die Reaktion jedoch vollständig unterbunden (<1 % Umsatz). Diese Ergebnisse deuten auf ein kinetisch vorherrschendes, gemischtes Aggregat aus dem Lithiumhalogenid, dem Lithiumenolat und dem chiralen Liganden hin. Die Feinheiten des Mechanismus müssen noch in weiteren Untersuchungen aufgeklärt werden.

Diese bemerkenswerten Einflüsse der zugesetzten Liganden auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die Stereoselektivität erinnern an die, die bei einfachen Lithiumenolat-Aldolreaktionen festgestellt wurden<sup>[11]</sup>. Ähnliche Einflüsse des Halogenids wurden für andere Enolatreaktionen beschrieben<sup>[12]</sup>. So wirkt sich die Zugabe von Lithiumchlorid günstig auf die asymmetrische Induktion bei der Deprotonierung von Ketonen durch chirale Lithiumamide aus<sup>[13]</sup>, was ein reaktives Lithiumamid-Lithiumchlorid-Aggregat wahrscheinlich macht<sup>[14]</sup>.

Auch wenn beim katalytischen Verfahren das Enolat in zwei Schritten gebildet wird, sollte es möglich sein, das Keton auch direkt durch eine geeignete Lithiumamidbase zu enolisieren. Zwar ist die katalytische Alkylierung bislang auf zwei Enolate und ein reaktives Alkylhalogenid beschränkt und die Anwendungsbreite dieses Prozesses – besonders im Hinblick auf verwendbare Substrate und Elektrophile – noch zu bestimmen, doch deutet die bedeutende Reaktion von Koga et al. auf gute Entwicklungsmöglichkeiten der katalytischen Lithiumenolatchemie hin.

Ein weiterer Beitrag aus jüngerer Zeit ist das von S. E. Denmark et al.<sup>[15]</sup> auf der Grundlage bekannter Methoden<sup>[15]</sup> entwickelte Verfahren zur nucleophilen Addition<sup>[2]</sup> von Organolithiumreagentien an Imine. Die Additionen von RLi an *N*-Arylimine wie **8** werden durch *C*<sub>2</sub>-symmetrische Bis(oxazolin)-Liganden wie **10** oder durch (–)-Spartein **11** (Schema 3) mit hoher asymmetrischen Induktion katalysiert. Dabei werden mit den Oxazolinliganden hervorragende Selektivitäten bei aliphatischen Iminen erzielt. Bei den Additionen von Methyl- und Vinylolithium sowie bei denen von *n*-Butyl- und Phenyllithium entstehen mit **10** bzw. **11** die Produkte **9** mit guten Enantioselektivitäten (**9a**, R = Me, 91 % ee; **9c**, R = *n*Bu, 91 % ee, Tabelle 1). In einigen Fällen bleibt bei der Verringerung der Menge an Ligand auf 20 Mol-% der Enantiomerenüberschüß sehr hoch. Die Enolisierung des Substrats, die bei aliphatischen Iminen oft problematisch ist, konkurriert nicht merklich. Darüber hinaus können die gebildeten *N*-Arylamine nach bekannten Methoden unter Bildung der entsprechenden primären Amine entschützt werden<sup>[15]</sup>.



Schema 3. Asymmetrische nucleophile Addition an ein aliphatisches Imin in Gegenwart der chiralen Liganden **10** oder **11**.

Dieses Verfahren ergänzt demnach die asymmetrische Hydrogenierung<sup>[16]</sup> von Iminen und ist ein alternativer Zugang zu wichtigen Aminoverbindungen.

Tabelle 1. Reaktionsbedingungen für die nucleophile Addition von RLi an **8** sowie Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse ee der Produkte **9**.

R	T [°C]	Ligand (Äquiv.)	Ausbeute [%]	ee [%]
Me	-63	<b>10</b> (1.0)	96	91
Me	-63	<b>10</b> (0.2)	81	82
CH=CH <sub>2</sub>	-78	<b>10</b> (1.0)	95	89
CH=CH <sub>2</sub>	-78	<b>10</b> (0.2)	82	82
<i>n</i> Bu	-94	<b>11</b> (1.0)	90	91
<i>n</i> Bu	-78	<b>11</b> (0.2)	91	79

Diese Reaktionen belegen einmal mehr die Nützlichkeit des natürlich vorkommenden (–)-Sparteins<sup>[17]</sup>. Die Oxazolinliganden werden aus *tert*-Leucin hergestellt, das sowohl in der D- als auch in der L-Form enantiomerenrein verfügbar ist. Derzeit von Interesse<sup>[18]</sup> ist die Struktur des aktiven Organometall-Komplexes. Der Unterschied der Enantioselektivitäten beim stöchiometrischen und beim katalytischen Prozeß könnte eine Folge der konkurrierenden „nichtkatalysierten“ Addition sein. Es ist auch möglich, daß das gebildete<sup>[18]</sup> Lithiumamid die Selektivität durch die Bildung von gemischten Aggregaten beeinflußt.

Die vorgestellten Arbeiten sind in zweierlei Hinsicht nützlich: Zum einen sind effiziente oder verbesserte asymmetrische Methoden von größter Wichtigkeit, besonders auf einem solch grundlegenden Gebiet; zum anderen führen diese Arbeiten zu einem neuen Verständnis<sup>[19]</sup> des komplexen Verhaltens dieser so alltäglichen Organometallreagentien in Lösung.

**Stichworte:** Asymmetrische Synthesen · Katalyse · Lithiumverbindungen

- [1] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994; *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, 1993.  
 [2] a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320; b) K. Tomioka, *Synthesis* **1990**, 541; c) P. G. Willard in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1; D. M. Hurni in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 49.  
 [3] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624.

- [4] M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8829.
- [5] S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797.
- [6] a) M. Murakata, M. Nakajima, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1657; b) Y. Hasegawa, H. Kawasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1963.
- [7] R. Shirai, K. Aoki, D. Sato, H.-D. Kim, M. Murakata, T. Yasukata, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 690.
- [8] R. Noyori, H. Takaya, *Chem. Scr.* **1985**, *25*, 83.
- [9] a) P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1; b) E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5483.
- [10] Starke Donoren wie Hexamethylphosphoramid unterdrücken die gemischte Aggregation von MeLi und LiCl; H. J. Reich, J. P. Borst, R. R. Dykstra, D. P. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8728.
- [11] P. J. Pospisil, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7585.
- [12] a) P. L. Hall, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9575; b) F. E. Romesberg, D. B. Collum, *ibid.* **1994**, *116*, 9187, 9198; c) A. Loupy, B. Tchoubar, *Salt Effects in Organic and Organometallic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1991**; d) J. Corset, F. Froment, M.-F. Lautié, N. Ratovelomanana, J. Seydel-Penne, T. Strzalko, M.-C. Roux-Schmitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1684; e) L. M. Jackman, T. S. Dunne, *ibid.* **1985**, *107*, 2805.
- [13] a) B. J. Bunn, N. S. Simpkins, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1847; b) B. J. Bunn, N. S. Simpkins, Z. Spavold, M. J. Crimmin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 3113.
- [14] F. S. Mair, W. Clegg, P. A. O'Neil, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3388.
- [15] a) K. Tomioka, M. Shindo, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8266; b) K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6681; c) *ibid.* **1991**, *32*, 3095; d) I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1603; e) I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4429.
- [16] a) M. J. Burk, J. P. Martinez, J. E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399; b) A. Viso, N. E. Lee, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9373.
- [17] S. Thayumanavan, S. Lee, C. Liu, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9755, zit. Lit.; A. Carstens, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6097.
- [18] a) A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7265; b) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 453.