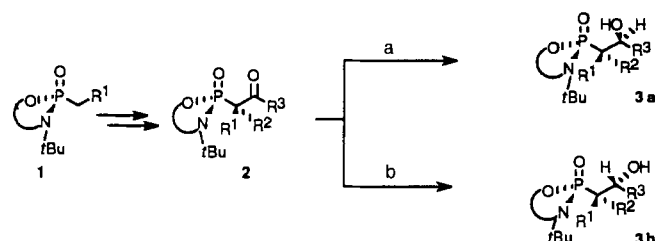


# Cer(III)-chlorid-unterstützte nucleophile Addition von Organolithiumreagentien an $\alpha$ -Alkyl- $\beta$ -keto-phosphinoxide: eine neue Methode für die Synthese stereochemisch definierter trisubstituierter Olefine

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<sup>[1]</sup>. Während zur Synthese disubstituierter Alkene definierter Konfiguration effiziente Methoden zur Verfügung stehen<sup>[2]</sup>, wird immer noch eine allgemeine Methode für trisubstituierte Verbindungen benötigt. Die klassische Horner-Methode bietet bei der Bildung der Phosphinioxid-Schlüsselin-termediate mit einer tertiären Hydroxygruppe in  $\beta$ -Stellung nur geringe Möglichkeiten der Stereokontrolle<sup>[2-4]</sup>. Ein effizienter Zugang zu trisubstituierten Olefinen wurde kürzlich von Denmark et al. beschrieben<sup>[4]</sup>. Ihnen gelang es, unter Verwendung des chiralen Reagens **1** (Schema 1) als Ausgangsmaterial, die



Schema 1. Denmark-Synthese von  $\alpha$ -Dialkyl- $\beta$ -hydroxyphosphonamidaten; a) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL),  $\text{CeCl}_3$ ,  $\text{NaBH}_4$  oder  $\text{LiBHET}_3$  oder  $\text{LiBHsBu}_3$ , DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

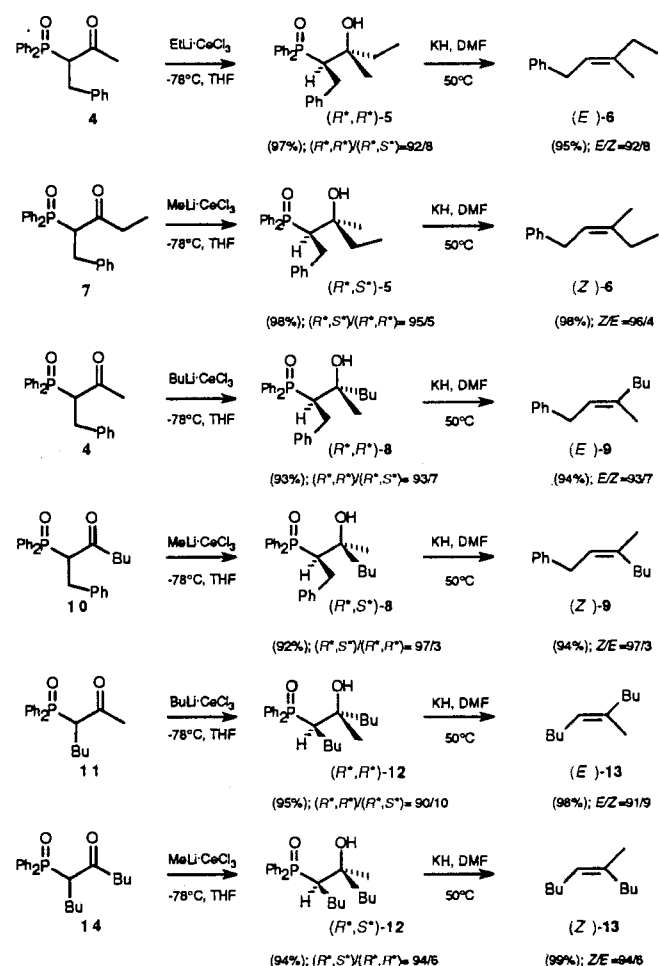
Warren-Variante der Horner-Wittig-Reaktion<sup>[5]</sup> für den hoch stereoselektiven Aufbau von  $\alpha$ -Dialkyl- $\beta$ -hydroxyphosphin-oxid-Zwischenstufen anzuwenden. Die Reaktion eignet sich zur Synthese trisubstituierter Alkene in beiden isomeren Formen mit hoher Diastereoselektivität. Jedoch gibt es einige Probleme hinsichtlich des Schlüsselschritts der Denmark-Sequenz, der stereoselektiven Reduktion von  $\beta$ -Ketophosphinoxiden **2** zu den Hydroxyderivaten **3**, den Vorläufern der Alkene. Um in allen Fällen eine hohe Selektivität zu gewährleisten, mußte je nach Art der  $\text{R}^3$ -Gruppe für jedes Diastereomerenpaar eine individuelle Reduktionsmethode angewendet werden (mit entgegengesetzter Selektivität). Darüber hinaus erfordert die stereoselektive Umwandlung von  $\beta$ -Hydroxyphosphonamidaten 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  $\beta$ -Ketophosphinoxids mit einem asymmetrisch umgebenen Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Stellung.

Tabelle 1. Ausgewählte NMR-Daten von  $\alpha$ -Alkyl- $\beta$ -hydroxyphosphinoxiden.

$(R^*, R^*)$ - <b>5</b> : $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): $\delta$ = 0.77 (t, 3 H, $J$ = 7.4 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3 H, $\text{CH}_3$ ), 1.6 (q, 2 H, $J$ = 7.4 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.9–3.2 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ 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)
$(R^*, S^*)$ - <b>5</b> : $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): $\delta$ = 0.83 (t, 3 H, $J$ = 7.4 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.2 (s, 3 H, $\text{CH}_3$ ), 1.7 (q, 2 H, $J$ = 7.5 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.8–3.3 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ 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)
$(R^*, R^*)$ - <b>8</b> : $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): $\delta$ = 0.57 (t, 3 H, $J$ = 6.9 Hz, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 0.6–1.5 (m, 6 H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 1.3 (s, 3 H, $\text{CH}_3$ ), 2.7–3.1 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ 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)
$(R^*, S^*)$ - <b>8</b> : $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): $\delta$ = 0.7 (t, 3 H, $J$ = 6.8 Hz, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 0.9–1.7 (m, 6 H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 1.1 (s, 3 H, $\text{CH}_3$ ), 2.7–3.3 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ 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)
$(R^*, R^*)$ - <b>12</b> : $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): $\delta$ = 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, $\text{CH}_3$ ), 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)
$(R^*, S^*)$ - <b>12</b> : $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ , 20 °C): $\delta$ = 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, $\text{CH}_3$ ), 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  $\beta$ -Ketophosphinoxid **4** als racemisches Gemisch mit dem vorgebildeten  $\text{EtLi} \cdot \text{CeCl}_3$ -Komplex<sup>[6]</sup> 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<sup>[8]</sup> (92/8) zu (*R*\*,*R*\*)-**5**<sup>[7]</sup> um (siehe Tabelle 1). Das  $\beta$ -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<sup>[9]</sup> (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 <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten von trisubstituierten Olefinen.

( <i>E</i> )- <b>6</b> : <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 1.0 (t, 3H, <i>J</i> = 7.4 Hz, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.7 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.1 (q, 2H, <i>J</i> = 7 Hz, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.4 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH <sub>2</sub> Ph), 5.3 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH), 7.1–7.3 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup> C-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 12.9, 16.3, 32.6, 34.3, 121.8, 125.8, 128.5, 138.6, 142.1
( <i>Z</i> )- <b>6</b> : <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 1.0 (t, 3H, <i>J</i> = 7.6 Hz, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.7 (s, 3H, <i>J</i> = 1.3 Hz, CH <sub>3</sub> ), 2.1 (q, 2H, <i>J</i> = 15 Hz, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.3 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH <sub>2</sub> Ph), 5.3 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH), 7.1–7.3 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup> C-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 12.9, 22.9, 24.9, 34.0, 122.8, 125.7, 128.4, 138.2, 141.9
( <i>E</i> )- <b>9</b> : <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 0.8 (t, 3H, <i>J</i> = 7.0 Hz, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.2–1.4 (m, 4H, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.6 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.0 (t, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.3 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH <sub>2</sub> Ph), 5.3 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH), 7.1–7.3 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup> C-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 13.0, 15.0, 21.4, 29.2, 33.2, 38.4, 121.7, 124.6, 127.3, 135.6, 140.9
( <i>Z</i> )- <b>9</b> : <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 0.8 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.2–1.4 (m, 4H, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.7 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.1 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.3 (d, 2H, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH <sub>2</sub> Ph), 5.2 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz, CH), 7.1–7.3 (m, 5H, Ph); <sup>13</sup> C-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 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> )- <b>13</b> : <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 0.8–0.9 (m, 6H, 2CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.2–1.3 (m, 8H, 2CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.6 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.9–2.1 (m, 4H, 2CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 5.1 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH); <sup>13</sup> C-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 14.2, 16.0, 22.5, 27.8, 29.9, 30.4, 32.3, 39.6, 124.7, 135.3
( <i>Z</i> )- <b>13</b> : <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 0.8–1.0 (m, 6H, 2CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.2–1.4 (m, 8H, 2CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.7 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.9–2.1 (m, 4H, 2CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 5.1 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH); <sup>13</sup> C-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 20 °C): $\delta$ = 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  $\alpha$ -Alkylsubstituent keine Benzylgruppe war. So konnten wir die  $\alpha$ -Butyl- $\beta$ -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  $\beta$ -Ketophosphinoxid mit denen des Lithium-Cer-Komplexes erreicht werden.

b) Die Methode ist im Gegensatz zum klassischen Horner-Ansatz<sup>[2]</sup> bei kleinen Substituenten ähnlicher Größe (CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) anwendbar.

c) Im Unterschied zur Denmark-Methode ist das stereochemische Ergebnis einheitlich: In allen untersuchten Fällen greift das Kohlenstoff-Nucleophil am  $\beta$ -Ketophosphinoxid immer von der dem  $\alpha$ -Alkylsubstituenten entgegengesetzten Seite an<sup>[10]</sup>.

d) Die stereospezifische Zersetzung von  $\beta$ -Hydroxyphosphinoxiden zu Alkenen gelingt unter sehr milden Bedingungen<sup>[5b, 11]</sup>.

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  $\beta$ -Ketophosphinoxiden als Ausgangsmaterialien<sup>[12]</sup>. 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<sup>[13]</sup>, auf der Addition von Organocupraten an Phenylthioalkinen beruhenden Strategie.

## Experimentelles

Synthese von  $\alpha$ -Alkyl- $\beta$ -hydroxyphosphinoxiden: Das  $\beta$ -Ketophosphinoxid **6** (2 mmol), hergestellt nach der Warren-Methode<sup>[12c]</sup>, wurde bei –78 °C tropfenweise zu einer Suspension [6] von RLi-CeCl<sub>3</sub> (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 Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) gewaschen und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Das Produkt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Et<sub>2</sub>O = 1/4) gereinigt<sup>[14]</sup>.

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 eingeeengt. 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

- [1] Übersichtsartikel: a) S. E. Kelly in *Comprehensive Organic Synthesis, Addition to C-X  $\pi$  Bonds, Part 1, 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, *Methoden Org. Chem.* (Houben-Weyl), 4th ed. 1952, Bd. 5/1 b, **1972**, S. 278.
- [2] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.
- [3] G. Etamad-Moghadam, J. Seyden-Penne, *Tetrahedron* **1984**, 40, 5153.
- [4] S. E. Denmark, J. Amburgey, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10386.
- [5] 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.
- [6] G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, L. Sambri, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8453.
- [7] Die Deskriptoren *R*\*, *S*\* werden im gesamten Text und in Schema 2 verwendet, um anzudeuten, daß diastereomere Verbindungen als Racemate erhalten werden.
- [8] Diastereomerenverhältnisse wurden auf der Basis der relativen Intensität der OH-Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches bestimmt. Die Konfiguration wurde anhand der Geometrie des resultierenden Alkens zugeordnet.
- [9] Die Verhältnisse zwischen (*Z*)- und (*E*)-Alkenen wurden durch GLC-GM-Analyse bestimmt. Die Konfiguration der Olefine wurde mit NOE-Experimenten zugeordnet.
- [10] 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 diastereotopie 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.
- [11] A. D. Buss, W. B. Cruse, O. Kennard, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 243.
- [12] 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. Torri, S. Warren, *J. Chem. Soc. Pak.* **1979**, 1, 15; d) P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2374.
- [13] I. Creton, I. Marek, D. Brasseur, J. L. Jestin, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6837.
- [14] 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.