

Stereoselektive Protonierung von Carbanionen, 6^[1]Enantioselective Protonierung von γ -Butyrolacton-Enolaten[☆]Uwe Gerlach^[2], Thomas Haubenreich^[3], Siegfried Hünig* und Norman Klauzner^[4]Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-97074 Würzburg, Germany

Eingegangen am 24. März 1994

Key Words: Enantioselectivity / Protonation / Ester enolates / Lactones**Stereoselective Protonation of Carbanions, 6^[1]. – Enantioselective Protonation of γ -Butyrolactone Enolates^{*}**

The lithium enolates **3**_{Li}–**7**_{Li}, produced from **3**–**7** by LDA or LiHMDS in THF, are protonated with eleven chiral proton sources at -78°C in THF which produced high enantioselectivities with **1**_{Li} and **2**_{Li}^[5]. Although the enolates (**3**_{Li}, **6**_{Li}, **7**_{Li}) are not deuterated quantitatively^[1], ¹H- and ¹³C-NMR spectra in THF at -78°C reveal not only quantitative deprotona-

tion (**3**_{Li}, **6**_{Li}) but also aggregation (dimerisation) and hindered rotation of the phenyl group in **3**_{Li}. From comparison of the enantioselectivities produced by five chiral proton sources with **1**_{Li}–**6**_{Li} (Tab. 4) definite structure/selectivity correlations can not be derived both for the enolates and the proton sources.

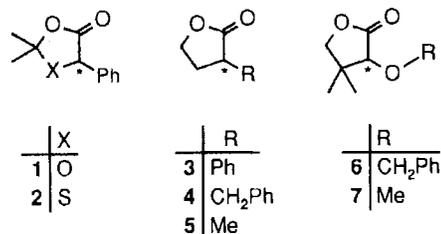
Kürzlich haben wir über die enantioselective Protonierung der von dem Dioxolanon **1** und dem eng verwandten 1,3-Oxathiolanon **2** abgeleiteten Lithium-Enolate berichtet. Unter Standardbedingungen wurden zahlreiche chirale OH- und NH-Protonenquellen getestet, wobei mit den wirksamsten Enantioselectivitäten von 45–54% ee (für **1**_{Li}) und 35–45% (für **2**_{Li}) erzielt wurden^[5]. Diese Werte ließen sich durch Variation der Bedingungen, insbesondere durch Lithiumchlorid-Zusatz und in THF/Ethermischungen, auf 70–77% ee steigern^[1].

Wahl der Modellsubstrate

Da bereits der Austausch eines Sauerstoff-Atoms in **1**_{Li} gegen Schwefel (**2**_{Li}) – also eine sehr geringfügige Strukturänderung – die Enantioselectivität der Protonierung deutlich beeinflusst, tauchte die Frage auf, wie sich von substituierten γ -Butyrolactonen abgeleitete Lithium-Enolate unter den gleichen Standardbedingungen^[5] verhalten. Als Modelle kamen die Lactone **3**–**7** mit stereogenem Zentrum in 2-Position zum Einsatz. Als Vergleichssubstanz und Quelle für aminfreies Lithium-Enolat wurde außerdem **3**_{Si} dargestellt. Wie in den Lacton-Enolaten der Systeme **1** und **2** liegt auch in denen der Systeme **3**–**7** eine durch Fünfringe erzwungene *cis*-Konfiguration vor. Der RO-Substituent in **6** und **7** ermöglicht außerdem die Bildung eines Chelat-Komplexes mit dem Gegenion, zumal dessen Solvatisierung durch die geminalen Methylgruppen in 3-Position behindert wird.

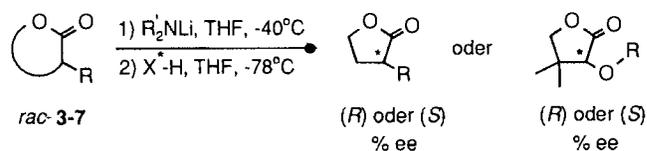
Deprotonierung und Reprotonierung

Entsprechend den für **1** und **2** angewandten Standardbedingungen werden die Lactone **3**–**7** in THF mit einem Lithium-dialkylamid (LDA für **3**–**5**, LiHMDS für **6** und **7**) deprotoniert und anschließend bei -78°C mit der jeweili-



gen Protonenquelle X^*-H neutralisiert. Eine entnommene Probe wird, wie bereits beschrieben^[5], nach Zugabe eines internen Standards an einer chiralen Säule analysiert. Der Fehler aus mehreren Bestimmungen beträgt $\pm 1\%$ für die Gesamtausbeute (meist $>95\%$) und $\pm 0.5\%$ für die Enantiomeren. Die Reproduzierbarkeit aus mindestens zwei Ansätzen liegt bei $\pm 2\%$ für die Ausbeute und bei $\pm 1.5\%$ ee.

Mit einer Auswahl der chiralen Protonenquellen, welche die Modelle **1**_{Li} und **2**_{Li} mit den höchsten Enantioselectivitäten protonieren, wurden **3**_{Li} – als nächster Verwandter – sowie stichprobenartig die Enolate **4**_{Li}–**7**_{Li} protoniert. Die erzielten Enantioselectivitäten sind in Tab. 1 zusammengefaßt.



Ohne einer vergleichenden Diskussion vorzugreifen (s.u.), seien einige Besonderheiten hervorgehoben:

1. Am System **3** werden bei weitem die höchsten Enantioselectivitäten erzielt (12–62% ee).

2. Wird die Phenyl-Gruppe am stereogenen Zentrum durch Benzyl (**4**) oder Methyl (**5**) ersetzt, so sinkt die Enantioselectivität drastisch ab oder verschwindet ganz (Pos. 4,

Tab. 1. Enantioselektivität der Protonierung der Lacton-Lithium-Enolate 3_{Li} – 7_{Li} mit verschiedenen chiralen Protonenquellen unter Standardbedingungen

Pos.	X ^a -H	R = Ph 3[a]	R = CH ₂ Ph 4[a]	R = Me 5[a]	R = CH ₂ Ph 6[b]	R = Me 7[b]
1	(<i>R,R</i>)-Weinsäuredimethylester	22 (<i>R</i>)	-	-	-	-
2	(<i>R,R</i>)-Weinsäurediisopropylester ^[c]	24 (<i>R</i>)	-	-	4 (<i>R</i>)	-
3	(<i>R,R</i>)-Weinsäurediisopropylester ^[d]	43 (<i>R</i>)	-	-	-	-
4	(<i>R,R</i>)-Weinsäuredibutylester	30 (<i>R</i>)	0	8 (<i>R</i>)	7 (<i>R</i>)	-
5	(<i>R</i>)-Mandelsäuremethylester ^[d]	58 (<i>R</i>)	-	-	37 (<i>R</i>)	38 (<i>R</i>)
6	(<i>R</i>)-Mandelsäureethylester	60 (<i>R</i>)	20 (<i>R</i>)	0	38 (<i>R</i>)	-
7	(<i>R</i>)-Mandelsäureethylester ^[b]	62 (<i>R</i>)	-	-	-	-
8	(<i>R</i>)-Mandelsäureisopropylester	55 (<i>R</i>)	0	-	-	-
9	(<i>S</i>)-Hexahydro-mandelsäuremethylester	26 (<i>S</i>)	-	-	17 (<i>S</i>)	-
10	(<i>S</i>)-2-Hydroxy-3-methylbuttersäuremethylester	32 (<i>S</i>)	-	20 (<i>S</i>)	-	-
11	(<i>R</i>)-Pantolacton	12 (<i>R</i>)	34 (<i>R</i>)	14 (<i>R</i>)	2 (<i>S</i>)	24 (<i>S</i>)
12	(<i>S</i>)-Pyroglutaminsäure-ethylester	-	-	-	-	-
13	(-)-Camphersultam	13 (<i>R</i>)	-	-	-	-

^[a] LDA als Base. – ^[b] LiHMDS als Base. – ^[c] (*S,S*)-Weinsäurediisopropylester erzeugt erwartungsgemäß (*S*)-**3** mit 24% ee. – ^[d] **3**_{Li} erzeugt durch Reaktion von **3**_{Si} mit *n*BuLi^[5].

6, 8, 10, 11, 12). Bemerkenswerte Ausnahme: (*R*)-Pantolacton protoniert nicht **4**_{Li} und **5**_{Li}, sondern **3**_{Li} am wenigsten enantioselektiv (Pos. 11)!

3. Die Vermutung, daß R = Benzyl (**4**, **6**) stärker differenzierend wirkt als R = Methyl (**5**, **7**), trifft nur teilweise zu, es gilt auch das Umgekehrte (Pos. 4, 6, 11, 12) sowie eine praktisch gleiche Wirkung (Pos. 5).

4. Wie am Beispiel von **1**_{Li} und **2**_{Li} schon gezeigt, spielt die Natur des verwendeten Lithium-dialkylamids eine geringe Rolle^[1]. Dies bestätigt sich an **3**, bei dem der Einsatz von LDA oder LiHMDS und Protonierung mit (*R*)-Mandelsäure-ethylester identische Enantioselektivitäten erzeugt (60 bzw. 62% ee, Tab. 1; Pos. 6 und 7).

5. Das aminfrei und mit LiHMDS erzeugte **1**_{Li} wird mit nahezu gleicher Enantioselektivität protoniert^[5]. Dagegen erhöht sich bei **3**_{Li} auf **3**_{Si} + *n*BuLi gegenüber **3**_{Li} aus **3** + LDA der ee-Wert von 24% (*R*) auf 43% (*R*) (Pos. 2, 3), aber nur mit (*R,R*)-Weinsäure-diisopropylester als Protonenquelle und nicht mit (*R*)-Mandelsäure-ethylester (58 bzw. 60% ee, Pos. 5, 6).

Deuterierung der Enolate **3**_{Li}, **6**_{Li} und **7**_{Li}

Im Zusammenhang mit Literaturdaten wurden die unterschiedlichen Deuterierungsgrade von **1**_{Li} in Gegenwart verschiedener Amine bereits diskutiert^[1]. Es zeigte sich, daß offenbar HMDS am wenigsten in der Sphäre des Lithium-Enolats verbleibt, so daß dort hohe Deuterierungsgrade erzielt werden.

Wie Tab. 2 zeigt, trifft dies auch auf **3**_{Li}, **6**_{Li} und **7**_{Li} zu, wobei sich wiederum die Deuterierungsmittel D₂O und CD₃OD deutlich unterscheiden.

Tab. 2. Deuterierung einiger Lithium-Enolate, erzeugt mit LiHMDS in THF

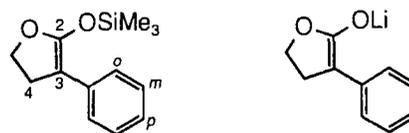
X-D	3 (% D)	6 (% D)	7 (% D)
D ₂ O	-	60	80
CD ₃ OD	50	90	92

Man erkennt, daß die Deuterierungsgrade stark schwanken, und daß – wie bei **2**_{Li}^[1] – CD₃OD stärker deuteriert als D₂O.

NMR-Spektren von **3**_{Si}, **3**_{Li} und **6**_{Li}

Die NMR-Spektren von **3**_{Li} und **6**_{Li} wurden – wie bei **1**_{Li} und **2**_{Li}^[1] – in [D₈]THF bei –78°C aufgenommen. Mit ihnen konnte im ¹H-NMR-Spektrum bewiesen werden, daß LiHMDS aus **3** und **6** quantitativ die Lithium-Enolate erzeugt, da die Signale für das 3-ständige Proton bei δ = 3.6 verschwunden sind.

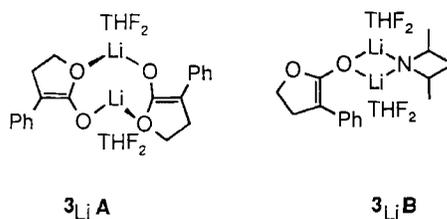
Entsprechend erleidet das ¹³C-Signal von C-3 im Falle von **3** → **3**_{Li} eine Tieffeldverschiebung von δ = 44 nach 117. Leider ist **6**_{Li} so instabil^[6], daß sich nur das Fehlen des C-3-Signals von **6** bei δ = 82 feststellen läßt. Die Verbreiterungen aller zuzuordnenden Signale lassen an das Vorliegen verschiedener Aggregate denken. Nur das ¹³C-Spektrum von **3**_{Li} erlaubt eine nähere Analyse. Die Daten finden sich im Vergleich mit **3**_{Si} in Tab. 3.



Tab. 3. Vergleich relevanter ¹³C-NMR-Daten von **3**_{Si} (60 MHz, δ-Werte, CDCl₃, 25°C) und **3**_{Li} (100 MHz, 0.3 M in [D₈]THF, –78°C)

	3 _{Si}	3 _{Li}
C-2	155.29 (s)	166.87 (s)[a] 164.86 (s)[b]
C-3	135.99 (s)	117.22 (br. s)
C-4	30.26 (t)	31.92 (t)[a] 31.34 (t)[b]
C-i	136.90 (s)	142.11 (s)[a] 140.86 (s)[b]
C-o	123.77 (d)	121.50 (br. d)
C-m	128.22 (d)	118.70 (br. d)

^[a] Monomeres Enolat. – ^[b] Dimeres Enolat.



Die gegenüber 3_{Si} in 3_{Li} durch die negative Ladung des Sauerstoffatoms erhöhte Elektronendichte zeigt sich in der typischen Differenzierung der C-2- und C-3-Signale^[7]. Durch den niedrigen Orbitalkoeffizienten erfährt das C-2-Signal eine Tieffeldverschiebung, während umgekehrt die hohen Orbitalkoeffizienten an C-3 sowie am *p*-C-Atom mit einer deutlichen Hochfeldverschiebung korrelieren.

Wie im Falle von 1_{Li} ausführlich diskutiert^[5], signalisiert die Verdoppelung der Aromatensignale in 3_{Li} das Einfrieren der Rotation des Phenylrests bei -78°C . Das zusätzliche Auftreten zweier scharfer Signale für C-2 und C-3 deutet auf unterschiedliche Aggregate. Da 3_{Li} aus **3** mit überschüssigem LDA erzeugt wurde, erscheinen im ^{13}C -NMR-Spektrum auch die Signale von LDA, und zwar als zwei deutlich getrennte Dubletts bei $\delta = 49.2$ und 52.5 . Während letzteres

Signal dem LDA-Dimeren entspricht (THF, -78°C , $\delta = 52.9$ ^[8]), könnte das erstere von dem gemischten Aggregat 3_{LiB} stammen. Das andere Aggregat entspräche dann als 3_{LiA} den üblichen dimeren Lithium-Enolaten^[5] in THF-Lösung^[9].

Vergleich der enantioselektiven Protonierung der Lithium-Enolate 1_{Li} – 7_{Li}

Bereits die Daten für die Enolate 3_{Li} – 7_{Li} in Tab. 1 lassen erkennen, daß eine in sich konsistente Diskussion der durch verschiedene Protonenquellen erzielten Enantioselektivität nicht möglich ist. Dennoch ist die überlegene Wirkung des Strukturelements chiraler α -Hydroxycarbonsäureester (Lactone)^[5] auch hier deutlich zu erkennen.

Beschränkt man sich auf einige der wirksamsten Protonenquellen und bezieht die Enolate 1_{Li} und 2_{Li} ^[5] mit ein, so ergibt sich das in Tab. 4 dargestellte Bild.

Die Lithium-Enolate lassen sich nach ihrer Substrat-Spezifität gegenüber den fünf Protonenquellen grob nach $1_{Li} > 2_{Li} \approx 3_{Li} > 4_{Li} > 6_{Li} > 5_{Li}$ reihen. Diese Reihung ändert sich aber deutlich, wenn man nach der jeweils maximal erzielten Enantioselektivität fragt: $3_{Li} > 1_{Li} > 2_{Li} > 4_{Li} > 6_{Li} > 5_{Li}$. Allgemein gültige Struktureinflüsse in 1_{Li} – 6_{Li}

Tab. 4. Enantioselektivität (% ee) der Protonierung der Lithium-Enolate 1_{Li} – 6_{Li} unter Standardbedingungen (THF, -78°C) mit einigen stark differenzierenden Protonenquellen

	42	48	53	53	31
	39	27	26	44	0 (rac)
	30	60	26	12	38
	0	20	-	34	14
	8	0	-	14	8
	7	38	17	2	16

auf die erzielte Enantioselektivität sind nicht zu erkennen. Man kann nur sagen, daß die Wirkung der Gruppe am stereogenen Zentrum tendenziell in der Reihe $\text{Ph} > \text{CH}_2\text{Ph} \approx \text{OCH}_2\text{Ph} > \text{Me}$ abnimmt. Noch gravierender sind die Abweichungen, die sich beim Einsatz einer bestimmten Protonenquelle gegenüber den Enolaten $1_{\text{Li}}-6_{\text{Li}}$ zeigen, wie das folgende Beispiel lehrt:

(*R*)-Mandelsäure-methylester: $3_{\text{Li}} > 1_{\text{Li}} > 6_{\text{Li}} > 2_{\text{Li}} \gg 5_{\text{Li}}$
 (*R*)-Pantolacton: $1_{\text{Li}} > 2_{\text{Li}} > 4_{\text{Li}} > 5_{\text{Li}} \approx 3_{\text{Li}} > 6_{\text{Li}}$

Diese z.T. drastischen Selektivitätsunterschiede der Protonenquellen sind am Paar Mandelsäureester/Hexahydro-mandelsäureester besonders schwer zu verstehen: Während dieses Paar 1_{Li} und 2_{Li} mit gleicher Enantioselektivität protoniert, fällt die mit dem Hexahydro-Derivat erzielte Selektivität bei 3_{Li} und 6_{Li} drastisch ab.

Dieser Vergleich reproduzierbarer Ergebnisse unterstreicht nochmals die schon für 1_{Li} und 2_{Li} gültigen Befunde: Es liegen in der Lösung jeweils stark Substrat-spezifische Aggregate vor. Deren unterschiedliche Zahl und Struktur verhindert, die an einem Beispiel gewonnenen Daten auf andere zu übertragen. Grobe Richtlinien können nur dazu dienen, jeden Einzelfall empirisch zu optimieren.

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

Experimenteller Teil

a-Phenyl- γ -butyrolacton (**3**): Synthese^[10], Daten^[11].

2,3-Dihydro-4-phenyl-5-(trimethylsilyloxy)furan (**3_{Si}**): In Anlehnung an Lit.^[12] werden zu einer Lösung von 1.63 mmol LDA in 10 ml THF bei -40°C 220 mg (1.39 mmol) **3** gegeben. Es wird 40 min deprotoniert. Nach Abkühlen auf -78°C wird langsam eine Lösung von 543 mg frisch destilliertem Chlortrimethylsilan (5.00 mmol) in 5 ml THF zugetropft und 2 h gerührt. Man läßt auf Raumtemp. kommen, rührt noch 15 min und entfernt alle leichtflüchtigen Substanzen bei 0.1 Torr. Ohne das zurückbleibende LiCl (wie in Lit.^[12]) abzufiltrieren, wird sofort eine rasche Kugelrohrdestillation ($100^\circ\text{C}/0.01$ Torr, 15 min) angeschlossen, die 299 mg (92%) **3_{Si}** als farblosen Feststoff liefert. – IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 1712$

($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.12$ (s, SiMe_3), 2.85 (t, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 4.24 (t, OCH_2), 7.13–7.37 (m, Ph). – $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.53$ (q, SiC), 30.26 (t, CCO), 66.56 (t, CCO), 123.05 (d, C-*p*), 123.77 (d, C-*o*), 128.22 (d, C-*m*), 135.99 (s, $\text{PhC}=\text{C}$), 136.90 (s, C-*i*), 155.29 (ms $\text{PhC}=\text{C}$). – Wegen der extremen Hydrolyseempfindlichkeit von **3_{Si}** wurde auf eine CH-Analyse sowie ein Massenspektrum verzichtet.

a-Benzyl- γ -butyrolacton (**4**): Lit.^[13]. – *a*-Methyl- γ -butyrolacton (**5**): Aldrich-Produkt. – Pantolacton-benzylether (**6**): Synthese^[14], Daten^[15]. – Pantolacton-methylether (**7**): Synthese, Daten^[14].

Protonierungen von $3_{\text{Li}}-7_{\text{Li}}$: *rac*-**3** bis *rac*-**7** wurden nach der in Lit.^[5] beschriebenen Standardmethode de- und reprotoniert. HPLC-Analyse und Zuordnung der Konfiguration erfolgte nach Lit.^[16,17].

* Herrn Professor Wolfgang Lüttke zum 75. Geburtstag gewidmet.

- [1] S. Mitteilung: U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1981–1988, voranstehend.
- [2] U. Gerlach, Dissertation, Universität Würzburg, **1988**.
- [3] T. Haubenreich, Dissertation, Universität Würzburg, **1992**.
- [4] N. Klauzner, Dissertation, Universität Würzburg, **1989**.
- [5] S. Mitteilung: U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1969–1980.
- [6] Über die Ursachen der Instabilität von Enolaten vgl. R. Häner, T. Laube, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5396–5403.
- [7] G. A. Olah, G. Asensio, H. Mayr, P. von Ragué Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4347–4352.
- [8] Unveröffentlichte Ergebnisse von D. Collum laut persönlicher Mitteilung von L. M. Jackman. – R. R. Fraser, A. Baignee, M. Bresse, K. Hata, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4195–4198.
- [9] Wir danken Prof. Dr. L. M. Jackman für wertvolle Diskussionen und Interpretationen.
- [10] B. D. Andresen, F. T. Davis, J. L. Templeton, R. H. Hammer, H. L. Panzik, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1976**, *15*, 21–29; S. M. McElvain, P. M. Laughton, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 448–452.
- [11] B. D. Andresen, F. T. Davis, J. L. Templeton, H. J. Panzik, R. H. Hammer, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm.* **1977**, *18*, 439–443.
- [12] C. Ainsworth, F. Chen, Y.-N. Kuo, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 59–71.
- [13] T. W. Flechtner, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 901–903.
- [14] L. Haase, E. Klemm, *J. Prakt. Chem.* **1985**, *327*, 174–176.
- [15] J. Paust, W. Reif, W. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, *1024*–1029.
- [16] U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, N. Klauzner, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 103–104.
- [17] S. Hünig, E. Günther, N. Klauzner, *J. Chromatogr.* **1989**, *481*, 387–390.

[122/94]