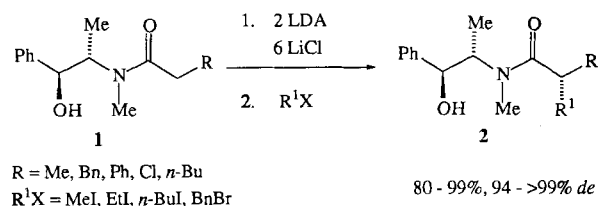


## Asymmetrische Alkylierung von Amidonolaten mit Pseudoephedrin und Ephedrin als chiralen Auxiliaren – ungewöhnlicher Einfluß von Additiven?

Karola Rück\*

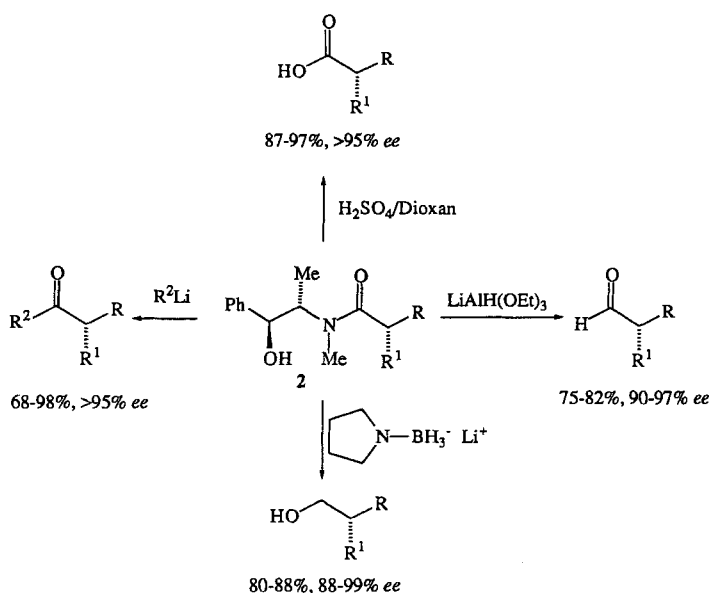
Die asymmetrische Alkylierung von Carbonsäurederivaten wird seit ca. 15 Jahren intensiv bearbeitet<sup>[1]</sup>. Zahlreiche Auxiliare, auch maßgeschneiderte Strukturen hohen sterischen Anspruchs, zur effektiven *Re/Si*-Seitendifferenzierung wurden synthetisiert und ihre Leistungsfähigkeit geprüft<sup>[1, 2]</sup>. Neben den präparativen Aspekten fanden gerade in den letzten Jahren auch physikalisch-chemische Arbeiten zur Struktur-Reaktivitäts-Beziehung bei Enolaten verstärkt Interesse<sup>[3]</sup>. Kristallstrukturanalysen, osmometrische Messungen und NMR-Untersuchungen in Lösung helfen, die Faktoren zu untersuchen, mit denen Enolatreaktionen gesteuert werden können<sup>[3, 4]</sup>.

In einer kürzlich erschienenen Mitteilung<sup>[5]</sup> beschreiben Myers et al. ein Verfahren zur Alkylierung von Amidonolaten mit Pseudoephedrin als chiralem Auxiliar. D-(+)-Pseudoephedrin ist ein weltweit in Tonnen erzeugtes, industrielles Produkt, das aufgrund seiner adstringierenden Wirkung pharmazeutische Anwendung findet. Mit Carbonsäurechloriden und -anhydriden gelingt die N-Acylierung zu kristallinen Produkten in hohen Ausbeuten (80–95%). Die N-Acyl-pseudoephedrin-derivate **1** lassen sich nach Deprotonierung mit LDA (2 Äquiv.) in Gegenwart von LiCl (6 Äquiv.) in THF mit Alkylbromiden oder -iodiden effizient und hochstereoselektiv umsetzen (Schema 1). Selbst bei 0 °C werden Diastereoselektivitäten > 94% *de* erreicht.



Schema 1. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

Die  $\alpha$ -alkylverzweigten Carbonsäurederivate **2** können durch einfaches Umkristallisieren in 80–99% Ausbeute isoliert werden. Ein vielseitiges Repertoire an Abspaltungsreaktionen, bei denen das Auxiliar zurückgewonnen werden kann, demonstriert das Synthesepotential der Pseudoephedrinamide (Schema 2).



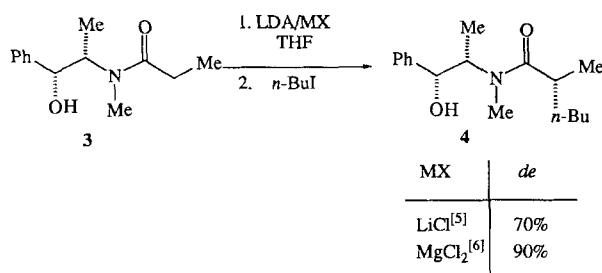
Schema 2.

Die Autoren vermerken, daß durch Zusatz von LiCl die Reaktionszeiten herabgesetzt werden und vollständiger Umsatz erzielt wird. Ein Einfluß der LiCl-Konzentration auf die Diastereoselektivität der Reaktion konnte nicht festgestellt werden. Unter gleichen Reaktionsbedingungen führt L-(–)-Ephedrin als chirales Auxiliar zu deutlich niedrigeren Diastereoselektivitäten. Auch in Gegenwart von LiCl entsteht das Alkylierungsprodukt aus N-Propionylephedrin **3** und *n*-Butyliodid nur mit einer Diastereoselektivität von 70% *de*. Mit ihrer Arbeit knüpfen Myers et al. an Untersuchungen von Larcheveque et al. an<sup>[6]</sup>, die bereits 1978 die Alkylierung von Amidonolaten des Ephedrins untersuchten. Bei Deprotonierung der N-Acylephedrine mit LDA in Gegenwart von Hexamethylphosphorsäuretriimid (HMPA) und nachfolgender Umsetzung mit Alkylhalogeniden werden Diastereoselektivitäten < 80:20 erzielt. Erst durch Zusatz von MgCl<sub>2</sub> konnten Diastereomerenverhältnisse > 95:5 erreicht werden (Schema 3). In Kenntnis der Arbeiten von Larcheveque et al. hätte man Versuchen mit Pseudoephedrin sicherlich keinen großen Erfolg vorhergesagt. Wie können nun aber die durch Metallsalze bewirkten Effekte verstanden werden?

Seit Beginn der Untersuchungen zu asymmetrischen Enolatreaktionen ist bekannt, daß nicht nur durch die geeignete Wahl der Base, sondern insbesondere auch durch den Zusatz

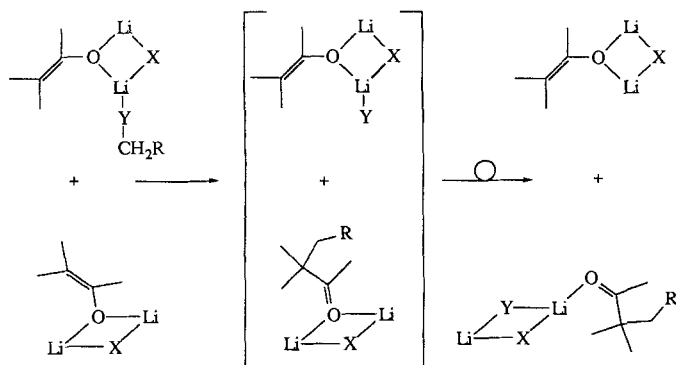
[\*] Dr. K. Rück

Institut für Organische Chemie der Universität  
J.-J.-Becher-Weg 18–20, D-55099 Mainz  
Telefax: Int. + 6131/39-4786



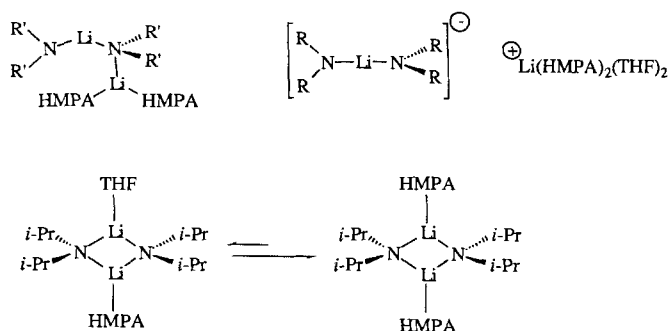
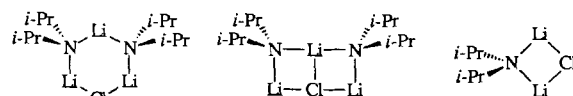
Schema 3.

von Cosolventien, wie HMPA, und die Zugabe von Metallsalzen oder Lewis-Säuren Reaktivität und Selektivität der Umsetzungen beeinflusst werden können<sup>[1-3, 7]</sup>. Gerade Lithiumenolate neigen aufgrund von Selbstassoziation zu Aggregatbildung<sup>[3]</sup>, ein Phänomen, zu dessen Klärung Seebach et al. nicht nur mit Röntgenstrukturanalysen kristalliner Lithiumenolate<sup>[8]</sup>, sondern auch durch Strukturvorschläge zur Assoziation in Lösung entscheidend beigetragen haben (Schema 4)<sup>[3b]</sup>.

Schema 4. RCH<sub>2</sub>Y = Alkylhalogenid.

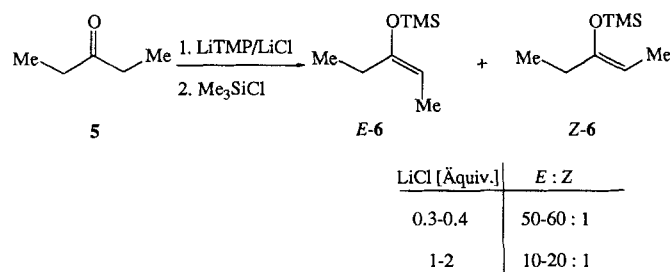
Die Methode der Wahl zur Strukturaufklärung in Lösung ist die NMR-Spektroskopie. Neue Untersuchungen basierend auf <sup>6</sup>Li-, <sup>15</sup>N- und <sup>31</sup>P-Messungen mit isotopenmarkierten Proben bestätigen frühere Ergebnisse und stützen Schlußfolgerungen über die solvens- und konzentrationsabhängigen Eigenschaften von Lithiumbasen, wie Lithiumhexamethyldisilazan (LiHMDS), LDA und Lithiumtetramethylpiperidid (Li-TMP)<sup>[9]</sup>. So lassen <sup>6</sup>Li-<sup>15</sup>N-Kopplungen z.B. Rückschlüsse auf den Aggregationsgrad von LiNR<sub>2</sub>-Derivaten zu. HMPA wird trotz seiner Cancerogenität auch heute noch oft den Reaktionsansätzen zur Steigerung der Reaktivität von Lithiumverbindungen zugesetzt. Unlängst wurden NMR-spektroskopisch gemischte Solvate/Aggregate aus HMPA und Lithiumbasen (LiHMDS, LiTMP, LDA) nachgewiesen (Schema 5)<sup>[10-12]</sup>. Die Desaggregation von Überstrukturen durch das Cosolvens konnte dabei nicht gefunden werden<sup>[10]</sup>, wohl aber die Bildung von offenen Dimeren<sup>[11]</sup> und von „Tripel-Ionen“<sup>[12]</sup>. Entsprechend hat man auch genauere Daten zur Struktur von Aggregaten aus Lithiumbasen und -salzen in Abhängigkeit von der Konzentration des zugesetzten Salzes ermitteln können (Schema 6)<sup>[9, 10, 13]</sup>.

Ein weiteres Problem bei Enolatreaktionen mit Elektrophilen, wie Alkylhalogeniden, ist die sich während der Reaktion

Schema 5. R<sub>1</sub>N = TMP, R<sub>2</sub>N = HMDS.

Schema 6.

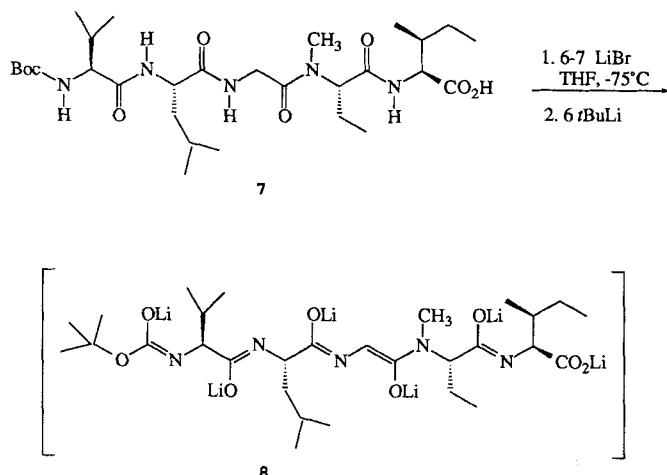
ständig ändernde Konzentration an Base, Enolat und Metallsalzen. Beispielsweise zeigen stereochemische Untersuchungen und Abfangexperimente zur Enolisierung von 3-Pentanon **5** mit LiTMP in THF mögliche Konsequenzen der Strukturvielfalt sich bildender Aggregate (Schema 7)<sup>[10, 13]</sup>. Während bei 5 %



Schema 7.

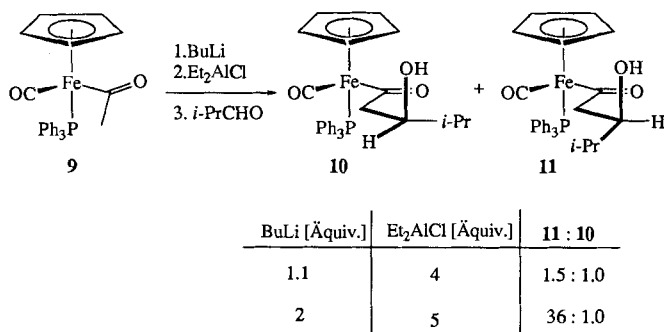
Umsatz die *E/Z*-Selektivität 30:1 beträgt, wird bei über 80 % Umsatz nur noch eine *E/Z*-Selektivität >10:1 beobachtet. Der Zusatz von 0.3–0.4 Äquivalenten LiCl führt zu einem *E/Z*-Verhältnis von 50:1. Eine weitere Erhöhung der LiCl-Konzentration (Zugabe von >1.0 Äquiv. LiCl) erbringt dagegen keinen Unterschied zu salzfreien Bedingungen. Schon Anfang der 80er Jahre beschrieben Seebach et al. ähnliche „nicht-stöchiometrische Effekte“<sup>[3a]</sup> für Reaktionen mit lithiumorganischen Verbindungen<sup>[3a, b, 14, 15]</sup>. Auf der Grundlage dieser Studien untersuchten sie in den letzten Jahren unter anderem die Solubilisierung und diastereoselektive Alkylierung polyolithierter offenkettiger und cyclischer Peptide in Gegenwart überschüssiger Lithiumsalze und -basen (Schema 8)<sup>[3b, 16]</sup>. Die Glycin- und Sarcosin-Lithiumenolate bzw. Dilithiumazadienolate der Peptid-Lithiumsalz-Komplexe können mit Diastereoselektivitäten von 1:1 bis 9:1 in bis zu 90 % Ausbeute alkyliert werden<sup>[16]</sup>.

Über außergewöhnliche Metallsalzeffekte<sup>[7]</sup> haben auch Davies et al.<sup>[17]</sup> und Liebeskind et al.<sup>[18]</sup> beim Studium chiraler Übergangsmetallenolate berichtet. Bei Umsetzungen von **9** mit Aldehyden zeigt sich deutlich ein Einfluß der Stöchiometrie von



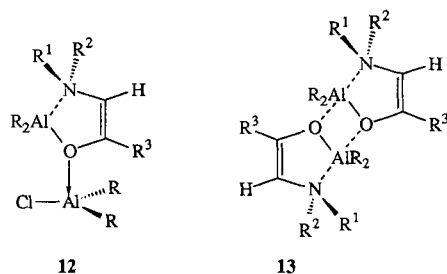
Schema 8.

Butyllithium und zugesetzter Aluminium-Lewis-Säure auf die Stereoselektion (Schema 9)<sup>[18]</sup>. Mechanistische Untersuchungen zur Struktur-Reaktivitäts-Beziehung von durch Ummetal-lierung aus Lithiumenolaten gewonnenen Zink- und Aluminium-



Schema 9.

enolaten haben van Koten et al. durchgeführt<sup>[19]</sup>. Die Aluminiumenolat-Assoziat 12 und 13 konnten isoliert und kristall-strukturanalytisch sowie NMR-spektroskopisch charakterisiert werden (Schema 10).



Schema 10.

Die Arbeit von Myers et al.<sup>[15]</sup> illustriert das Synthesepotential der Verwendung von Metallsalzen (statt HMPA!) in Reaktionen von Enolaten. Es verwundert nicht, daß eine überzeugende Erklärung für den Mechanismus der chiralen Induktion noch aussteht und weiterer Untersuchungen bedarf<sup>[15]</sup>. Solche offenen Fragen gibt es aber auch bei maßgeschneiderten, etablierten Auxiliaren, bei denen, basierend auf monomeren Strukturen, unter Berücksichtigung von Chelatisierung und sterischen Faktoren, die erzielte asymmetrische Induktion zumeist überzeugend erklärt werden kann. Somit darf man auf systematische Untersuchungen zum Einfluß von Metallsalzen<sup>[7]</sup> und neue Anwendungen in vermeintlich wohlbekannten Reaktionen weiterhin gespannt sein.

**Stichworte:** Alkylierungen · Asymmetrische Synthesen · Metallierungen · Metallsalzeffekt

- [1] a) D. Caine in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon Press, New York, **1991**, S. 1; b) D. A. Evans, J. M. Takacs, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4233; c) W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *ibid.* **1989**, 30, 5603; d) K.-S. Jeong, K. Parris, P. Ballester, J. Rebek Jr., *Angew. Chem.* **1990**, 102, 550; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 555.
- [2] a) J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, **1984**; b) M. Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1995**.
- [3] Übersichten: a) D. Seebach, *Proc. Robert A. Welch Found. Conf. Chem. Res. 27: Stereospecificity in Chemistry and Biochemistry* (7.–9. Nov. 1983), Houston, TX, USA, **1984**, 93–145; b) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624; c) G. Boche, *ibid.* **1989**, 101, 286 bzw. **1989**, 28, 277.
- [4] a) L. M. Jackman, T. S. Dunne, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2805, zit. Lit.; b) P. G. Willard, M. J. Hintze, *ibid.* **1987**, 109, 5539; c) J. Corset, F. Froment, M.-F. Lautié, N. Ratovelomanana, J. Seyden-Penne, T. Strzalko, M.-C. Roux-Schmitt, *ibid.* **1993**, 115, 1684.
- [5] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9361.
- [6] a) M. Larcheveque, E. Ignatova, T. Cuvigny, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 41, 3961; b) M. Larcheveque, E. Ignatova, T. Cuvigny, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 177, 5.
- [7] A. Loupy, B. Tchoubar, *Salt Effects in Organic and Organometallic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1992**.
- [8] a) R. Amstutz, W. B. Schweizer, D. Seebach, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2617; b) W. Bauer, T. Laube, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 764.
- [9] D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 227.
- [10] a) A. S. Galiano-Roth, Y.-J. Kim, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5053; b) Y.-J. Kim, M. P. Bernstein, A. S. Galiano-Roth, F. E. Romesberg, P. W. Willard, D. J. Fuller, A. T. Harrison, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4435.
- [11] P. L. Hall, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9575.
- [12] F. E. Romesberg, M. P. Bernstein, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3475.
- [13] P. L. Hall, J. H. Gilchrist, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9571.
- [14] H. Estermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1824.
- [15] Untersuchungen zum Einfluß von Magnesiumsalzen [3a] auf die Stereodifferenzierung in nucleophilen Additionen: D. Seebach, I. M. P. Huber, M. A. Syfrig, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1357; *ibid.* **1987**, 70, 1944.
- [16] a) D. Seebach, H. Bossler, H. Gründler, S.-I. Shoda, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 197; b) S. A. Miller, S. L. Griffiths, D. Seebach, *ibid.* **1993**, 76, 563; c) H. G. Bossler, D. Seebach, *ibid.* **1994**, 77, 1124.
- [17] G. J. Baird, J. A. Bandy, S. G. Davies, O. Watts, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 213.
- [18] L. S. Liebeskind, M. E. Welker, R. W. Fengl, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6328.
- [19] a) F. H. van der Steen, G. P. M. van Mier, A. L. Spek, J. Kroon, G. van Koten, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5742; b) F. H. van der Steen, H. Kleijn, A. L. Spek, G. van Koten, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5868; c) F. H. van der Steen, H. Kleijn, J. T. B. H. Jastrezebski, G. van Koten, *ibid.* **1991**, 56, 5147; d) F. H. van der Steen, J. Boersma, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1991**, 10, 2467.