

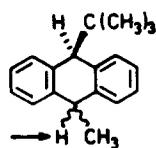
DIASTEREOSELEKTIVE PROTONIERUNG VON CARBANIONEN

Uwe Gerlach und Siegfried Hünig*

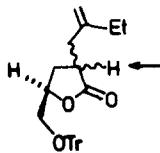
Institut für Organische Chemie der Universität
D-8700 Würzburg, Am Hubland

Summary: Despite of very small side differentiation in **3-Li** the ratio of *cis*-**3** : *trans*-**3** can be shifted from 41 : 59 to 85 : 15 by variation of the proton sources.

Die diastereoselektive C-C-Verknüpfung durch Reaktionen geeigneter Carbanionen mit Alkylierungsmitteln und Carbonylverbindungen nimmt laufend an Bedeutung zu¹⁾. Obwohl der diastereoselektiven, kinetisch kontrollierten Protonierung von Carbanionen ähnliches Gewicht zukommen dürfte²⁾, existieren kaum systematische Untersuchungen auf diesem Gebiet. Versuche, die Stereoselektion durch Einsatz verschiedener Protonenquellen zu steuern, wurden vor allem an dem Modellsystem *cis/trans*-**1**³⁾ und der Synthesezwischenstufe *cis/trans*-**2**⁴⁾ beschrieben. Der Pfeil an den Formelbildern markiert



cis/trans-1

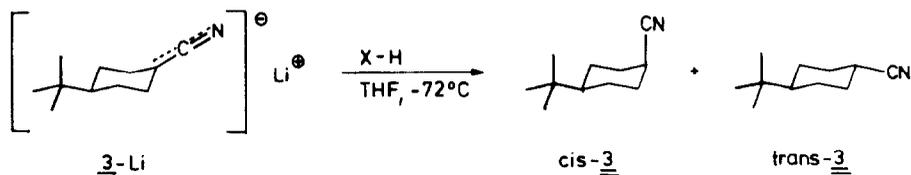


cis/trans-2

dabei das in das Anion (in THF aus **1** mit *n*-BuLi, aus **2** mit LDA erzeugt) eingeführte Proton. In beiden Fällen ließ sich die Stereoselektion durch verschiedene Protonenquellen (meistens OH-Säuren) nur wenig beeinflussen. Für **1** liegt die Stereoselektivität bei 84-95% *cis*-**1**^{3,5)}, für **2** bei 71-91% *cis*-**2**⁴⁾.

Deshalb haben wir an verschiedenen Modellen Studien begonnen, um zunächst experimentelle Daten über den Einfluß von Protonenquellen, Reaktionsbedingungen, Gegenion etc. zu sammeln. Wir berichten hier über die Effekte von 19 verschiedenen Protonenquellen auf die Diastereoselektivität der Protonierung des aus *cis/trans*-1-*tert*-Butyl-4-cyanocyclohexan (*cis/trans*-**3**)⁶⁾ in THF erzeugten Lithiumsalzes **3-Li**, die in Tabelle 1 zusammengefaßt sind⁷⁾. Dieses Modell wurde gewählt, weil a) **3-Li** auch noch mit schwach aciden Protonenquellen unter kinetischer Kontrolle reagiert, b) die Diastereoselektivität auf *cis/trans*-Selektivität reduziert ist, sowie infolge geringer Seitendifferenzierung die nahe 1:1 zu erwartenden Produktverhältnisse empfindlich auf unterschiedliche Protonenquellen ansprechen sollten, und c) *cis*- und *trans*-**3** gaschromatographisch trennbar sind. Hinzu kommt, daß **3** mit *tert*-Butyl-lithium deprotonierbar ist⁸⁾, so daß LDA vermeidbar wird, dessen zugehöriges Amin als unerwünschte Protonenquelle auftreten kann, wie Deuterierungsversuche an anderen Beispielen zeigen⁹⁾.

Tabelle 1. Reaktion des Anions 3-Li mit den Protonenquellen X-H in THF bei -78 °C bis -72 °C zu cis-3 und trans-3⁷⁾.



Pos.	X-H	cis-3 : trans-3
1	H ₂ O	45 : 55
2	D ₂ O	44 : 56
3	CH ₃ OH	46 : 54
4	CD ₃ OD	44 : 56
5	CH ₃ CO ₂ H	66 : 34
6	(CH ₃) ₃ CCO ₂ H	66 : 34
7	HCO ₂ H	69 : 31
8	tert.-BuOH	69 : 31
9	CH ₂ (COCH ₃) ₂	68 : 32
10	CH ₂ (COC(CH ₃) ₃) ₂	71 : 29
11	CH ₃ COCH ₂ CO ₂ Et	69 : 31
12	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ OH	72 : 28
13	C ₆ H ₅ OH	78 : 22
14	2,4,6-(t-Bu) ₃ -C ₆ H ₂ OH	81 : 19
15	2,4,6-(Me) ₃ C ₆ H ₂ OH	85 : 15
16	O ₂ N-CH(CH ₃) ₂	41 : 59
17	CH ₂ (CO ₂ Et) ₂	57 : 43
18	CH ₃ CH(CO ₂ Et) ₂	56 : 44
19	CH ₂ (CO ₂ Me) ₂	60 : 40

Laut Tabelle 1 resultiert sowohl mit Wasser und Methanol als auch mit deren deuterierten Derivaten aus 3-Li das gleiche cis/trans-Verhältnis von 45:55 (Pos. 1-4). Mit Carbonsäuren werden bereits 66% cis-3 erhalten, ohne daß sterische Faktoren modifizierend wirken (Pos. 5,6). Da Ameisensäure den Anteil von cis-3 auf 69% (Pos. 7) anhebt, könnte man steigende Acidität für diesen Trend verantwortlich machen. Derselbe Effekt von t-BuOH (Pos. 8) widerlegt diese Annahme. Selbst Acetylaceton (Pos. 9) - wohl als OH-Säure - wirkt gleichartig und Bispivaloylmethan (Pos. 10) steigert den Anteil von cis-3 auf 71%. Auch Acetessigester (Pos. 11) zeigt praktisch gleiche Selektivität. Eine spezifische Chelatisierung des Lithiumions durch die β-Carbonylverbindungen der Pos. 9-11 könnte auch die gleiche Wirkung von 2,6-(MeO)₂C₆H₃OH (Pos. 12) erklären. Ein solcher Effekt scheidet aber aus, da Phenol selbst (Pos. 13) sogar 78% cis-3 erzeugt. Im Gegenteil, 2,4,6-trialkylsubstituierte Phenole, deren Sauerstoffatom für die Lithium-Koordination stark abgeschirmt sind, erzielen mit 81 bzw. 85% cis-3 (Pos. 14,15) das höchste cis/trans-3-Verhältnis der ganzen Serie! Wäre allein die langsame Protonenübertragung aus diesen wenig aciden "Kryptophenolen"¹⁰⁾ dafür verantwortlich zu machen, so müßten die C-H-aciden¹¹⁾ Malonesterderivate (Pos. 17-19) sowie 2-Nitropropan (Pos. 16)

eine Spitzenstellung einnehmen. Erstere erreichen aber nicht einmal die Wirkung der Essigsäure und letzteres liefert den niedrigsten gemessenen cis-3 Anteil von 41%.

Bereits die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß mehrere, bislang schwer abzuwiegende Effekte die Energiedifferenz der beiden diastereomeren Übergangszustände bei der Reaktion $3\text{-Li} + \text{X-H}$ beeinflussen. Die bevorzugte Bildung von cis-3 spricht für eine Minimierung sterischer Effekte, da die Störung durch die benachbarten 2-H und 6-H-Atome geringer ist. Dabei wird allerdings vorausgesetzt, daß, wie bei der Ketonisierung der Enolform von 1-Acetyl-4-phenylcyclohexan die Protonenquelle im Übergangszustand am sp^2 -hybridisierten Ring-C-atom angreift¹²⁾. Außerdem dürfte im Falle von 3-Li auch das Kation an der Protonenübertragung beteiligt sein.

Trotz der geringen Seitendifferenzierung am Cyclohexanring¹²⁾ übertreffen die allein durch den Wechsel der Protonenquelle erzielten Effekte die bisher bekannten bei weitem. Sie umfassen von cis-3 : trans-3 41:59 (2-Nitropropan) bis 85:15 (2,4,6-Me₃C₆H₂OH) eine Energiedifferenz von $\Delta G = 3.54$ kJ/mol und unterscheiden sich um den gleichen Betrag vom thermodynamischen Gleichgewicht, das zufällig ebenfalls bei 41:59 liegt (siedendes THF, *t*-BuOK)¹³⁾. Die kinetische Bevorzugung des äquatorialen cis-Produktes ist bereits aus der Reaktion von 3-Li mit Methyljodid bekannt¹⁴⁾.

Wir hoffen, durch weitere Variationen der Protonenquellen und Reaktionsbedingungen auch an anderen Systemen einen besseren Einblick in die Nahordnung der relevanten Übergangszustände zu bekommen. Diese sollen mit denen der regioselektiven Protonierung von Allylionen¹⁵⁾ sowie der enantioselektiven Protonierung von Lithiumenolaten mit chiralen Protonenquellen¹⁶⁾ verglichen werden.

Diese Arbeit wurde im Rahmen des Schwerpunktprogrammes "Nichtkovalente Wechselwirkungen" von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. U. Gerlach dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktorandenstipendium.

LITERATUR

- 1) a) D.A. Evans in J.D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Part B, Kap. 1, S. 1, Academic Press, New York 1984. b) R.W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **94** (1982) 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 555. c) D.A. Evans, J.V. Nelson, T.R. Taber, *Top. Stereochem.* **13** (1982) 1. d) P.A. Bartlett, *Tetrahedron* **36** (1980) 1. e) D. Enders in J.D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Part B, Kap. 4, S. 275, Academic Press, New York 1984.
- 2) Vergl. die in Lit. 12 zitierten Beispiele.
- 3) E.J. Panek, T.J. Rodgers, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 6921.
- 4) S. Takano, W. Uchida, S. Hatakejama, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1982**, 733; S. Takano, J. Kudo, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 2405.
- 5) Die außerordentlich hohe Stereoselektion bei Protonierung von 1-Li mit Ethanol in Ether bei -78 °C (>99.5% cis-1), die nach Zusatz von 6 eq. HMPA umschlägt (>99.5% trans-1)²⁾, muß im Rahmen von Gegenion- und Ligandeneffekten diskutiert werden.
- 6) Reines cis-3 (Schmp. 55-56 °C) wurde nach W.R. Jackson und C.G. Lovel, *Aust. J. Chem.* **35** (1982) 2053 aus trans-4-tert.-Butylcyclohexyltosylat und NaCN in 16% Ausbeute gewonnen.

Cis/trans-3 (45:55) entstand in 57% Ausbeute aus 4-tert.-Butylcyclohexanon und TosMIC nach der Methode von a) O.H. Oldenziel, D. van Leusen und A.M. van Leusen, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 3114. b) A.M. van Leusen, J. Wildeman und O.H. Oldenziel, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 1153.

- 7) 0.6-1.0 mmol cis/trans-3 in 5 ml THF werden bei -45°C mit 0.8-1.5 mmol t-BuLi in Hexan versetzt und 1.5 h bei -25 °C gerührt. Bei -78 bis -72 °C werden 2.3-7.2 mmol X-H in 3 ml THF zugetropft. Nach 1.5 h wird mit 5 ml Et₂O + 3 ml In HCl + 7 ml H₂O versetzt, mit Ether ausgeschüttelt und die bei max. 40 °C konzentrierte Lösung mit Biphenyl als internem Standard gaschromatographiert (1.5 m SE30-Stahlsäule oder 3.0 m Carbowax (10%) Glassäule. Ausbeuten: 73-78% cis/trans-3, 15-20% 4-tert.-Butylcyclohexen. Tab. 1 enthält Mittelwerte aus 2-3 unabhängigen Versuchen. Reproduzierbarkeit ±1.5%. Vollständige Deprotonierung wurde mit Hilfe von Deuterierungsexperimenten (Tab. 1, Pos. 2 und 4) gesichert.
- 8) Nebenher werden 15-20% HCN eliminiert (s.o.). In Ether tritt ausschließlich Addition an die Nitrilgruppe ein.
- 9) T. Laube, J. Dunitz und D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **68** (1985) 1373.
- 10) W. Heinen, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **82** (1963) 859.
- 11) Im Gegensatz zur diffusionskontrollierten Protonenübertragung aus OH- und NH-Säuren erfolgt diese bei CH-Säuren (wässriges Medium) mit $k_{H^+} = 1.2 \cdot 10^7 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Acetylaceton) bis $5.8 \cdot 10^7 \text{ l mol}^{-1}$ (Acetessigester). Vergl. M. Eigen, *Angew. Chem.* **75** (1963) 489. C.F. Bernasconi, D.E. Fairchild, C.J. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 3409.
- 12) Übersicht: H.E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.* **20** (1987) 263.
- 13) N.L. Allinger, W. Szkrybalo, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 4601.
- 14) a) H.O. House, T.M. Bare, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 943. b) T.M. Bare, N.D. Hershey, H.O. House, C.G. Swain, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 997.
- 15) S. Hünig, N. Klaunzer, R. Schlund, *Angew. Chem.* **99** (1987) im Druck.
- 16) U. Gerlach, S. Hünig, *Angew. Chem.* **99** (1987) im Druck.

(Received in Germany 24 September 1987)

Diese Arbeit ist Professor Ulrich Schöllkopf
zum 60. Geburtstag gewidmet.