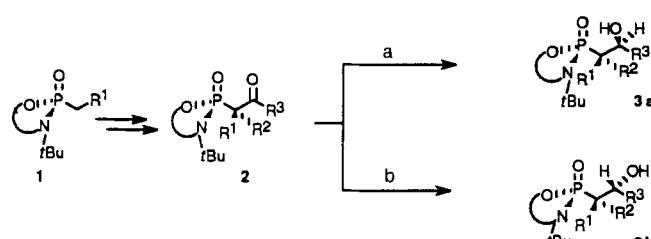


Cer(III)-chlorid-unterstützte nucleophile Addition von Organolithiumreagentien an α -Alkyl- β -ketophosphinoxide: eine neue Methode für die Synthese stereochemisch definierter trisubstituierter Olefine

Giuseppe Bartoli*, Enrico Marcantoni, Letizia Sambri und Monica Tamburini

In Anbetracht der Bedeutung definiert konfigurierter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen wurden jahrelang viele Anstrengungen unternommen, um diese Funktionalität stereoselektiv aufzubauen^[1]. Während zur Synthese disubstituierter Alkene definierter Konfiguration effiziente Methoden zur Verfügung stehen^[2], wird immer noch eine allgemeine Methode für trisubstituierte Verbindungen benötigt. Die klassische Horner-Methode bietet bei der Bildung der Phosphinoxid-Schlüsselintermediate mit einer tertiären Hydroxygruppe in β -Stellung nur geringe Möglichkeiten der Stereokontrolle^[2-4]. Ein effizienter Zugang zu trisubstituierten Olefinen wurde kürzlich von Denmark et al. beschrieben^[4]. Ihnen gelang es, unter Verwendung des chiralen Reagens 1 (Schema 1) als Ausgangsmaterial, die



Schema 1. Denmark-Synthese von α -Dialkyl- β -hydroxyphosphonamiden; a) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL), CeCl_3 , NaBH_4 oder LiBHET_3 , oder LiBH_3Bu_3 , DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

Warren-Variante der Horner-Wittig-Reaktion^[5] für den hoch stereoselektiven Aufbau von α -Dialkyl- β -hydroxyphosphinoxid-Zwischenstufen anzuwenden. Die Reaktion eignet sich zur Synthese trisubstituierter Alkene in beiden isomeren Formen mit hoher Diastereoselektivität. Jedoch gibt es einige Probleme hinsichtlich des Schlüsselschritts der Denmark-Sequenz, der stereoselektiven Reduktion von β -Ketophosphinoxiden 2 zu den Hydroxyderivaten 3, den Vorläufern der Alkene. Um in allen Fällen eine hohe Selektivität zu gewährleisten, mußte je nach Art der R^3 -Gruppe für jedes Diastereomerenpaar eine individuelle Reduktionsmethode angewendet werden (mit entgegengesetzter Selektivität). Darüber hinaus erfordert die stereoselektive Umwandlung von β -Hydroxyphosphonamiden in die entsprechenden Alkene drastische Reaktionsbedingungen (thermische Zersetzung bei 105 °C in THF).

Die direkteste Methode zur hoch diastereoselektiven Erzeugung von Wittig-Zwischenstufen ist die stereokontrollierte Addition eines Kohlenstoff-Nucleophils an die Carbonylfunktion eines β -Ketophosphinoxids mit einem asymmetrisch umgebenen Kohlenstoffatom in α -Stellung.

Tabelle 1. Ausgewählte NMR-Daten von α -Alkyl- β -hydroxyphosphinoxiden.

(R^*,R^*)-5: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 0.77 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, CH_2CH_3), 1.35 (s, 3 H, CH_3), 1.6 (q, 2 H, J = 7.4 Hz, CH_2CH_3), 2.9–3.2 (m, 3 H, CH_2Ph und CH), 4.7 (br.s, 1 H, OH), 4.8 (br.s, 1 H, (R^*,S^*)-5-OH), 6.7–7.9 (m, 15 H, 3 Ph)

(R^*,S^*)-5: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 0.83 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, CH_2CH_3), 1.2 (s, 3 H, CH_3), 1.7 (q, 2 H, J = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 2.8–3.3 (m, 3 H, CH_2Ph und CH), 4.7 (br.s, 1 H, (R^*,R^*)-5-OH), 4.8 (br.s, 1 H, OH), 6.7–7.9 (m, 15 H, 3 Ph)

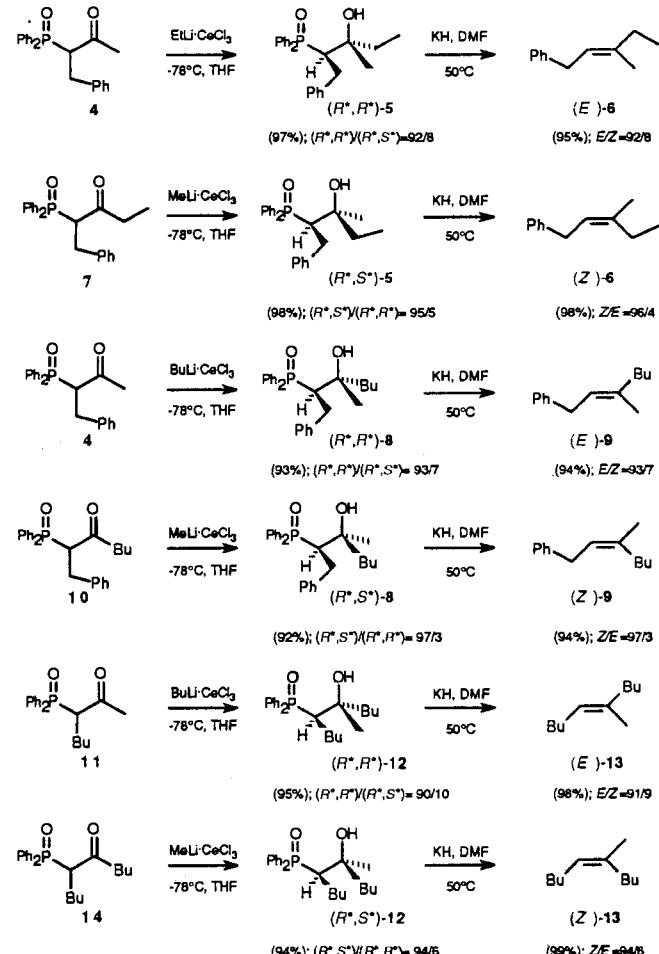
(R^*,R^*)-8: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 0.57 (t, 3 H, J = 6.9 Hz, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.6–1.5 (m, 6 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.3 (s, 3 H, CH_3), 2.7–3.1 (m, 3 H, CH_2Ph und CH), 4.79 (br.s, 1 H, (R^*,S^*)-8-OH), 4.82 (br.s, 1 H, OH), 6.6–7.8 (m, 15 H, 3 Ph)

(R^*,S^*)-8: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 0.7 (t, 3 H, J = 6.8 Hz, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.9–1.7 (m, 6 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.1 (s, 3 H, CH_3), 2.7–3.3 (m, 3 H, CH_2Ph und CH), 4.80 (br.s, 1 H, OH), 4.83 (br.s, 1 H, (R^*,R^*)-8-OH), 6.7–7.8 (m, 15 H, 3 Ph)

(R^*,R^*)-12: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 0.57 (t, 3 H, J = 6.8 Hz, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$), 0.6–1.8 (m, 15 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ und $2\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$), 1.2 (s, 3 H, CH_3), 2.3–2.45 (m, 1 H, CH), 4.85 (br.s, 1 H, (R^*,S^*)-12-OH), 4.92 (br.s, 1 H, OH), 7.3–7.9 (m, 15 H, 3 Ph)

(R^*,S^*)-12: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 0.60 (t, 3 H, J = 6.6 Hz, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$), 0.7–1.9 (m, 12 H, $2\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$), 0.88 (t, 3 H, J = 6.9 Hz, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$), 1.18 (s, 3 H, CH_3), 2.35–2.45 (m, 1 H, CH), 4.88 (br.s, 1 H, OH), 5.0 (br.s, 1 H, (R^*,R^*)-12-OH), 7.4–7.9 (m, 15 H, 3 Ph)

Dieses Ziel kann durch Verwendung von $\text{RLi} \cdot \text{CeCl}_3$ -Komplexen erreicht werden. Wie in Schema 2 gezeigt, setzt sich das β -Ketophosphinoxid 4 als racemisches Gemisch mit dem vorgebildeten $\text{EtLi} \cdot \text{CeCl}_3$ -Komplex^[6] in hoher Ausbeute (97%)



Schema 2. Synthese trisubstituierter Olefine in beiden isomeren Formen.

[*] Prof. Dr. G. Bartoli, Dr. L. Sambri, Dr. M. Tamburini

Dipartimento di Chimica Organica

„A. Mangini“, v.le Risorgimento, 4, I-40136 Bologna (Italien)

Telefax: Int. + 51/6443654

Dr. E. Marcantoni

Università di Camerino, (MC) (Italien)

und hervorragender Diastereoselektivität^[8] (92/8) zu (*R*^{*},*R*^{*})-**5**^[7] um (siehe Tabelle 1). Das β -Hydroxyphosphinoxid (*R*^{*},*R*^{*})-**5** wird direkt in das Alken (*E*)-**6** überführt; eine geringe Menge des korrespondierenden Diastereomers, das sich bei der Umsetzung ebenfalls gebildet hatte, wird nicht abgetrennt^[9] (vgl. Schema 2 und Tabelle 2). Diese Umwandlung verläuft mit hoher Ausbeute (95%) und mit exzellenter Stereoselektivität (*E*/*Z* = 92/8). Analog kann das Isomer (*Z*)-**6** in hoher Ausbeute (95%) und ausgezeichneter Diastereoselektivität (*Z*/*E* = 96/4) aus **7** erhalten werden. Dasselbe Verfahren kann zur Synthese der Olefine (*E*)- und (*Z*)-**9** aus **4** bzw. **10** verwendet werden.

Tabelle 2. Ausgewählte ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten von trisubstituierten Olefinen.

(<i>E</i>)- 6 :	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 1.0 (t, 3H, <i>J</i> = 7.4 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.7 (s, 3H, CH ₃), 2.1 (q, 2H, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.4 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH ₂ Ph), 5.3 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH), 7.1–7.3 (m, 5H, Ph); ¹³ C-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 12.9, 16.3, 32.6, 34.3, 121.8, 125.8, 128.5, 138.6, 142.1
(<i>Z</i>)- 6 :	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 1.0 (t, 3H, <i>J</i> = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.7 (d, 3H, <i>J</i> = 1.3 Hz, CH ₃), 2.1 (q, 2H, <i>J</i> = 15 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.3 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH ₂ Ph), 5.3 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH), 7.1–7.3 (m, 5H, Ph); ¹³ C-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 12.9, 22.9, 24.9, 34.0, 122.8, 125.7, 128.4, 138.2, 141.9
(<i>E</i>)- 9 :	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 0.8 (t, 3H, <i>J</i> = 7.0 Hz, (CH ₂) ₃ CH ₃), 1.2–1.4 (m, 4H, CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃), 1.6 (s, 3H, CH ₃), 2.0 (t, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃), 3.3 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH ₂ Ph), 5.3 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH), 7.1–7.3 (m, 5H, Ph); ¹³ C-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 13.0, 15.0, 21.4, 29.2, 33.2, 38.4, 31.7, 121.7, 124.6, 127.3, 135.6, 140.9
(<i>Z</i>)- 9 :	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 0.8 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz, (CH ₂) ₃ CH ₃), 1.2–1.4 (m, 4H, CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃), 1.7 (s, 3H, CH ₃), 2.1 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃), 3.3 (d, 2H, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH ₂ Ph), 5.2 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz, CH), 7.1–7.3 (m, 5H, Ph); ¹³ C-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 14.3, 23.0, 23.7, 30.5, 31.8, 34.3, 123.6, 125.9, 128.5, 136.9, 142.1
(<i>E</i>)- 13 :	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 0.8–0.9 (m, 6H, 2CH ₃ (CH ₂) ₃), 1.2–1.3 (m, 8H, 2CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂), 1.6 (s, 3H, CH ₃), 1.9–2.1 (m, 4H, 2CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂), 5.1 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH); ¹³ C-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 14.2, 16.0, 22.5, 27.8, 29.9, 30.4, 32.3, 39.6, 124.7, 135.3
(<i>Z</i>)- 13 :	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 0.8–1.0 (m, 6H, 2CH ₃ (CH ₂) ₃), 1.2–1.4 (m, 8H, 2CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂), 1.7 (s, 3H, CH ₃), 1.9–2.1 (m, 4H, 2CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂), 5.1 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH); ¹³ C-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , 20 °C): δ = 14.2, 22.6, 22.9, 23.6, 27.7, 30.5, 31.7, 32.6, 125.4, 135.5

Ebenso gute Ergebnisse wurden auch erhalten, wenn der α -Alkylsubstituent keine Benzylgruppe war. So konnten wir die α -Butyl- β -ketophosphinoxide **11** und **14** in ähnlich hohen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten in (*E*)- und (*Z*)-6-Methyl-5-decen ((*E*)- bzw. (*Z*)-**13**) überführen.

Die hier vorgestellte Methode zeichnet sich durch mehrere Besonderheiten aus:

a) Das Verfahren eignet sich zur hoch diastereoselektiven Herstellung trisubstituierter Alkene in beiden isomeren Formen. Insbesondere letzteres kann leicht durch einfachen Austausch der aliphatischen Reste am β -Ketophosphinoxid mit denen des Lithium-Cer-Komplexes erreicht werden.

b) Die Methode ist im Gegensatz zum klassischen Horner-Ansatz^[21] bei kleinen Substituenten ähnlicher Größe (CH₃, C₂H₅) anwendbar.

c) Im Unterschied zur Denmark-Methode ist das stereochemische Ergebnis einheitlich: In allen untersuchten Fällen greift das Kohlenstoff-Nucleophil am β -Ketophosphinoxid immer von der dem α -Alkylsubstituenten entgegengesetzten Seite an^[10].

d) Die stereospezifische Zersetzung von β -Hydroxyphosphinoxiden zu Alkenen gelingt unter sehr milden Bedingungen^[5b, 11].

Die hier diskutierte Methode ist daher ein neuer Ansatz für die hoch diastereoselektive Synthese trisubstituierter Alkene in

beiden isomeren Formen und basiert auf leicht zugänglichen β -Ketophosphinoxiden als Ausgangsmaterialien^[12]. Gegenwärtig werden in unserem Labor Untersuchungen durchgeführt, um die unerwartete selektive Alkylierung zu erklären und das Potential der Methode auszuloten, insbesondere im Vergleich zu anderen Methoden wie der kürzlich veröffentlichten^[13], auf der Addition von Organocupraten an Phenylthioalkenen beruhenden Strategie.

Experimentelles

Synthese von α -Alkyl- β -hydroxyphosphinoxiden: Das β -Ketophosphinoxid **6** (2 mmol), hergestellt nach der Warren-Methode [12c], wurde bei –78 °C tropfenweise zu einer Suspension [6] von RLi-CeCl₃ (7 mmol) in THF (15 mL) gegeben. Das Gemisch wurde bei dieser Temperatur 2 h gerührt, anschließend mit 5 mL wässriger AcOH (5%) versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Produkt wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Essigester/Et₂O = 1/4) gereinigt [14].

Synthese trisubstituierter Alkene: Verbindung **8** (1.5 mmol) wurde in wasserfreiem DMF (3 mL) gelöst, mit KH im Überschuß behandelt und 30 min auf 50 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 5 mL Pentan versetzt, filtriert und mit Pentan gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeengt. Die Reinheit der so erhaltenen Olefine betrug mehr als 99%.

Eingegangen am 29. März 1995 [Z 7847]

Stichworte: Alkene · Alkylierungen · Asymmetrische Synthesen · Cerverbindungen · Horner-Wittig-Reaktionen

- Übersichtsartikel: a) S. E. Kelly in *Comprehensive Organic Synthesis, Addition to C-X π Bonds, Part I, Vol. 4* (Hrsg.: S. L. Schreiber), Pergamon, Oxford, 1991, Kap. 3; b) J. Reucroft, P. G. Sammes, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1971**, 25, 135; c) M. Julia, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 763; d) A. S. Arora, I. K. Ugi, *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th ed. 1952, Bd. 5/1 b, **1972**, S. 278.
- B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.
- G. Etemad-Moghadam, J. Seyden-Penne, *Tetrahedron* **1984**, 40, 5153.
- S. E. Denmark, J. Amburgey, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10386.
- a) A. D. Buss, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 111; b) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2307; c) D. Cavalla, W. B. Cruse, S. Warren, *ibid.* **1987**, 1883.
- G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, L. Sambri, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8453.
- Die Deskriptoren *R*^{*}, *S*^{*} werden im gesamten Text und in Schema 2 verwendet, um anzudeuten, daß diastereomere Verbindungen als Racemate erhalten werden.
- Diastereomererhältnisse wurden auf der Basis der relativen Intensität der OH-Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches bestimmt. Die Konfiguration wurde anhand der Geometrie des resultierenden Alkens zugeordnet.
- Die Verhältnisse zwischen (*Z*)- und (*E*)-Alkenen wurden durch GLC-GM-Analyse bestimmt. Die Konfiguration der Olefine wurde mit NOE-Experimenten zugeordnet.
- Eine mögliche Erklärung für dieses stereochemische Ergebnis ist die Bildung einer sechsgliedrigen Zwischenstufe, in der die P=O- und C=O-Einheiten mit dem Ce-Atom einen Chelatkomplex bilden. Das Nucleophil addiert sich an die diastereotope Seite der C=O-Gruppe, die der Alkylgruppe am Kohlenstoff zwischen P=O und C=O gegenüber liegt. Eine analoge Situation beschreibt: J. Elliott, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 649.
- A. D. Buss, W. B. Cruse, O. Kennard, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 243.
- Synthesemethoden: a) E. E. Aboujaode, N. Collignon, P. Savignac, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 264, 9; b) F. Mathey, P. Savignac, *Tetrahedron* **1978**, 34, 649; c) R. S. Torr, S. Warren, *J. Chem. Soc. Pak.* **1979**, 1, 15; d) P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2374.
- I. Creton, I. Marek, D. Brasseur, J. L. Jestin, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6837.
- Alle diese Verbindungen sind unbekannt, außer (*Z*)-6-Methyl-5-decen ((*Z*)-**13**): E. Negishi, D. E. Van Horn, T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6639.