

Variation des Solvens

Da wir schon frühzeitig fanden, daß die mit 1_{Li} und chiralen Protonenquellen erzielbaren ee-Werte in Diethylether stets niedriger lagen als in Tetrahydrofuran^[3], trat die Frage auf, ob in unterschiedlichen THF/Et₂O-Mischungen ein stetiger Übergang zwischen den beiden Grenzwerten auftritt. Das ist nicht der Fall, wie die am Modell **2** erzielten Werte zeigen. Wie man aus Abb. 1 ersieht, erhöht sich die Enantioselektivität der Protonierung zunächst mit sinkendem Anteil an THF deutlich, um im reinen Diethylether scharf abzufallen. Ob für diesen niedrigen Grenzwert ausschlaggebend ist, daß 2_{Li} als feiner Niederschlag vorliegt, ist zweifelhaft, denn im Mischungsverhältnis Et₂O: THF = 90:10 [72 bzw. 45% ee (*S*-**2**)] ist ebenfalls ein Niederschlag zu erkennen.

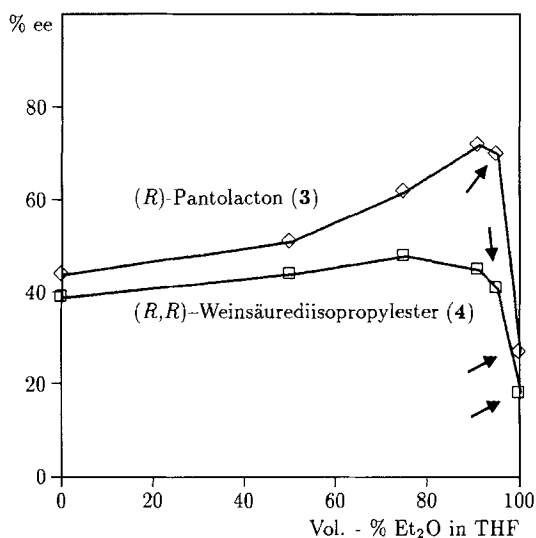
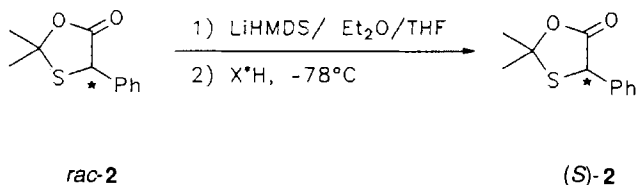


Abb. 1. Abhängigkeit der enantioselektiven Protonierung von 2_{Li} mit Protonenquellen **3** und **4** vom Solvensgemisch EtO/THF

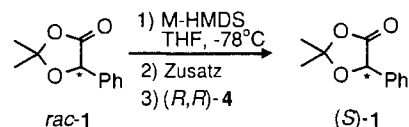
Es ist bemerkenswert, daß sich allein durch Variation des DE/THF-Verhältnisses mit Pantolacton (**3**) der ee-Wert für **2** von 44 auf 72% erhöht. Aber Abb. 1 bestätigt zugleich, daß sich das Ergebnis nicht verallgemeinern läßt: Mit dem Weinsäureester **4** ist nur eine Steigerung von 39 auf 48% ee zu erreichen.

Es lag nahe, eine Mischung von THF mit einem noch schwächeren Donor-Solvens zu erproben. Hier ließ sich jedoch kein einheitlicher Trend erkennen, da die Reproduzierbarkeit der einzelnen Versuche zu gering war. So schwankte z.B. der ee-Wert von **2** in THF/Toluol (10:90) mit Pantolacton (**3**) zwischen 50 und 58% und mit dem Ester **4** von 31–48%.

Die in den genannten Solvensgemischen erzielten Enantioselektivitäten werden im Zusammenhang mit den Deuterierungsergebnissen nochmals aufgegriffen und auch mit abweichenden Literaturergebnissen [$16_{Li} \rightarrow$ (*S*-**16**)] verglichen.

Kationen-Austausch und Zusatz von Lewis-Säuren

An zahlreichen Beispielen ist erwiesen, daß die Aggregation von Metall(Lithium)-Enolaten deren reaktives Verhalten hinsichtlich Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität beeinflusst^[4]. Darüber hinaus kennt man den Einfluß von Lewis-Säuren wie verschiedener Magnesium-^[5], Zinn-^[6] und vor allem Titan^[7]-Reagentien auf die Diastereoselektivität bei Aldolreaktionen. Daher sollte geprüft werden, wie sich diese Zusätze auf die Enantioselektivität der Protonierung von 1_{Li} und 2_{Li} mit einigen Protonenquellen auswirken. Dabei werden die aus der Literatur bekannten Ummetallierungsbedingungen für $MgBr_2 \cdot Et_2O$ ^[8], $SnCl_2$ ^[6a] und TiX_4 ^[7] angewandt. In Tab. 1 sind die mit dem Weinsäureester (*R,R*-**4**) am System 1_M erzielten Ergebnisse zusammengefaßt, wobei auch der Effekt unterschiedlicher Alkali-Ionen berücksichtigt ist.



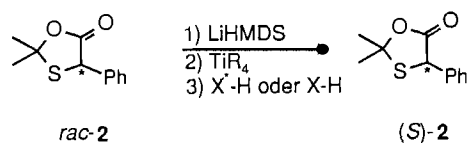
Tab. 1. Enantioselektivität der Protonierung von 1_M mit dem Weinsäureester (*R,R*-**4**) in Gegenwart verschiedener Alkali-Ionen sowie Lewis-Säuren

Nr.	M	Zusatz (Äquiv.)	% ee
1	Li	-	47 ^[1]
2	Li	HMPT (4)	11
3	Na	-	1
4	K	-	3
5	Li	$MgBr_2 \cdot Et_2O$ (2.5)	0 ^[a]
6	Li	$SnCl_2$ (3)	0 ^[a]
7	Li	$CITi(OiPr)_3$ (2)	17
8	Li	$Ti(OiPr)_4$ (2)	61
9	Li	$Ti(OBu)_4$ (3)	59
10	Li	$Ti(NEt_2)_4$ (2)	31

^[a] Chemische Ausbeute 18–25%, sonst 80–>95%.

Pos. 1–4 der Tab. 1 zeigen klar die Bedeutung des Kations für die enantioselektive Protonierung: Während 1_{Li} von (*R,R*-**4**) mit 47% ee zu (*S*-**1**) protoniert wird, bleibt mit Na und K als Gegenion die Seitendifferenzierung praktisch aus. Da diese Kationen wesentlich loser gebunden sind, verwundert es nicht, daß auch die Komplexbildung des Lithium-Ions durch HMPT den ee-Wert auf 11% drückt. Erstaunlicherweise erzeugen zugesetztes $MgBr_2 \cdot Et_2O$ sowie $SnCl_2$ nicht nur racemisches **1**, sondern senken die chemische Ausbeute auf 18–25%, während diese sonst 80 → 95% beträgt. Auch mit $CITi(OiPr)_3$ fällt der ee-Wert von (*S*-**1**) drastisch ab (Pos. 7), während ihn $Ti(OR)_4$ auf ca. 60% ee anhebt (Pos. 8, 9). Mit $Ti(NEt_2)_4$ hingegen wird mit 31% ee wieder ein Wert erzielt, der den für 1_{Li} ohne Zusatz weit unterschreitet (Pos. 10).

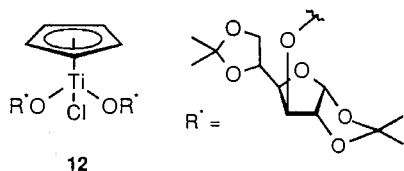
Die positiven Effekte einiger Ti-Reagentien ermutigten zu einer ausführlicheren Studie am Beispiel von 2_{Li} (Tab. 2).



Tab. 2. Enantioselektivität der Protonierung von 2_{Li} mit den Protonenquellen 3–5 in Gegenwart verschiedener Titanverbindungen (ODAG = Anion der Diacetylglucose)

Pos.	Ti-Verb.	Protonenquelle	% ee
1	-	Lacton 3	44 ^[1]
2	-	Ester 4	39 ^[1]
3	-	Bissulfonamid 5	47 ^[1]
4	2 TiCl(O <i>i</i> Pr) ₃	Lacton 3	29
5	2 TiCl(O <i>i</i> Pr) ₃	Ester 4	35
6	2 Ti(NEt ₂) ₄	Ester 4	7
7	1.5 Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Ester 4	47
8	2 Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Ester 4	48
9	2.5 Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Ester 4	50
10	4 Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Ester 4	17
11	5 Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Ester 4	6
12	2 Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Bissulfonamid 5	67
13	2 Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Lacton 3	46
14	2.5 Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Lacton 3	31
15	2 TiCp(ODAG) ₂ Cl (12)	Ester 4	0
16	2 TiCp(ODAG) ₂ Cl (12)	<i>i</i> PrOH	0

Wie man sieht, vermindern CITi(O*i*Pr)₃ und besonders Ti(NEt)₄ auch am Modell 2_{Li} die Enantioselektivität der Protonierung durch Lacton **3** und Ester **4** (Tab. 2: Pos. 1, 2, im Vergleich zu 4–6). Dagegen verbessern 2 Äquivalente Ti(O*i*Pr)₄ die ee-Werte für (*S*)-**2** in Verbindung mit den OH- und NH-Protonenquellen **4** (39 → 48% ee) und **5** (47 → 67% ee) erheblich (Tab. 2: Pos. 2, 8 und 3, 12), während dieser Effekt für Pantolacton (**3**) ausbleibt (44 → 46% ee; Tab. 2: Pos. 1, 13). Auch hier sind die C₂-symmetrischen Säuren stärker wirksam^[1]. Der Effekt des Titanreagens nimmt mit steigender Konzentration stark ab und sinkt unter die ohne Zusatz erzielten Werte (Tab. 2: Pos. 7–11, 13, 14). Von Aldolreaktionen ist die Konzentrationsabhängigkeit der Enantioselektivität mit Titan-Enolaten bereits bekannt^[9]. Daß der Cp-Titan-Kohlenhydrat-Komplex TiCp(ODAG)₂Cl (**12**), welcher sich als chiraler Hilfsstoff in zahlreichen Reaktionen bewährt hat^[10], sowohl mit einer achiralen als auch einer chiralen Protonenquelle nur racemisches **2** liefert (Tab. 2: Pos. 15, 16), war unerwartet.



Es wurde allerdings nicht geprüft, ob **12** das Lacton rasch racemisiert. Dies erscheint jedoch wenig wahrscheinlich, nachdem nachgewiesen wurde, daß die geringe Enantioselektivität (6% ee) in Gegenwart von 5 Äquivalenten

Ti(O*i*Pr)₄ (Tab. 2: Pos. 11) nicht durch Racemisierung von (*S*)-**2** bedingt ist.

Zusammenfassend kann man aus den Ergebnissen von Tab. 2 schließen, daß sich durch geeignete Wahl des Titanreagens und dessen Konzentration sowie der Protonenquelle die Enantiomerenreinheit an **2** im Vergleich zur Protonierung von 2_{Li} erheblich steigern läßt.

Lithiumchlorid als Hilfsstoff

Lithiumhalogenide, insbesondere Chloride und Bromide, haben sich in THF als Zusätze erwiesen, die den Aggregatzustand von Enolaten und damit deren Löslichkeit und Reaktivität stark beeinflussen^[4,11]. Dies gilt sogar für die enantioselektive Deprotonierung mit chiralen Lithiumamiden^[12].

Deshalb wurde der Effekt von LiCl auf die Enantioselektivität der Protonierung von 2_{Li} in THF untersucht, und zwar in verdünnter Lösung, um ein breiteres Spektrum an LiCl-Konzentrationen testen zu können.

Abb. 2 demonstriert die dramatischen Effekte, die mit dem C₂-symmetrischen Ester **4** erzielt wurden. Bereits 1 Äquivalent LiCl erhöht die Enantioselektivität drastisch, um mit 3–5 Äquivalenten LiCl die maximalen Werte von ca. 70–77% ee zu erreichen. Mit höheren Lithiumchlorid-Konzentrationen wird dieser Plateauwert nicht überschritten, jedoch verringert sich wegen Niederschlagsbildung die Reproduzierbarkeit der Werte. Während ohne Zusatz die erreichte Enantioselektivität, auch mit zahlreichen anderen Protonenquellen, bei 2_{Li} stets geringer ist als bei 1_{Li} ^[1], werden diese durch LiCl praktisch auf das gleiche Niveau gehoben – ein sehr bemerkenswerter Effekt.

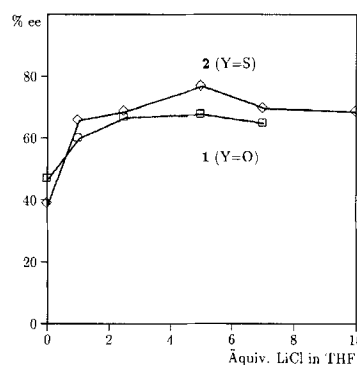
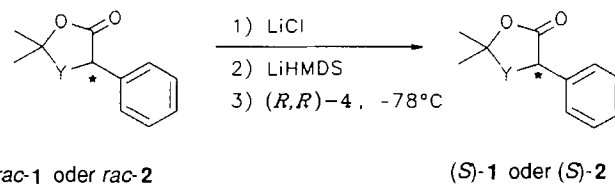


Abb. 2. Abhängigkeit der enantioselektiven Protonierung von 1_{Li} und 2_{Li} mit dem Weinsäureester (*R,R*)-**4** von der Konzentration an Lithiumchlorid

Es ist übrigens wichtig, daß das Lithiumchlorid bereits bei der Deprotonierung vorliegen muß. Setzt man 3 Äquivalente LiCl erst nach der Deprotonierung zu, so entsteht unter Standardbedingungen^[1] (*S*)-**2** statt mit 69% ee nur

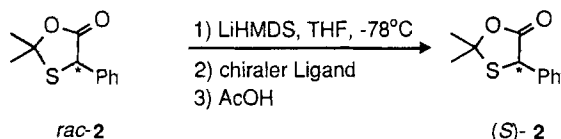
mit 46% ee. Ob längere Einwirkung des LiCl oder vorübergehendes Erwärmen auf z.B. -40°C diese Differenz aufhebt, wurde nicht geprüft.

Ähnlich wie bei $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (Tab. 1) ist auch der Effekt des Lithiumchlorids an die Protonenquelle gebunden. Bei anderen, sehr selektiven Säuren bewirken 3 Äquivalente LiCl bei der Protonierung von 2_{Li} kaum eine Steigerung der Enantioselektivität: Lacton **3**: 44 \rightarrow 44% ee; (*S*)-Mandelsäure-isopropylester: 26 \rightarrow 33% ee; Bissulfonamid **5**: 47 \rightarrow 53% ee an (*S*)-**2**.

Lithiumbromid scheint einen deutlich schwächeren Effekt zu entfalten: Mit 3 Äquivalenten LiBr und (*R,R*)-**4** entstand (*S*)-**2** nur mit 47% ee. Besonders starke Effekte von Lithium-Salzen zeigen sich am Beispiel $16_{\text{Li}} \rightarrow$ (*S*)-**16** (s.u.).

Einfluß chiraler Lewis-Basen

Wie gezeigt, wird die für die enantioselektive Protonierung von 1_{Li} und 2_{Li} verantwortliche Struktur der Lithium-Enolate durch die Solvensmischung sowie Lithiumchlorid und HMPT beeinflusst. Daher erscheint es möglich, daß chelatisierungsfähige chirale Lewis-Basen sich am Lithium-Enolat so addieren, daß selbst achirale Protonenquellen Enantiomeren-Überschüsse erzeugen. Einige Versuche mit 2_{Li} , den chiralen Lewis-Basen **7–11** und Essigsäure als Protonenquelle bestätigen prinzipiell diese Vermutung, wie Tab. 3 zeigt.



Tab. 3. Enantioselektivität der Protonierung von 2_{Li} mit Essigsäure in Gegenwart chiraler Lewis-Basen

Pos.	1	2	3	4	
Ligand	(<i>R,R</i>)- 7	(<i>R,R</i>)- 7 [a]	(<i>R,R</i>)- 7 [b]	(<i>R,R</i>)- 7 [c]	
% ee	25	23	18	16	
Pos.	5	6	7	8	9
Ligand	(<i>S,S</i>)- 8	(<i>R,R</i>)- 9	(<i>S,S</i>)- 10	(<i>1R,2S</i>)- 11	Li- 6
% ee	0	14	9	4	10

[a] In $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ (90:10). – [b] In Et_2O . – [c] In Toluol.

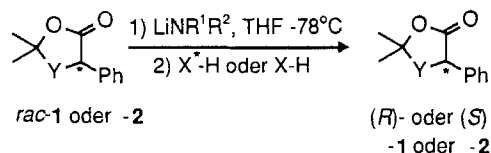
Das Bemerkenswerte an diesen Ergebnissen ist, daß mit Ausnahme von **18**^[13] trotz Einsatzes einer achiralen Protonenquelle überhaupt eine, wenngleich geringe, Enantioselektivität auftritt. Bei den Aminogruppen-haltigen Lewis-Basen **7**^[13] und **11** sowie dem Sulfoxid **10**^[14] ist nicht zu unterscheiden, ob der 2_{Li} -**7**- oder 2_{Li} -**10**- oder 2_{Li} -**11**-Komplex von der Essigsäure protoniert wird, oder das in der Lösung vorliegende AcOH-Basen-Addukt als chirale Protonenquelle wirkt (Pos. 2–5, 8). Auch der relativ geringe Effekt beim Wechsel des Solvens [THF, Et_2O , Toluol (Pos. 2–4)] trägt nicht zur Klärung bei. Die Tatsache, daß im Falle des nur Sauerstoff-haltigen Acetonketals **9**^[12] des Weinsäureesters das System (*S*)-**2** mit 14% ee entsteht, spricht jedoch

sehr für einen 2_{Li} -**9**-Komplex, der in ähnlicher Weise auch bei den chiralen Basen **7**, **10** und **11** vorliegen dürfte.

Einfluß der Deprotonierungsbase auf die Enantioselektivität

Die zur Deprotonierung von Carbonylverbindungen eingesetzten Lithiumamide können die Folgereaktionen der entstehenden Lithium-Enolate erheblich beeinflussen. So sinkt die Enantioselektivität der Protonierung der Anionen von Schiff-Basen des Phenylalanin-methylesters von 50% ee (LDA) mit (3-Methylbutyl)₂NLi auf 8% ee, steigt aber bei Einsatz des vom chiralen Ethyl(1-phenylethyl)amin abgeleiteten Lithiumamids auf 70% ee, dem höchsten in dieser Studie erreichten Wert^[15].

Chiralitätsübertragungen vom eingesetzten Lithiumamid werden z.B. auch bei Aldol-Reaktionen^[16], Öffnung von Oxiranen^[17] sowie Deprotonierungen^[12,18,19] gefunden. Dabei spielt bereits die unterschiedliche Aggregation der verschiedenen Lithiumamide^[20–22] eine Rolle. Es war daher zu prüfen, ob diese Einflüsse unterschiedlicher Lithiumamide an den vorliegenden Modellsystemen **1** und **2** ebenfalls auftreten.



Die hierzu durchgeführten Versuche sind in Tab. 4 zusammengefaßt. Folgende Effekte lassen sich erkennen:

1. Sowohl beim System **1** als auch bei **2** zeigt sich nach Deprotonierung mit LDA oder LiHMDS kein Unterschied bei der Protonierung mit den chiralen Säuren **3** und **4**, während mit LiTMP etwas geringere ee-Werte erzielt werden (Pos. 1–8).

2. Die Enantiomeren der chiralen Base LiEPEA lassen an **1** mit den Enantiomeren der chiralen Säuren **3** und **4** nur schwache Matching/Mismatching-Effekte erkennen. Es fällt aber auf, daß – im Gegensatz zur Deprotonierung mit LiHMDS, LDA oder LiTMP – die bei der Protonierung mit Lacton **3** erzielten Enantioselektivitäten niedriger liegen als mit dem C_2 -symmetrischen Ester **4** (Pos. 9–14).

3. Mit dilithiiertem Norephedrin tritt am System 2_{Li} bei Protonierung mit **4** ein starker Mismatching-Effekt auf. Es werden aber (auch mit **3**) die mit LiHMDS erzielten Enantioselektivitäten nicht erreicht. Zusatz von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (starke Erhöhung der Enantioselektivität mit LiHMDS als Base, Tab. 2) senkt die ee-Werte nochmals ab (Pos. 7, 15–20)!

4. Wie schon berichtet^[1], wird das mit LiHMDS deprotonierte System **2** vom (*R,R*)-Weinsäureester **4** mit 39% ee zu (*S*)-**2** protoniert (Pos. 15), mit (*R,R*)-*O,O'*-Dibenzoylweinsäure (DBWS) hingegen entsteht (*R*)-**2** nur mit 2% ee. Dilithiiertes Ephedrin als Base für **2** erbringt mit DBWS (*R*)-**2** mit 31% ee. Dieser erstaunliche Anstieg der Enantioselektivität hat jedoch nichts mit der Chiralität von DBWS zu tun, denn achirale Protonenquellen, wie 2,4,6-Trialkylphenole sowie Essigsäure, bewirken die gleiche Differenzierung, dicht gefolgt von *tert*-Butylalkohol sowie dem mit 16% ee an (*R*)-**2** deutlich unselektiveren D_2O (Pos. 22–26).

Tab. 4. Enantioselektivität der Protonierung von **1**_{Li} und **2**_{Li}, erzeugt aus **1** und **2** durch achirale und chirale Lithiumamidbasen, mit verschiedenen chiralen und achiralen Protonenquellen

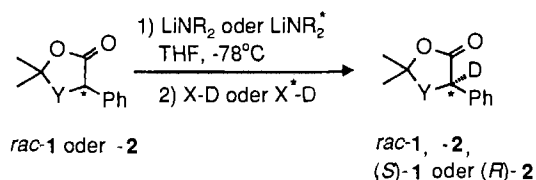
Pos.	System	Li-Base	X-H	% ee (Konf.)
1	1	LiMe ^[a]	(<i>R,R</i>)- 4	47 (<i>S</i>) ^[1]
2	1	LDA	(<i>R,R</i>)- 4	45 (<i>S</i>)
3	1	LiTMP ^[b]	(<i>R,R</i>)- 4	42 (<i>S</i>)
4	1	LiHMDS	(<i>R</i>)- 3	53 (<i>S</i>) ^[1]
5	1	LDA	(<i>R</i>)- 3	52 (<i>S</i>)
6	1	LiTMP	(<i>R</i>)- 3	49 (<i>S</i>)
7	2	LiHMDS	(<i>R</i>)- 3	44 (<i>S</i>) ^[1]
8	2	LDA	(<i>R</i>)- 3	44 (<i>S</i>)
9	1	(<i>S</i>)-LiEPEA ^[c]	(<i>R,R</i>)- 4	41 (<i>S</i>)
10	1	(<i>S</i>)-LiEPEA	(<i>S,S</i>)- 4	48 (<i>R</i>)
11	1	(<i>R</i>)-LiEPEA	(<i>R,R</i>)- 4	49 (<i>S</i>)
12	1	(<i>R</i>)-LiEPEA	(<i>S,S</i>)- 4	41 (<i>R</i>)
13	1	(<i>S</i>)-LiEPEA	(<i>R</i>)- 3	36 (<i>S</i>)
14	1	(<i>R</i>)-LiEPEA	(<i>R</i>)- 3	32 (<i>S</i>)
15	2	LiHMDS	(<i>R,R</i>)- 4	39 (<i>S</i>) ^[1]
16	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH ^[d]	(<i>R,R</i>)- 4	15 (<i>S</i>)
17	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH	(<i>S,S</i>)- 4	37 (<i>S</i>)
18	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH Ti(O <i>Pr</i>) ₄	(<i>R,R</i>)- 4	10 (<i>S</i>)
19	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH +2 Ti(O <i>Pr</i>) ₄	(<i>S,S</i>)- 4	25 (<i>R</i>)
20	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH	(<i>R</i>)- 3	26 (<i>S</i>)
21	2	LiHMDS	(<i>R,R</i>)-DBWS ^[e]	2 (<i>R</i>) ^[1]
22	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH	(<i>R,R</i>)-DBWS	32 (<i>R</i>)
23	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH	D ₂ O	16 (<i>R</i>)
24	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH	<i>t</i> BuOH	28 (<i>R</i>)
25	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH	Trimethylphenol ^[f]	32 (<i>R</i>)
26	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH	Tri- <i>tert</i> -butylphenol ^[f]	30 (<i>R</i>)
27	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH	AcOH	30 (<i>R</i>)
28	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH	AcOH ^[g]	0
29	2	(1 <i>R,2S</i>)Li ₂ EPH	AcOH ^[h]	3 (<i>R</i>)

^[a] **1** als Silylenolether eingesetzt, vgl. Lit.^[1]. – ^[b] Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid. – ^[c] Lithium-ethyl(1-phenylethyl)amid. – ^[d] Dilithiiertes (1*R,2S*)-Norephedrin. – ^[e] (*R,R*)-*O,O'*-Dibenzoylweinsäure. – ^[f] Substituenten in Pos. 2, 4, 6. – ^[g] Solvens Et₂O. – ^[h] Solvens Toluol.

5. Den drastischen Einfluß des Solvens auf die Enantioselektivität der Protonierung mit Essigsäure von **2**_{Li}, erzeugt mit dilithiiertem Ephedrin, ist aus Pos. 27–30 zu ersehen: Beim Übergang zu Ether und Toluol entsteht praktisch nur racemisches **2**. Der nivellierende Effekt ist hier also wesentlich stärker als in Gegenwart der chiralen Base (*R,R*)-**7** (Tab. 3).

Einfluß der Deprotonierungsbase und der Deuteronenquelle auf Deuterierungsgrad und Enantioselektivität der Systeme **1** und **2**

An einer Reihe von Beispielen ist bekannt, daß sich mit Lithiumamiden erzeugte Lithium-Enolate nicht quantitativ deuterieren lassen^[24]. Daher war es sinnvoll, diese Problematik an **1**_{Li} und **2**_{Li} zu studieren (Tab. 5).



Tab. 5. Deuterierungsgrad und Enantioselektivität von **1** und **2** bei der Einwirkung unterschiedlicher Deuteronenquellen auf **1**_M und **2**_M, erzeugt mit verschiedenen Amidbasen

Pos.	System	Base	X-D	% D	% ee (Konf.)
1	1	MeLi ^[a]	D ₂ O	>95	-
2	1	LiHMDS	D ₂ O	>95	-
3	1	LiHMDS	AcOD	77	-
4	2	LiHMDS	D ₂ O	64	-
5	2	LiHMDS + 5 LiCl	D ₂ O	95	-
6	1	KHMDS	D ₂ O	90	-
7	1	KHMDS	AcOD	70	-
8	1	LDA	D ₂ O	71	-
9	1	LDA + 1 <i>n</i> BuLi ^[b]	D ₂ O	>95	-
10	1	LDA	AcOD	35	-
11	2	LDA	D ₂ O	61	-
12	1	LiTMP ^[c]	D ₂ O	55	-
13	1	LiTMP	AcOD	37	-
14	2	LiSMP ^[d]	D ₂ O	38	-
15	2	(1 <i>R,2S</i>)-Li ₂ EPH ^[e]	D ₂ O	22	16 (<i>R</i>)
16	1	LiHMDS	(<i>R,R</i>)- 4	-	47 (<i>S</i>) ^[1]
17	1	LiHMDS	[D ₂](<i>R,R</i>)- 4	>95	56 (<i>S</i>) ^[f]
18	1	LDA	(<i>R,R</i>)- 4	-	45 (<i>S</i>)
19	1	LDA	[D ₂](<i>R,R</i>)- 4	71	50 (<i>S</i>) ^[f]
20	1	LiTMP	(<i>R,R</i>)- 4	-	41 (<i>S</i>)
21	1	LiTMP	[D ₂](<i>R,R</i>)- 4	56	48 (<i>S</i>) ^[f]

^[a] Zusatz nach Deprotonierung mit LDA. – ^[b] Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid. – ^[c] Lithium-(*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin. – ^[d] Dilithiiertes (1*R,2S*)-Ephedrin. – ^[e] Polarimetrie; die Drehwerte für (*S*)-**1**-H und (*S*)-**1**-D werden als gleich angenommen^[23]. – ^[f] OD statt OH in (*R,R*)-**4**.

Aus den in Tab. 5 zusammengefaßten Versuchen lassen sich folgende Befunde ablesen:

1. Enolat **1**_{Li}, erzeugt mit LiHMDS, LDA oder LiTMP, wird durch D₂O zu >95, 71 bzw. 55% deuteriert (Pos. 2, 8, 12). **1**_{Li}, erzeugt durch Desilylierung des 1-Silyl-Enolethers mit MeLi wird erwartungsgemäß quantitativ deuteriert (Pos. 1).

2. Mit LiHMDS werden etwas höhere Deuterierungsgrade erzielt als mit KHMDS (Pos. 2/6, 3/7).

3. Der Deuterierungsgrad sinkt beim Übergang von D₂O zu AcOD (Pos. 2/3, 6/7, 8/10, 12/13).

4. Das Enolat **2**_{Li} wird unter gleichen Bedingungen wesentlich weniger deuteriert als **1**_{Li} (Pos. 2, 4/8, 11).

5. Zusatz von fünf Äquivalenten Lithiumchlorid erhöht den Deuterierungsgrad von **2**_{Li} mit D₂O von 64 auf 95% ee (Pos. 4, 5).

6. Austausch des Protons in dem bei der Erzeugung von **1**_{Li} mit LDA entstehenden Diisopropylamin (+1 BuLi) führt erwartungsgemäß^[25] quantitativ zu [D₁]-**1** (Pos. 8, 9).

7. Deuterierungsgrade von nur 38% [D]-**2** bzw. 22% [D]-**2** (mit D₂O) treten mit den chiralen, chelatisierenden Basen Lithium-(*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin und dilithiiertem Ephedrin auf (Pos. 14, 15). bei letzterem Beispiel wurden 16% ee im Produkt gefunden.

8. Enolat **1**_{Li}, erzeugt mit LiHMDS, LDA oder LiTMP, wird von dem [D₂]-(*R,R*)-Weinsäureester **4** zu >95, 71 bzw. 56% deuteriert, Werte, die den mit D₂O erzielten entsprechen. Diese starke Abstufung spiegelt sich nicht in den zugehörigen Enantioselektivitäten von 56 bzw. 48% ee wider, welche die mit dem undeuterten Ester erzielten deutlich übertreffen (47, 45, 41% ee; Pos. 16–21). Ein solcher selek-

tivitätssteigernder Deuteriumeffekt wurde unseres Wissens noch nicht beschrieben.

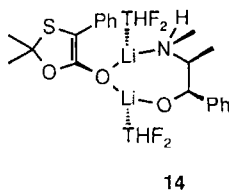
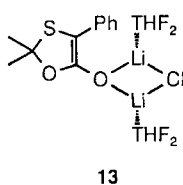
Diskussion der verschiedenen Effekte

Die vorgestellten Ergebnisse der Protonierung von 1_{Li} und 2_{Li} zeigen, daß die Variation des Solvens und der Deprotonierungsbasen, aber auch Zusätze von Lithiumsalzen und Lewis-Säuren, die unter Standardbedingungen^[1] erzielten Enantioselektivitäten sowohl deutlich erhöhen als auch drastisch erniedrigen können. Die Effekte sind oft widersprüchlich, wie das folgende Beispiel zeigt.

Das Enolat 1_{Li} , mit LiHMDS erzeugt, wird von (*R,R*)-**4** zu (*S*)-**1** mit 47% ee protoniert^[1]. Mit KHMDS fällt der Wert auf 3% an (*S*)-**1**. Dieser drastische Effekt spiegelt sich in keiner Weise im Einbau von Deuterium in 1_{Li} mit D_2O wider: LiHMDS \rightarrow >95%; KHMDS \rightarrow 90% (Tab. 1 und 5).

Auch die Änderung der Enantioselektivität bei Variation des THF/DE-Solvensgemischs ist schwer zu beurteilen, da, wie schon in Abb. 1 erläutert, als Protonenquelle nur das Lacton **3**, nicht aber der Ester **4** anspricht. So bleibt offen, ob das zunächst als Dimeres^[1] vorliegende 2_{Li} bei stärkerem Gehalt an Diethylether höhere Aggregate bildet, oder ob dieser THF aus der Ligandensphäre des Lithiums verdrängt.

Der Einfluß des Lithiumchlorids läßt sich in Analogie zu anderen Beispielen^[4,26,27] mit der Bildung gemischter Aggregate deuten, die nach Formel **13** für 2_{Li} nur noch ein Enolat-Ion enthalten, so daß bezüglich dieses Partners mit relativ einheitlicher Umgebung gerechnet werden kann. Ein solches Bild paßt zu der Tatsache, daß 2_{Li} in THF durch D_2O zu 64%, in Gegenwart von 5 Äquivalenten Lithiumchlorid aber zu 95% deuteriert wird (Tab. 5).



Die eingesetzten Lewis-Säuren (Tab. 1 und 2) dürften durchweg das Lithium-Ion in 1_{Li} ersetzen. Der günstige Effekt von $Ti(OR)_4$ läßt sich ähnlich wie bei zahlreichen diastereoselektiven Aldol-Additionen^[28] durch Bindung des monomeren Enolats und Aufnahme der Protonenquelle in die Koordinationssphäre des Titans deuten. Aber es ist unklar, weshalb das bei Aldol-Reaktionen zur Erzeugung von Zinn-Enolaten erfolgreich eingesetzte Zinn(II)-chlorid^[6] hier völlig versagt (Tab. 1).

Der Einfluß der verschiedenen Lithiumamide oder der nach der Bildung von 1_{Li} und 2_{Li} entstandenen sekundären Amine auf die Enantioselektivität der Protonierung und den Deuterierungsgrad ist offensichtlich ebenfalls ein komplexes Phänomen.

Am klarsten dürften die Verhältnisse bei den Norephedrin-Derivaten (Tab. 5) liegen. Dilithiierte chirale 1,2-Aminoalkohole haben sich bei der enantioselektiven Depro-

tonierung^[29] und Dehalogenierung^[30] wie auch bei Aldolreaktionen^[31] bewährt. Hier muß man annehmen, daß der Amino-Alkohol als Chelatligand am Enolat gebunden bleibt. Für 2_{Li} könnte die Struktur **14** zutreffen. Ein solcher chiraler Komplex erklärt die enantioselektive Protonierung durch eine OH-Säure (Tab. 4). Dabei macht der äußerst niedrige Deuterierungsgrad [D_2O : 22%; (*R*)-**1**: 16% ee] wahrscheinlich, daß das Proton der Aminogruppe im Sinne einer internen Protonenrückkehr^[32] auf das Enolat übertragen wird.

Bei den einfachen sekundären Aminen Hexamethyldisilazan ($pK_s = 25.8$ ^[33]), Diisopropylamin ($pK_s = 35.7$ ^[34]) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin ($pK_s = 37.3$ ^[34]) wird eine direkte Koordination^[4] unwahrscheinlich, sowohl wegen der unterschiedlichen Basizität als auch wegen der z.T. sehr starken Abschirmung des N-Atoms. Da aber mit allen drei Basen praktisch gleiche Enantioselektivitäten (Tab. 4) erzielt werden, ist ein gleichartiger Mechanismus anzunehmen. Dieser muß jedoch auch den mit wachsender Basizität sinkenden Deuterierungsgrad (Tab. 5: Pos. 17, 19, 21) erklären. In der Lösung dürften (im Verhältnis zur Deuterierungs- oder Protonierungsgeschwindigkeit des Enolats) die Lagen und Geschwindigkeiten der Gleichgewichtseinstellungen **A–F** im Sinne von Gl. (1) entscheidend sein, da grundsätzlich **A**, **C**, **D**, **E** und **G** als Protonenquelle in Frage kommen. Von diesen kann nur das eingesetzte X^*-D (**A**) zur quantitativen Deuterierung des Enolats führen, wie bei 1_{Li} (aus LiHMDS) und [D_2]-(*R,R*)-Ester **4** beobachtet (Tab. 5: Pos. 17). Der mit wachsender Basenstärke des Amins oder höherer Acidität der Deuteronenquelle (AcOD) abnehmende Deuterierungsgrad könnte durch das vorgelagerte Gleichgewicht **A** \rightarrow **E** bestimmt sein. Eine Beteiligung von **G**^[4], aber auch von **C** und **D**, ohne Vorkomplexierung ist nicht auszuschließen. Der deutliche Deuterium-Effekt bei der Bildung von (*S*)-**1-D** spiegelt vermutlich die unterschiedlichen Übergangszustände (Abstände!) beim H^+ - und D^+ -Transfer^[35] wider.

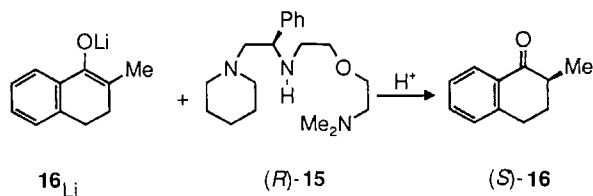
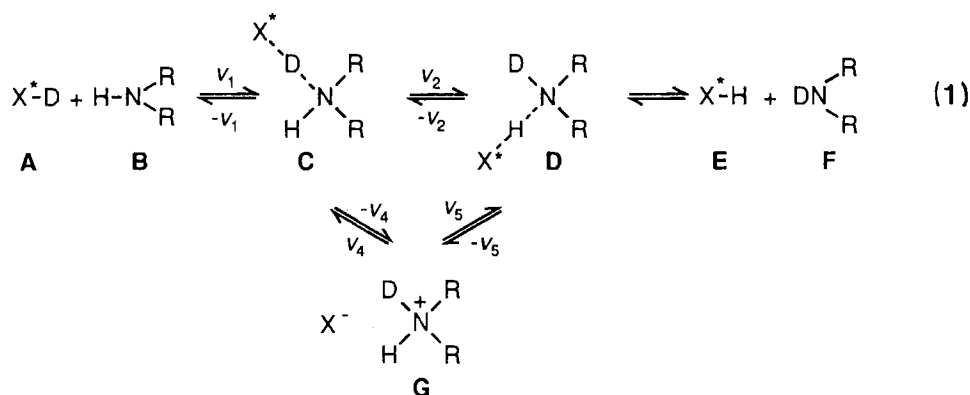
Die vorgestellten Variationen heben die an den Modellen 1_{Li} und 2_{Li} unter Standardbedingungen erzielten Enantioselektivitäten im günstigsten Fall von 47 auf 69% ee (**1**) bzw. von 39 auf 77% ee (**2**) an. Diese Selektivitäten lassen sich wahrscheinlich noch steigern, jedoch nicht auf rationalem, sondern nur auf empirischem Wege.

Ausblick

Die hier und früher^[1] vorgestellten Befunde zur enantioselektiven Protonierung der von den Systemen **1** und **2** abgeleiteten Enolate sowie der Ergebnisse mit Butyrolacton-Enolaten^[36] lassen wenig Hoffnung auf eine rationale Lösung dieses Problems.

Wie komplex und deshalb bisher nicht vorhersagbar enantioselektive Protonierungen verlaufen, demonstriert das Lithium-Enolat 16_{Li} in Gegenwart des chiralen Amins **15** besonders deutlich^[37].

Hier fällt nicht nur der starke Solvens-Effekt auf, der unseren Ergebnissen (Abb. 1, Tab. 3) entgegenläuft, sondern der Befund, daß der in Toluol erzielte Maximalwert an (*S*)-



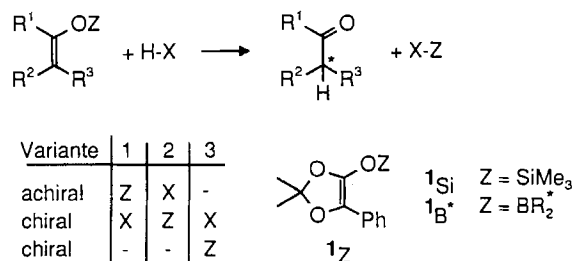
Solvens	Zusatz	% ee (S)-16
THF	1 LiBr	6
Et ₂ O	1 LiBr	76
Toluol	1 LiBr	91
Toluol	—	0

16 mit 91% ee ohne Lithiumbromid auf völligen Verlust der Seitendifferenzierung abfällt.

Die Faktoren, welche die Seitendifferenzierung bei diesen Ionen-Aggregaten bestimmen, sind zu vielfältig und in ihrer gegenseitigen Abhängigkeit schwer quantifizierbar.

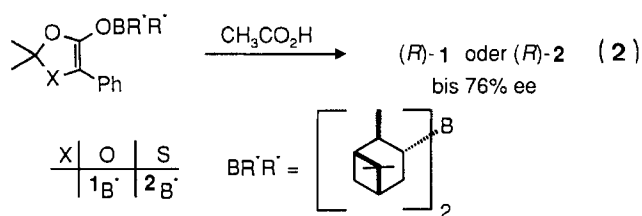
Es ist deshalb sinnvoll, nach nicht-ionischen Enolderivaten als Substraten zu suchen, die in Lösung monomolekular vorliegen. Schema 2 stellt die – unter Ausschluß katalytischer Prozesse – möglichen Varianten vor.

Schema 2. Varianten der enantioselectiven Protonierung von Enolderivaten



Orientierende Versuche an dem stark hydrolyseempfindlichen Silylether 1_{Si} als Vertreter der Variante 1 verliefen unbefriedigend. Mit (*R*)-Pantolacton (**3**) und (*S*)-Mandelsäure-isopropylester in THF bei -78°C wurden nur schlecht reproduzierbare Enantioselectivitäten von 3–6% ee an (*S*)-**1** erreicht^[38]. Ähnliche Ergebnisse wurden am gleichen System jüngst publiziert^[39] [(*S*)-**1**: 13 bzw. 7% ee], wobei mit der Kombination $1_{Si} + \text{LiCl} + \mathbf{3}$ bis 50% ee an (*S*)-**1** erzielt wurden (Spaltung zum Lithium-Enolat?).

Erfolgreicher waren bisher Versuche mit den in situ erzeugten Bor-Enolaten 1_{B^*} und 2_{B^*} als Beispiel der Variante 2. Nach Gl. (2) spaltet Essigsäure 1_{B^*} und 2_{B^*} zu (*R*)-**1** und (*R*)-**2** mit bis zu 76% ee^[40].



Diese Experimente demonstrieren, daß enantioselective Protonierungen nach den Varianten 1 und 2 prinzipiell möglich sind, wobei die doppelte Stereodifferenzierung nach Variante 3 noch wirksamer sein sollte.

Unsere laufenden Untersuchungen konzentrieren sich daher auf Reaktionen nach Schema 2.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung dieser Untersuchungen. Herrn Prof. Dr. P. Schreiber, Institut für Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, danken wir für die chirale GC-Analytik.

Experimenteller Teil

Geräte, Solventien, Substrate (**1**, **2**), Protonenquellen (**3**–**6**), Liganden (**9**–**13**) sowie HPLC-Analytik zur Bestimmung der chemischen Ausbeute und der Enantioselectivität s. Lit.^[1].

Variation des Solvens (Abb. 1): Es wird nach AAV 1^[1] gearbeitet, als Solvens werden jedoch Gemische aus Et₂O/THF eingesetzt, und zwar 0:100/50:50/75:25/90:10/95:5/100:0. Protonenquellen **3** und **4**.

Kationenaustausch und Zusatz von Lewis-Säure (Tab. 1 und 2): Es wird nach AAV 1^[1] mit LiHMDS deprotoniert und nach 30 min bei -40°C die in Tab. 1 angegebene Menge Zusatzstoff, gelöst in 2 ml THF, zugesetzt (mit Ti-Reagentien Rot- bis Rotviolett-Färbung). Nach 90 min bei -40°C wird auf -78°C gekühlt, nach AAV 1^[1] mit **3**, **4** oder **5** protoniert und analysiert.

Zusatz von Lithiumchlorid (Abb. 2): Es wird nach AAV 1^[1] gearbeitet, jedoch in einem 50-ml-Zweihalskolben mit Einwurfbirne, in der sich die gewählte Menge LiCl befindet. In 10 ml THF wird bei -40°C aus HMDS und *n*BuLi das LiHMDS erzeugt, nach 15 min LiCl zugesetzt und nach völliger Auflösung des Salzes (ca. 10 min) **1** bzw. **2**, gelöst in 5 ml THF, zugegeben. Nach 45 min wird auf -78°C gekühlt und mit (*R,R*)-**4** protoniert.

Zusatz chiraler Lewis-Basen (Tab. 3): Es wird nach AAV 1^[1] gearbeitet. Zu dem in THF bei -40°C erzeugten LiHMDS gibt man 2 mmol der Lewis-Base, anschließend **2** in 5 ml THF, kühlt auf -78°C und protoniert mit 4–6 mmol Essigsäure in 2 ml THF.

Einfluß verschiedener Deprotonierungsbasen (Tab. 4): In der ausgeheizten Apparatur werden jeweils etwa 0.3–0.5 mmol Ephedrin (**6**) vorgelegt. Unter Rühren wird 15 min ein leichtes Ölpumpenvakuum (ca. 2 Torr) angelegt. Nach Belüften der Apparatur mit N_2 wird **6** in 5 ml THF bei 20°C gelöst. Nach Abkühlen auf -40°C wird die *n*BuLi-Lösung (Ephedrin:*n*BuLi = 1:2) so langsam hinzugegeben, daß die Innentemp. zwischen -45 und -40°C bleibt. Nach 15 min wird **2**, gelöst in 5 ml THF, in leichtem Unterschuß (Thioxolanon:Ephedrin = 1:1.2) hinzugegeben. Protonierung und Analytik werden nach AAV 1^[1] ausgeführt.

Deuterierungen von **1**_{Li} nach Deprotonierung mit verschiedenen Metall-Amiden (Tab. 5): Versuchsanordnung und Ablauf nach AAV 1^[1]. LiHMDS, LDA, LiTMP und dilithiiertes (1*R*,2*S*)-Norephedrin (s.o.) werden wie üblich aus dem Amin und *n*BuLi, KHMDS in Substanz dargestellt^[41] und als 0.85 M Lösung in THF zugegeben. LiCl wird, wie oben beschrieben, über eine Einwurfbirne zugegeben. Nach Deprotonierung des in 5 ml THF zugesetzten **1** oder **2** bei -40°C wird auf -78°C abgekühlt, mit den in Tab. 5 genannten D-Quellen (3–4 mmol) deuteriert und weiter nach AAV 1^[1] behandelt.

* Professor Helmut Quast zum 60. Geburtstag gewidmet.

- [1] 4. Mitteilung: U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1969–1980, voranstehend.
- [2] U. Gerlach, Dissertation, Universität Würzburg, **1988**
- [3] T. Haubenreich, Dissertation, Universität Würzburg, **1992**.
- [4] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624–1654; E. Juaristi, A. K. Beck, J. Hansen, T. Matt, T. Mukhopadhyay, M. Simson, D. Seebach, *Synthesis* **1993**, 1271–1290 (s. besonders die zur Aggregation von Lithium-Enolaten zitierte Literatur).
- [5] ^[5a] R. Devant, U. Mahler, M. Braun, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 397–406. – ^[5b] C. H. Heathcock, S. Arseniyadis, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6009–6012.
- [6] ^[6a] T. Yamada, H. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1987**, 293–296; T. Mukaiyama, H. Suzuki, T. Yamada, *Chem. Lett.* **1986**, 915–917. – ^[6b] R. W. Stevens, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1985**, 851–854 und 855–858. – ^[6c] T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R. W. Stevens, T. Haga, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1381–1390.
- [7] ^[7a] M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1–54. – ^[7b] M. T. Reetz, R. Peter, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4691–4694.
- [8] C. Marschner, Dissertation, Universität Würzburg, **1987**.
- [9] C. Panyachotipun, E. R. Thornton, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6001–6004.
- [10] M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 488–489; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494–495; R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807. – Wir danken Dr. R. O. Duthaler für die Überlassung einer Probe von **14**.
- [11] 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*, 5053–5055.
- [12] Vgl. B. J. Bunn, N. S. Simpkins, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 553–534, und die dort zitierte Literatur.
- [13] Wir danken Prof. D. Seebach, Zürich, für die Überlassung dieser Substanzen.
- [14] Wir danken Prof. Dr. D. Arlt, Bayer AG, für die Überlassung dieser Substanzen.
- [15] L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, *II*, 421–430, und die dort zitierte Literatur.
- [16] A. Ando, T. Shioiri, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1620–1621.
- [17] M. Asami, N. Kanemaki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2125–2128.
- [18] D. Barr, D. J. Berrisford, R. V. H. Jones, A. M. Z. Slawin, R. Snaith, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1048–1051; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1044–1047.
- [19] M. B. Eleveld, H. Hogeveen, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 631–634.
- [20] M. P. Beinstein, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 789–790.
- [21] P. G. Williard, J. M. Salvino, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1–3.
- [22] E. M. Arnett, M. A. Nichols, A. D. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7059–7060.
- [23] Prof. G. Helmchen, persönliche Mitteilung.
- [24] Vgl. z.B. P. E. Pfeffer, L. S. Silvert, J. M. Chiriniko, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 451–458; D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390–5398; T. Laube, J. Dunitz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1373–1393; R. Ehrler, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1982**.
- [25] D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Taisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281–1308.
- [26] R. Polt, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2622–2632; D. Seebach, A. Thaler, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 857–867; D. Seebach, H. Bossler, H. Gründler, S.-I. Shoda, *ibid.* **1991**, *74*, 197–224.
- [27] L. M. Jackman, J. Bortiatynski, *Adv. Carbanion Chem.* **1992**, *1*, 45–87.
- [28] Vgl. die Diskussion in Lit.^[7a]
- [29] J. P. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1–26.
- [30] J. Vadeкар, J. C. Plaquevent, L. Duhamel, P. Duhamel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 116–118.
- [31] J. Mulzer, P. D. Lasalle, A. Chucholowski, U. Blaschek, G. Bruntrup, I. Jibril, G. Huttner, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2211–2218.
- [32] E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5483–5485.
- [33] R. R. Fraser, T. S. Mansour, S. Savard, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3232–3234. Da für HMDS der $\text{p}K_{\text{s}}$ -Wert nicht bekannt ist, wurde für den Vergleich die Basizität der entsprechenden Amide gewählt.
- [34] R. R. Fraser, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442–3443; vgl. Lit.^[33]
- [35] Vgl. C. F. Bernasconi, D. E. Fairchild, C. J. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3409–3415.
- [36] U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, N. Klaunzer, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1989–1992, nachstehend.
- [37] T. Yasakuta, K. Koga, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 35–38.
- [38] I. Bachert, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1994**.
- [39] Fl. Cavellier, S. Gomez, R. Jaquier, J. Verducci, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2501–2505.
- [40] T. Haubenreich, S. Hünig, H.-J. Schulz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 443–445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 398–399.
- [41] C. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3913–3918.

[121/94]