

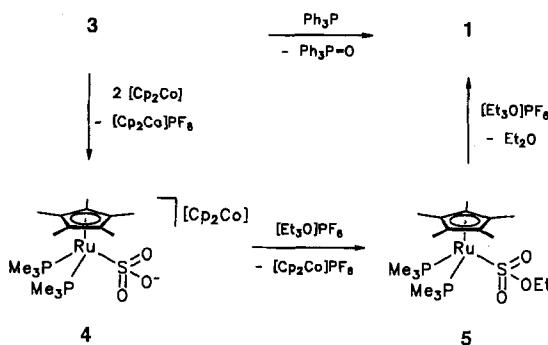
Schema 1. Austauschprozesse, die zur Äquivalenz der  $\text{PMe}_3$ -Liganden in den  $^1\text{H}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren führen.

$180^\circ$  (Weg A, Schema 1) oder eine  $60^\circ$ -Rotation, die mit einer 1,2-Verschiebung des Metallatoms einhergeht (Weg B).

Erste Untersuchungen zur Reaktivität von **3** weisen auf die leichte Reduzierbarkeit des koordinierten Schwefeltrioxids hin. Mit einer stöchiometrischen Menge Triphenylphosphan erhält man aus **3** wieder die Ausgangsverbindung **1** zurück. Ein Überschuß an Phosphan muß vermieden werden, da dann Zersetzung unter Phosphaustausch am Komplex und weitere Reduktion des komplexgebundenen  $\text{SO}_2$  eintritt. Cobaltocen reduziert **3** zum Sulfito-Komplex **4**, der seinerseits durch zweifache Alkylierung über die Stufe des Ethylsulfito-Komplexes **5**<sup>[3a]</sup> wieder in das Edukt **1** überführt werden kann. Damit ist auch auf chemischem Wege die Identität von **3** zweifelsfrei gesichert.

hält man aus **3** wieder die Ausgangsverbindung **1** zurück. Ein Überschuß an Phosphan muß vermieden werden, da dann Zersetzung unter Phosphaustausch am Komplex und weitere Reduktion des komplexgebundenen  $\text{SO}_2$  eintritt. Cobaltocen reduziert **3** zum Sulfito-Komplex **4**, der seinerseits durch zweifache Alkylierung über die Stufe des Ethylsulfito-Komplexes **5**<sup>[3a]</sup> wieder in das Edukt **1** überführt werden kann. Damit ist auch auf chemischem Wege die Identität von **3** zweifelsfrei gesichert.

- [1] W. A. Schenk, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 101; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 98, zit. Lit.
- [2] G. J. Kubas, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 183, zit. Lit.
- [3] a) W. A. Schenk, U. Karl, *Z. Naturforsch. B* **1989**, *44*, 993; b) W. A. Schenk, P. Urban, T. Stähfeldt, E. Dombrowski, *ibid.* **1992**, *47*, 1493.
- [4] a) W. A. Schenk, P. Urban, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *411*, C27; b) W. A. Schenk, P. Urban, E. Dombrowski, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 679.
- [5] a) A. Nacher, I.-P. Lorenz, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1389; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1342; b) O. Heyke, I.-P. Lorenz, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, *71*, 139; c) G. B. Karet, C. C. Stern, D. M. Norton, D. F. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9979.
- [6] a) A. T. Patton, C. E. Strouse, C. B. Knobler, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5804; b) W. E. Buhro, A. T. Patton, C. E. Strouse, J. A. Gladysz, F. B. McCormick, M. C. Etter, *ibid.* **1983**, *105*, 1056; c) J. K. Shen, Y. L. Shi, Y. C. Gao, O. Z. Shi, F. Basolo, *Organometallics* **1988**, *7*, 531.
- [7] Röntgenstrukturanalyse von **3 · Me<sub>2</sub>CO**: Klare, braunrote Kristalle aus Aceton/Ether. Träglin,  $a = 873.3(8)$ ,  $b = 1176.5(3)$  pm,  $\alpha = 83.97(2)$ ,  $\beta = 80.02(4)$ ,  $\gamma = 86.24(4)^\circ$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.581 \text{ mg mm}^{-3}$ . Raumgruppe  $\overline{\text{P}1}$  (Nr. 2), 4732 Intensitäten gemessen, 4072 symmetrieeinabhängig, davon 3962 als beobachtet klassifiziert mit  $I_o > 3\sigma(I_o)$ ,  $R = 0.027$ ,  $R_w = 0.034$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-58842 angefordert werden.
- [8] *Gmelin Handbuch der Anorganischen Chemie (Schwefel, Ergänzungsband 3)*, 8. Aufl., Springer, Berlin, 1980.
- [9] H. Basch, T. Hoz in *The Chemistry of Sulfonic Acids, Esters and their Derivatives* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rapaport), Wiley, New York, 1991, S. 1.
- [10] F. E. Baumann, C. Burschka, W. A. Schenk, *Z. Naturforsch. B* **1986**, *41*, 1211.
- [11] M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71; J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.



### Experimentelles

**3:** Zu einer Lösung von 95 mg **1** (0.16 mmol) in 5 mL Dichlormethan gibt man bei  $-20^\circ\text{C}$  88 mg Iodosobenzol (0.40 mmol). Nach 5 h bei  $20^\circ\text{C}$  wird die leicht trübe, braune Lösung über Celite filtriert und das Produkt durch Zutropfen von 15 mL Hexan bei  $0^\circ\text{C}$  gefällt. Ausbeute 86 mg (88%), gelbbraunes Kristallpulver (korrekte Elementaranalyse für C, H und S). IR (Nujol):  $\nu(\text{SO}) = 1224, 1124 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{Aceton}$ , 400 MHz):  $\delta = 1.82$  (vt,  $N = 11.2$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 1.93 (t,  $J = 0.7$  Hz,  $\text{CCH}_3$ ).  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 162 MHz,  $-70^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 9.6, 7.6$  (AB-System,  $J(\text{AB}) = 55$  Hz).

**1 aus 3:** 7 mg **3** (11  $\mu\text{mol}$ ) werden im NMR-Rohr in 0.5 mL  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 2.6 mg  $\text{Ph}_3\text{P}$  (10  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach 30 min bei  $20^\circ\text{C}$  besteht das  $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum im wesentlichen aus den Signalen von **1** ( $\delta = 0.8$ ) und  $\text{Ph}_3\text{PO}$  ( $\delta = 27.5$ ).

**4:** Zu einer Lösung von 74 mg **3** (0.12 mmol) in 15 mL THF gibt man bei  $20^\circ\text{C}$  46 mg Cobaltocen (0.24 mmol). Nach 3 h wird das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Benzol extrahiert. Aus dem eingedampften Extrakt erhält man das Produkt nach Umkristallisieren aus Dichlormethan/Ether. Ausbeute 52 mg (66%), gelbes Kristallpulver. IR (Nujol):  $\nu(\text{SO}) = 1154, 1036 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz):  $\delta = 1.43$  (vt,  $N = 8.9$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 1.71 (s,  $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$ ), 5.72 (s,  $(\text{C}_5\text{H}_9)_2\text{Co}$ ).  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 162 MHz):  $\delta = 9.3$  (s).

**1 aus 4:** Zu einer Lösung von 52 mg **4** (0.08 mmol) in 20 mL Dichlormethan gibt man bei  $20^\circ\text{C}$  40 mg (0.16 mmol)  $\text{Et}_3\text{OPF}_6$ . Die gelbe Lösung hellt sich sofort auf, durch Fällen mit Diethylether erhält man 45 mg (95%) **1**.

Eingegangen am 15. Dezember 1994,  
veränderte Fassung am 10. Februar 1995 [Z 7553]

**Stichworte:** Komplexe mit Schwefelliganden · Rutheniumverbindungen · Schwefeltrioxid

### Erste dynamische kinetische Enantiomerentrennung von $\alpha$ -Aminoaldehyden\*\*

Tobias Rein\*, Reinhard Kreuder, Paultheo von Zezschwitz, Christian Wulff und Oliver Reiser\*

Die Vielseitigkeit von  $\alpha$ -Aminoaldehyden für die Synthese von biologisch wichtigen Verbindungen ist in zahlreichen Studien dokumentiert worden<sup>[11]</sup>. Aufgrund der Tendenz von  $\alpha$ -Aminoaldehyden zu racemisieren ist jedoch besondere Sorgfalt bei deren Synthese, Handhabung und Aufbewahrung nötig<sup>[21]</sup>. Diese zunächst unerwünschte Eigenschaft kann allerdings von Vorteil sein, da es so möglich sein sollte, racemische  $\alpha$ -Aminoaldehyde in enantiomereneine Derivate zu überführen. Hierzu müssen chirale Reagenzien gefunden werden, die mit den beiden enantiomeren Aldehyden unterschiedlich schnell reagieren – und dies unter Reaktionsbedingungen, unter denen der Aldehyd nicht konfigurationsstabil ist<sup>[3]</sup>. Wir berichten hier, daß solch eine dynamische Enantiomerentrennung erfolgreich

[\*] Dr. T. Rein

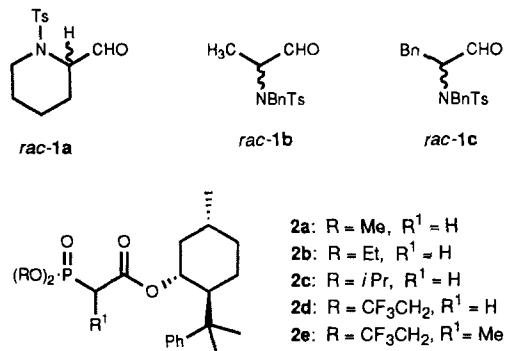
Organic Chemistry, Royal Institute of Technology  
S-1044 Stockholm (Schweden)  
Telefax: Int. + 8/791-2333  
E-mail: trein@orgchem.kth.se

Dr. O. Reiser, Dipl.-Chem. R. Kreuder<sup>[+1]</sup>, P. von Zezschwitz<sup>[+1]</sup>, C. Wulff<sup>[+1]</sup>  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen  
Telefax: Int. + 551/39-9475  
E-mail: oreiser@gwdg.de

[+] Austauschstudent am Royal Institute of Technology, Stockholm

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Deutschen Akademischen Austauschdienst (313/S-PPP), vom Swedish National Sciences Research Council, von Pharmacia AB, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Re 948/1), vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Dr.-Otto-Röhm-Stiftung und vom Erasmus-Austauschprogramm für Studenten sowie durch großzügige Chemikalienspenden der Raschig AG, Ludwigshafen, gefördert.

durchgeführt werden kann, indem man racemische Aldehyde **rac-1** ( $\text{Bn} = \text{PhCH}_2$ ,  $\text{Ts} = \text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ) mit den chiralen Phosphonaten **2** in Gegenwart eines geringen Überschusses an Base reagieren läßt.



Es sind bis heute nur wenige Beispiele für dynamische kinetische Enantiomerentrennungen durch chemische Methoden bekannt<sup>[4]</sup>, während dieses Prinzip bei enzymatischen Prozessen häufiger angewendet wird<sup>[5]</sup>. Es wurde allerdings gezeigt, daß die dynamische Enantiomerentrennung von 2-substituierten Cycloalkanonen durch Umsetzung mit einem chiralen Phosphonat möglich ist<sup>[6]</sup>, das sich von Mannitol ableitet. Wir berichteten bereits, daß eine klassische kinetische Enantiomerentrennung des Aldehyds **rac-3** durch Umsetzung mit den Phosphonaten **2a–d** in guter (*E*)/(*Z*)-Selektivität und mit hoher Diastereoselektivität wahlweise zu (*S,Z*)-**4** ( $\text{R}^* = (-)\text{-8-Phenylmenthyl}$ ) [Gl. (1)] oder (*R,E*)-**4** führt<sup>[7]</sup>. Bei diesen Reaktionen waren aller-

dings wenigstens 2 Äquivalente Aldehyd **3** nötig, da dieser in Gegenwart von Basen nur langsam epimerisiert. In Erweiterung unserer Studien haben wir nun  $\alpha$ -Aminoaldehyd **rac-1** in asymmetrischen Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)-Reaktionen<sup>[8, 9]</sup> untersucht, um Reaktionsbedingungen zu finden, unter denen (*R*)-**1** und (*S*)-**1** in einem schnellen Gleichgewicht vorliegen, so daß dynamische kinetische Enantiomerentrennungen möglich würden. Darüber hinaus sollten die HWE-Produkte attraktive Vorstufen von nichtnatürlichen Aminosäuren<sup>[10]</sup> sowie einigen Alkaloiden sein.

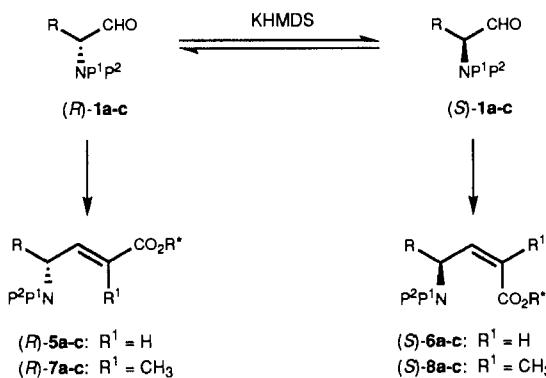
Um festzustellen, ob in diesen Reaktionen eine dynamische Enantiomerentrennung stattfindet, haben wir sowohl klassische kinetische Enantiomerentrennungen ( $\geq 2$  Äquiv. Aldehyd) als auch Experimente, in denen nur 1.3–1.4 Äquivalente Aldehyd verwendet wurden, mit oder ohne einen Überschuß an Kalium-hexamethyldisilazanid (KHMDS) als Base bezogen auf eingesetztes Phosphonat durchgeführt (Tabelle 1). Wie erwartet wurde in klassischen kinetischen Enantiomerentrennungen des N-Tosyl-geschützten Aldehyds **1a**<sup>[11]</sup> mit den Phosphonaten **2a–c** hauptsächlich das (*E*)-Alken **5a**<sup>[12]</sup> erhalten (Nr. 1, 2 und 4), wobei mit **2c** die höchste Diastereoselektivität erreicht wurde (Nr. 4). Die Reagentien **2d** und **2e** führten hauptsächlich zu den (*Z*)-Alkenen **6a**<sup>[12]</sup> bzw. **8a**<sup>[12]</sup> (Nr. 8 bzw. 12). Aus den Experimenten, in denen ein Basenüberschuß verwendet wurde (Nr. 3, 5, 7, 9, 11 und 14), folgt nun, daß dynamische Enantiomerentrennungen mit allen vier Phosphonaten **2b–e** durchgeführt werden können. Dabei sind die Selektivitäten unter dynamischen Bedingungen (mit Basenüberschuß) mindestens genauso hoch, in einigen Fällen sogar wesentlich höher als bei den klassischen Enantiomerentrennungen und bei den Versuchen, in denen kein Basenüberschuß und weniger als 2 Äquivalente Aldehyd verwendet wurden (Nr. 6, 10 und 13). Dies wird besonders deutlich beim Vergleich der Einträge 8–11: Während das (*Z*)-Alken (*S*)-**6a** bei Verwendung von 2.2 Äquivalenten **1a** ohne Basenüberschuß mit einer Diastereoselektivität von 5:1 gebildet wird, erhöht sich die Selektivität sowohl mit 2.2 (Nr. 9) als auch mit nur 1.3 Äquivalenten **1a**

Tabelle 1. Reaktionen der Phosphonate **2** mit den racemischen Aldehyden **1** [a].

| Nr. | Aldehyd<br>(Äquiv.) | Phosphonat<br>(Äquiv.) | KHMDS<br>(Äquiv.) | ( <i>E</i> )/( <i>Z</i> ),<br>Rohprod. [b] | ( <i>E</i> )-Alken | Diast.-Verh.,<br>( <i>E</i> )[b] | Ausb., ( <i>E</i> )<br>[%][c] | ( <i>Z</i> )-Alken | Diast.-Verh.,<br>( <i>Z</i> )[b] | Ausb., ( <i>Z</i> )<br>[%][c] |
|-----|---------------------|------------------------|-------------------|--|--------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| 1   | <b>1a</b> (2.2)     | <b>2a</b> (1.1)        | 1.0               | 78:22                                      | <b>5a</b>          | 79:21                            | 68                            | <b>6a</b>          | 90:10                            | 22                            |
| 2   | <b>1a</b> (2.2)     | <b>2b</b> (1.1)        | 1.0               | 98:2                                       | <b>5a</b>          | 81:19                            | 96                            | —                  | —                                | —                             |
| 3   | <b>1a</b> (1.3)     | <b>2b</b> (1.0)        | 1.2               | 97:3                                       | <b>5a</b>          | 84:16                            | 61                            | <b>6a</b>          | 75:25                            | 1                             |
| 4   | <b>1a</b> (2.2)     | <b>2c</b> (1.1)        | 1.0               | $\geq 99:1$                                | <b>5a</b>          | 87:13                            | 87                            | —                  | —                                | —                             |
| 5   | <b>1a</b> (2.2)     | <b>2c</b> (1.0)        | 1.2               | $\geq 99:1$                                | <b>5a</b>          | 84:16                            | 86                            | —                  | —                                | —                             |
| 6   | <b>1a</b> (1.4)     | <b>2c</b> (1.1)        | 1.0               | $\geq 99:1$                                | <b>5a</b>          | 77:23                            | 94                            | —                  | —                                | —                             |
| 7   | <b>1a</b> (1.4)     | <b>2c</b> (1.0)        | 1.2               | $\geq 99:1$                                | <b>5a</b>          | 85:15                            | 78                            | —                  | —                                | —                             |
| 8   | <b>1a</b> (2.2)     | <b>2d</b> (1.1)        | 1.0               | 16:84                                      | <b>5a</b>          | 91:9                             | 18[d]                         | <b>6a</b>          | 83:17                            | 81                            |
| 9   | <b>1a</b> (2.2)     | <b>2d</b> (1.0)        | 1.2               | 13:87                                      | <b>5a</b>          | 78:22                            | 15[d]                         | <b>6a</b>          | 94:6                             | 73                            |
| 10  | <b>1a</b> (1.3)     | <b>2d</b> (1.1)        | 1.0               | 28:72                                      | <b>5a</b>          | 93:7                             | 29[d]                         | <b>6a</b>          | 80:20                            | 62                            |
| 11  | <b>1a</b> (1.3)     | <b>2d</b> (1.0)        | 1.2               | 15:85                                      | <b>5a</b>          | 81:19                            | 13[d]                         | <b>6a</b>          | 94:6                             | 64                            |
| 12  | <b>1a</b> (2.2)     | <b>2e</b> (1.1)        | 1.0               | 17:83                                      | <b>7a</b>          | 62:38                            | 20[d]                         | <b>8a</b>          | 95:5                             | 69                            |
| 13  | <b>1a</b> (1.3)     | <b>2e</b> (1.1)        | 1.0               | 23:77                                      | <b>7a</b>          | 76:24                            | 13[d]                         | <b>8a</b>          | 94:6                             | 56                            |
| 14  | <b>1a</b> (1.3)     | <b>2e</b> (1.0)        | 1.2               | 15:85                                      | <b>7a</b>          | 53:47                            | 15[d]                         | <b>8a</b>          | 97:3                             | 60                            |
| 15  | <b>1b</b> (2.2)     | <b>2d</b> (1.1)        | 1.0               | 6:94                                       | <b>5b</b>          | 81:19                            | 16[d]                         | <b>6b</b>          | 52:48                            | 78                            |
| 16  | <b>1b</b> (1.3)     | <b>2d</b> (1.1)        | 1.0               | 6:94                                       | <b>5b</b>          | 80:20                            | 12[d]                         | <b>6b</b>          | 52:48                            | 86                            |
| 17  | <b>1b</b> (1.3)     | <b>2d</b> (1.0)        | 1.2               | 5:95                                       | <b>5b</b>          | 82:18                            | 14[d]                         | <b>6b</b>          | 52:48                            | 81                            |
| 18  | <b>1c</b> (2.2)     | <b>2d</b> (1.1)        | 1.0               | 10:90                                      | <b>5c</b>          | 86:14                            | 13[d]                         | <b>6c</b>          | 95:5                             | 81                            |
| 19  | <b>1c</b> (1.3)     | <b>2d</b> (1.1)        | 1.0               | 16:84                                      | <b>5c</b>          | 91:9                             | 20[d, e]                      | <b>6c</b>          | 90:10                            | 69                            |
| 20  | <b>1c</b> (1.3)     | <b>2d</b> (1.0)        | 1.2               | 10:90                                      | <b>5c</b>          | 87:13                            | 10[d]                         | <b>6c</b>          | 95:5                             | 77                            |

[a] Bedingungen: Aldehyd **1**, Phosphonat **2**, KHMDS, [18]Krone-6 (5 Äquiv.), 0.01–0.02 M in THF. [b] Das (*E*)/(*Z*)-Verhältnis der Rohprodukte bezieht sich auf die Gesamtmenge an (*E*)- und (*Z*)-Produkten; das Diastereomerenverhältnis ist jeweils für die Produkte mit gleicher Olefinkonfiguration angegeben; Bestimmung anhand der Integrale der vinylischen Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz oder 500 MHz). Die Diastereomerenverhältnisse vor und nach chromatographischer Reinigung unterschieden sich im allgemeinen nur unwesentlich. [c] Isolierte Ausbeuten nach chromatographischer Reinigung (>95% rein laut NMR und DC, falls nicht anders angegeben). [d] Gemisch aus (*E*)- (Hauptprodukt) und (*Z*)-Produkt. [e] Diese Fraktion enthielt einen geringen Anteil an nicht umgesetztem Aldehyd **1c**.

(Nr. 11) in Gegenwart eines leichten Überschusses an KHMDS auf 16:1. Ohne Basenüberschuß ist die Äquilibrierung von (*R*)-**1a** und (*S*)-**1a** für eine dynamische Enantiomerentrennung zu langsam, was sich in deutlich verminderten (*E*)/(*Z*)- und Diastereoselektivitäten widerspiegelt (Nr. 10). Unter dynamischen Bedingungen wurde das (*E*)-Alken (*R*)-**5a** mit bis zu 70 % *de* (Nr. 7) und die (*Z*)-Alkene (*S*)-**6a** and (*S*)-**8a** mit 88 bzw 94% *de* erhalten (Nr. 11 bzw. 14). In Analogie zu unseren Resultaten mit dem Aldehyd *rac*-**3** können die erhaltenen Diastereoselektivitäten und Ausbeuten in den Experimenten Nr. 10 und Nr. 13 nur dadurch erklärt werden, daß die Hauptdiastereomere von **5a** und **6a** bzw. **7a** und **8a** die entgegengesetzte absolute Konfiguration aufweisen müssen (Schema 1).



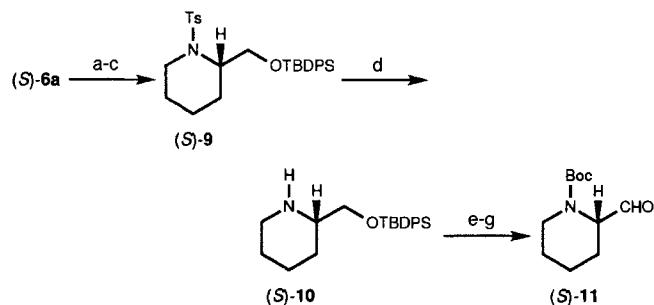
Schema 1. Dynamische kinetische Enantiomerentrennung der Aldehyde *rac*-**1** durch Umsetzung mit chiralen Phosphonaten **2** in Gegenwart eines geringen Basenüberschusses. Mit **2a-c** entsteht bevorzugt (*R*)-**5a-c**, mit **2d,e** (*S*)-**6a-c** bzw. (*S*)-**8a-c**. P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup> = Schutzgruppe; R\* = (-)-8-Phenylmenthyl.

Um zu beweisen, daß die verbesserten Selektivitäten in der Tat auf eine dynamische Enantiomerentrennung und nicht auf ein nachträgliches Äquilibrieren der Reaktionsprodukte zurückzuführen sind, wurden Proben von **5a** und **6a** mit niedriger Diastereomerenreinheit jeweils im Gemisch mit *rac*-**1a** und KHMDS den Reaktionsbedingungen unterworfen. In keinem Fall wurde eine Änderung der Diastereomerenverhältnisse beobachtet.

In unseren Studien mit acyclischen  $\alpha$ -Aminoaldehyden war die Wahl der Schutzgruppen an der Aminofunktion wichtig für die Selektivität der Reaktion. Unter den bisher untersuchten Alternativen war die Kombination einer *N*-Benzyl- und einer *N*-Tosylgruppe die beste. Dennoch wurden in den Reaktionen von *rac*-**1b** mit dem Phosphonat **2d** nur enttäuschende Resultate erhalten (Nr. 15–17): Zwar wurden hohe (*E*)/(*Z*)-Selektivitäten beobachtet, das (*Z*)-Produkt **6b** wurde jedoch sowohl unter klassischen als auch unter dynamischen Bedingungen nahezu ohne Diastereoselektivität gebildet. Erfreulicherweise lieferten aber die Reaktionen mit **2d** und dem von Phenylalanin abgeleiteten Aldehyd *rac*-**1c**<sup>[13]</sup> das Alken (*S*)-**6c**<sup>[12]</sup> mit bis zu 90% *de* (Nr. 18–20). Durch den Überschuß an KHMDS kann auch hier nicht nur die Aldehydmenge auf 1.3 Äquivalente begrenzt, sondern gleichzeitig die Diastereoselektivität auf das Doppelte erhöht werden.

Die absolute Konfiguration der (*Z*)-Produkte (*S*)-**6a** und (*S*)-**8a** wurden durch Korrelation mit dem bekannten (*S*)-*N*-Boc-Piperidin-2-carbaldehyd **11**<sup>[14]</sup> bestimmt (Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl; Schema 2). In Analogie dazu wurde dem Hauptdiastereomer (*Z*)-**6c** aus den Reaktionen mit **1c** vorläufig die (*S*)-Konfiguration zugeordnet.

Wir konnten also zeigen, daß dynamische kinetische Enantiomerentrennungen von Aldehyden *rac*-**1** durch Umsetzung mit den chiralen Phosphonaten **2** in Gegenwart eines geringen Ba-



Schema 2. Bestimmung der absoluten Konfiguration von (*S*)-**6a** durch Korrelation mit dem bekannten Aldehyd (*S*)-**11**: a) OsO<sub>4</sub>, NMO (73%); b) 1. H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub>; 2. NaBH<sub>4</sub> (80%); c) 1. KHMDS; 2. *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCl) (78%); d) NaCl<sub>10</sub>H<sub>10</sub> (80%); e) Boc<sub>2</sub>O (73%); f) Bu<sub>4</sub>NF (97%); g) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO (83%).

senüberschusses zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\gamma$ -Aminosäureestern möglich sind, wobei die Selektivitäten im Vergleich mit klassischen kinetischen Enantiomerentrennungen genauso gut, wenn nicht sogar deutlich besser sind. Die Verwendung von nur 1.3–1.4 Äquivalenten Aldehyd ist ausreichend. Sowohl di- als auch trisubstituierte Alkene sind mit hohen Diastereoselektivitäten zugänglich. Darüber hinaus können mit dieser Methode auch Verbindungen synthetisiert werden, die sich von Aminosäuren mit der nichtnatürlichen Konfiguration ableiten. Die hier vorgestellte Strategie sollte nicht nur für HWE-Reaktionen geeignet sein, sondern ganz allgemein für die Verwendung von Aminoaldehyden in doppelt stereodifferenzierenden Reaktionen Bedeutung haben. Weitere Anwendungen hierfür werden gegenwärtig untersucht.

### Experimentelles

Die dynamischen Enantiomerentrennungen wurden wie folgt durchgeführt: Zu einer Lösung des Phosphonats **2** (1.0 Äquiv, 0.01–0.02 M) und [18]Krone-6 (5 Äquiv) in THF bei –78 °C unter Argon wurden 1.2 Äquiv. KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.5 M in Toluol) gegeben. Nach 30 min wurde das Reaktionsgemisch mit einer Kanüle zu einer vorgekühlten (–78 °C) Lösung von *rac*-**1** (1.3–1.4 Äquiv.) in THF gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2–19 h bei –78 °C gerührt (DC-Kontrolle) und dann mit Wasser oder mit Phosphatpuffer (pH = 7) hydrolysiert. Nach Extraktion mit EtOAc, Trocknung über MgSO<sub>4</sub> und Einengen erhielt man das rohe Kondensationsprodukt, das durch Flash- oder Mitteldruckflüssigkeitschromatographie[15] an Kieselgel (Petroether/EtOAc) gereinigt wurde (z. B.: **6a**: R<sub>f</sub> = 0.18, **5a**: R<sub>f</sub> = 0.13 (Petroether/EtOAc 9/1)).

Eingegangen am 20. August 1994,  
veränderte Fassung am 16. Februar 1995 [Z 7254]

**Stichworte:** Asymmetrische Synthesen · Aminoaldehyde · Chirale Hilfsstoffe · Enantiomerentrennung · Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

- [1] Übersichten: a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559–1573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531–1546, zit. Lit.; b) J. Jurczak, A. Golebiowski, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149–164, zit. Lit.
- [2] Siehe beispielsweise H. Maeda, T. Maki, H. Ohmori, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1347–1350.
- [3] Für eine hervorragende Diskussion über die Verwendung von konfigurationsinstabilen Verbindungen in Reaktionen mit chiralen Reagentien siehe R. W. Hoffmann, M. Julius, F. Chemla, T. Ruhland, G. Frenzen, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6049–6060.
- [4] a) K.-I. Nunami, H. Kubota, A. Kubo, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8639–8642; b) J. P. Genet, X. Pfister, V. Ratovelomana-Vidal, C. Pinel, J. A. Laffitte, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4559–4562; c) M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144–152; d) R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 62; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 59; e) D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 67–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 69; f) T. Hayashi, M. Konishi, K. Fukushima, K. Kanehira, T. Hioki, M. Kumeda, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2195; g) A. Tai, H. Watanabe, T. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1468–1472.
- [5] Siehe beispielsweise Y. Kawai, K. Hida, K. Nakamura, A. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 591–592, zit. Lit.

- [6] K. Narasaka, E. Hidai, Y. Hayashi, J.-L. Gras, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 102–103.
- [7] T. Rein, N. Kann, R. Kreuder, B. Gangloff, O. Reiser, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 597–599; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 556–558.
- [8] HWE-Reaktionen mit Aminoaldehyden: M. T. Reetz, D. Röhrig, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1732–1734; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1706–1709.
- [9] Während der Revision dieses Beitrags wurde die klassische kinetische Enantio-merentrennung von 2-Dibenzylaminopropionaldehyd durch Umsetzung mit **2a** mit bis zu 60% de beschrieben: T. Furuta, M. Iwamura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2167–2168.
- [10] C. Bubert, J. Voigt, S. Biassetton, O. Reiser, *Synlett* **1994**, 675–677.
- [11] Der *N*-Tosyl-geschützte Aldehyd **rac-1a** reagierte mit deutlich besserer Selektivität als die entsprechenden *N*-Boc- oder *N*-Methyl-geschützten Derivate.
- [12] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig charakterisiert (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, IR, MS) und gaben befriedigende Elementaranalysen.
- [13] Synthese von (*S*)-**1c**: S. G. Pyne, M. J. Hensel, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5719–5728.
- [14] D. Romo, S. D. Meyer, D. D. Johnson, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906–7907.
- [15] P. Baeckström, K. Stridh, L. Li, T. Norin, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1987**, *41*, 442–447.

## Strukturbestimmung von Vitamin-A-acetat-Isomeren mit HPLC-<sup>1</sup>H-NMR-Kopplung\*\*

Klaus Albert\*, Götz Schlotterbeck, Ulrich Braumann, Heidrun Händel, Manfred Spraul und Gerhard Krack

Vitamin A (Retinol) ist als Wachstumsfaktor und Schutzstoff sowie nach Oxidation zum entsprechenden Aldehyd (Retinal) als aktive Komponente des Sehpurpurs für den menschlichen Organismus von essentieller Bedeutung. Beim Sehvorgang ist die Isomerisierung von 11-*cis*-Retinal zu all-*trans*-Retinal eine der wichtigen biochemischen Reaktionen im Rhodopsincylus. Natürliches Vitamin A (all-*trans*-Retinol) tritt, ebenso wie synthetisches Vitamin-A-acetat, oftmals zusammen mit seinen *cis-trans*-Isomeren (Abb. 1) auf<sup>[1, 2]</sup>. Die schnelle und eindeutige Strukturbestimmung von unterschiedlichen Vitamin-A-acetat-Isomeren in verschiedenen Zubereitungsformen ist wegen der vielfältigen Anwendungsbereiche dieser Vitamine von zunehmendem Interesse. Retinol und seine Derivate werden im medizinischen Bereich wegen ihrer antioxidativen Eigenschaften<sup>[3]</sup> und aufgrund ihrer cytostatischen Wirkung zur Tumortherapie eingesetzt<sup>[4]</sup>, darüber hinaus finden diese Verbindungen Anwendungen in der Lebensmitteltechnologie und in der Kosmetik. Die Trennung der *cis-trans*-Isomere von Carotinoiden, und speziell von Vitamin-A-acetat, gelingt mit Hochleistungsflüssig-chromatographie (HPLC) an Cyanpropyl- oder *n*-Alkyl-modifizierten Kieselgelen als stationärer Trennphase<sup>[5–7]</sup>. Die Struktur der getrennten Isomeren kann bei der routinemäßig durchgeföhrten Verfolgung der Chromatographie mit UV-Spektroskopie

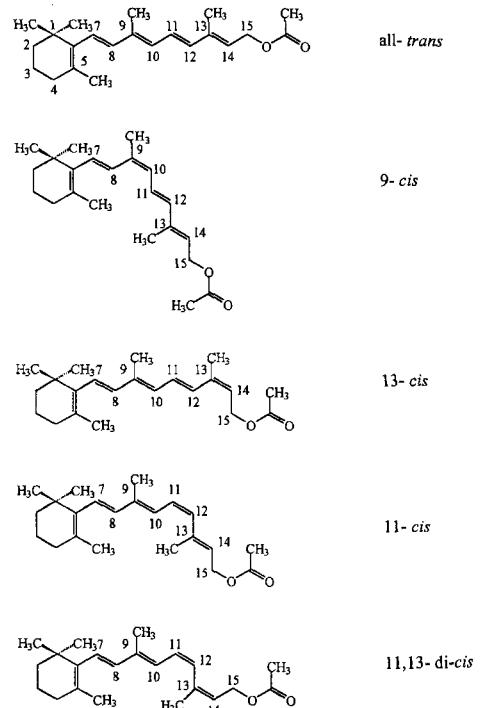


Abb. 1. Hauptisomere von Vitamin-A-acetat.

nur andeutungsweise bestimmt werden. Ebenso sind die aus dem chromatographischen Trennlauf erhaltenen Kapazitätsfaktoren zur Strukturzuordnung nur bedingt geeignet<sup>[8]</sup>. Allenfalls über Vergleichsmessungen, verbunden mit großem experimentellen und zeitlichen Aufwand, ist eine Strukturermittlung möglich. Eine Anwendung der Kopplung von HPLC und Massenspektrometrie auf die untersuchte Problemstellung scheidet ebenfalls aus, da sich die *cis-trans*-Isomere von Vitamin-A-acetat nicht in ihrem Fragmentierungsmuster unterscheiden. Aus diesem Grunde haben wir untersucht, ob die Strukturzuordnung der Isomeren über direkte Kopplung von HPLC und <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie<sup>[9–15]</sup> möglich ist.

Als Testsubstanzen dienten Vitamin-A-acetat-Isomere, die durch kurzzeitiges Erhitzen von all-*trans*-Vitamin-A-acetat auf 160 °C hergestellt wurden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz) dieses Isomerengemisches ist in Abbildung 2 gezeigt. Eine

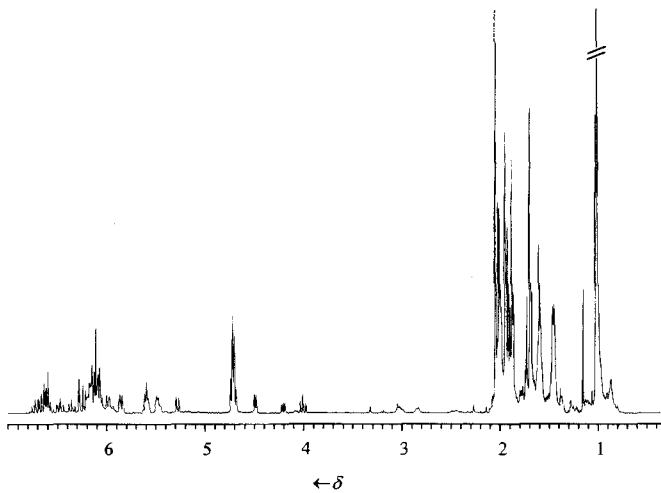


Abb. 2. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz) eines Vitamin-A-acetat-Isomerengemisches.

\* Priv.-Doz. Dr. K. Albert, Dipl.-Chem. G. Schlotterbeck, Dipl.-Chem. U. Braumann, Dr. H. Händel  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Auf der Morgenstelle 18, D-72076 Tübingen  
Telefax: Int. +7071/29-5246

Dr. M. Spraul  
Bruker Analytische Meßtechnik, Silberstreifen, Rheinstetten  
Dr. G. Krack  
BASF AG, Physikalische Analytik, ZAX/PS, E 210, Ludwigshafen

\*\* Diese Arbeit wurde von den Firmen Bruker, Karlsruhe, und BASF AG, Ludwigshafen, gefördert. Wir danken Frau Brigitte Kloster für ihre Mitarbeit bei der Aufnahme und Interpretation der Spektren. – In diesem Beitrag wird durchgehend der eingeführte Name Vitamin-A-acetat statt des IUPAC-konformen Namens Retinylacetat verwendet.