

Diss. ETH Nr. 7188

Asymmetrische Synthesen mit chiralen Enaminen für Michael-Additionen und
mit lithiumorganischen Verbindungen in chiralen Lösungsmitteln

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften

Der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZUERICH

vorgelegt von

STEPHEN JÜRIG BLARER

Dipl. Natw. ETH

geboren am 23. März 1954

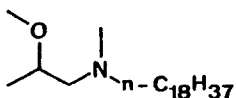
von Schmerikon (Kt. St. Gallen)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. D. Seebach, Referent
Prof. Dr. V. Prelog, Korreferent

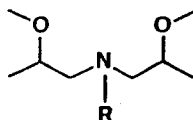
Zürich 1982

D) ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden, ausgehend von (S)-Milchsäure 4 oder (R,R)-Weinsäure 5, die chiralen Hilfsstoffe 40 - 42 enantiomerenrein im präparativen Massstab synthetisiert und als Cosolventien in einer metallorganischen Testreaktion, der Addition von Butyllithium an Benzaldehyd, auf ihre Induktionsfähigkeit geprüft. Die optischen Ausbeuten bewegten sich zwischen 0,2 und 15,6%. Für diese Additionsreaktion wird ein neues Modell, basierend auf tetrameren Hilfsstoff-Butyllithium-Assoziaten, vorgeschlagen.



40

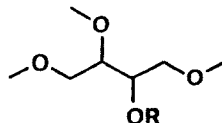


41a: R= CH₂CH(OCH₃)CH₃

41b: R= CH₃

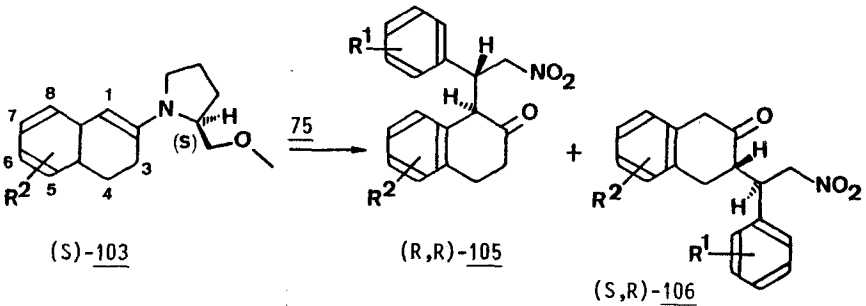
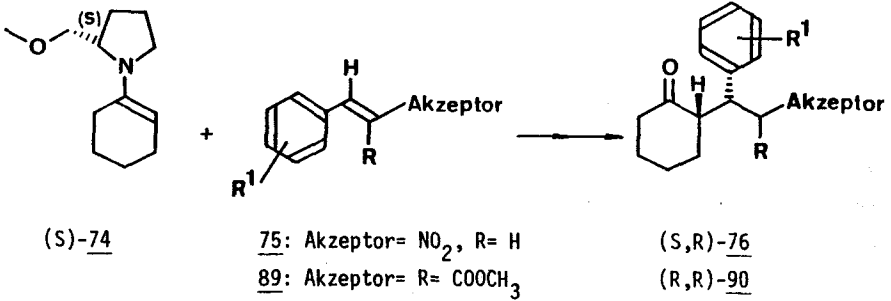
41c: R= n-C₁₂H₂₅

41d: R= n-C₁₈H₃₇



42a: R= CH₂C₆H₅

Im zweiten Teil wurden die chiralen Enamine 74 und 103 aus (S)-Prolinolmethyläther 70 und Cyclohexanon bzw. β-Tetralon hergestellt und mit ω-Nitrostyrolen 75 oder *Knoevenagel*-Estern 89 umgesetzt. Die *Michael*-Addukte 76, 90, 105 und 106 fielen dabei mit mehr als 90% Diastereomerenreinheit (ds) und 80 - 98% Enantiomerenüberschuss (ee) an. Die Enamine 103 aus β-Tetralonen wurden mit über 5 : 1 Regioselektivität in der C₃-Stellung alkyliert.



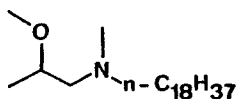
R¹ = H; 4-Cl; 3,4-(OCH₂O); 6-Br-3,4-(OCH₂O);
 3,4-(OCH₃)₂; 3-NO₂; 2-Naphthyl
 R² = H; 5-OCH₃; 6-OCH₃; 8-OCH₃; 7-NO₂; 6-Cl;
 1-CH₃-6-OCH₃

Die relative und absolute Konfiguration der Produkte 76 und 90 wurde durch chemische Korrelation, im Fall von 76 ausserdem durch eine Röntgenstrukturanalyse eines Enamin-Adduktes (85) bewiesen, die Zuordnung für das Addukt 106 erfolgt mit Hilfe der CD.- und NMR.-Spektroskopie.

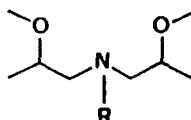
Der stereochemische Verlauf dieser asymmetrischen *Michael*-Additionen ist in allen Fällen *1k,u2-1,4*. Eine Dipolstabilisierung des zwitterionischen Zwischenproduktes 111b durch die Methoxymethylgruppe des Aminrestes und ein anomerer Effekt (vgl. 119) werden als mögliche Gründe für eine "*syn*"-Lenkung der Addition diskutiert.

S U M M A R Y

The chiral auxiliaries 40 - 42 were synthesized enantiomerically pure on a preparative scale from (S)-lactic acid 4 or (R,R)-tartaric acid 5 and used as cosolvents in reactions of butyl lithium with benzaldehyde (optical yields up to 15,6%). A new model for this addition reaction is proposed, based on tetrameric auxiliary - butyl lithium associates.



40

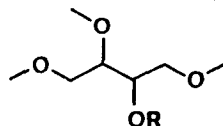


41a: R= CH₂CH(OCH₃)CH₃

41b: R= CH₃

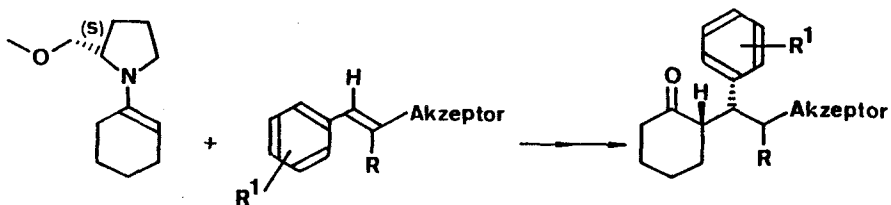
41c: R= n-C₁₂H₂₅

41d: R= n-C₁₈H₃₇



42a: R= CH₂C₆H₅

Alkylation of chiral enamines 74 and 103 from (S)-prolinol methyl ether 70 and cyclohexanone or β-tetralones respectively by ω-nitrostyrenes 75 or the *Knoevenagel* condensation products 89 yields the *Michael* addition products 76, 90, 105, and 106 with more than 90% diastereoselectivity (ds) and 80 - 98% enantiomeric excess (ee). Alkylation of enamine 103 from β-tetralones occurs in the C₃-position with more than 5:1 regioselectivity.



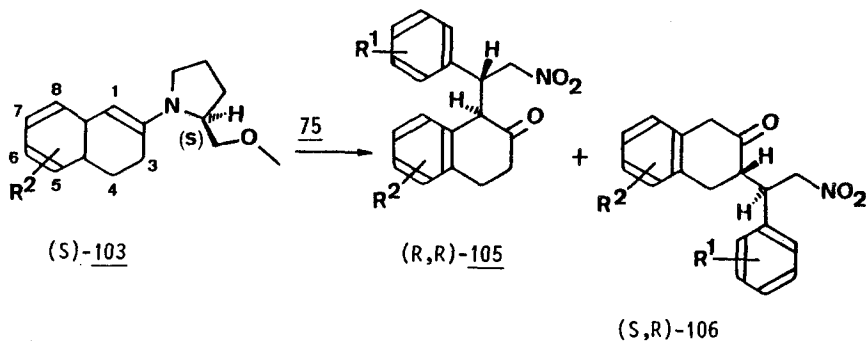
(S)-74

75: Akzeptor= NO₂, R= H

(S,R)-76

89: Akzeptor= R= COOCH₃

(S,R)-90



(S)-103

(R,R)-105

(S,R)-106

R¹ = H; 4-Cl; 3,4-(OCH₂O); 6-Br-3,4-(OCH₂O);
 3,4-(OCH₃)₂; 3-NO₂; 2-Naphthyl
 R² = H; 5-OCH₃; 6-OCH₃; 8-OCH₃; 7-NO₂; 6-Cl;
 1-CH₃-6-OCH₃

The relative and absolute configuration of the products 76 and 90 was deduced by chemical correlation and in the case of 76 from an X-ray crystal structure analysis (85); the assignment for 106 resulted from a comparison of CD. and NMR. spectras.

The stereochemical course of this asymmetric *Michael* additions is specified *1k,u1-1,4*. A dipole stabilization by the methoxymethyl group of the zwitterionic intermediate 111b and a postulated anomeric effect (cf. 119) are discussed as possible factors leading to the observed "*syn*"-addition.