

- Reaktionen mit hohem S/C sollten saure Verunreinigungen sorgfältig aus den Edukten und Lösungsmitteln entfernt werden.
- [15] Die Reaktion von $[\text{RuCl}_2(\text{(S)-tolbinap})(\text{dmf})_n]$ und $(\text{S},\text{S})\text{-DPEN}$ in DMF bei 50°C (Methode B) ergab eine Mischung von $(\text{S}),(\text{S},\text{S})\text{-2d}$ und seinem *cis*-Isomer ($^{31}\text{P-NMR}$: $\delta = 50.2$ (d, $J = 38.0$ Hz), 57.0 (d, $J = 38.0$ Hz)). Bei der Hydrierung von **5g** mit dem *cis*-Isomer wurde eine ähnliche Reaktivität wie mit $(\text{S}),(\text{S},\text{S})\text{-2d}$ beobachtet und $(\text{R})\text{-6g}$ mit 97% ee gebildet.
- [16] a) K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1053–1056; b) R. Croteau, F. Karp, in *Perfumes: Art, Science and Technology* (Hrsg.: P. M. Müller, D. Lamparsky), Blackie Academic & Professional, London, **1991**, Kap. 4.
- [17] T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426–3428.
- [18] H. C. Brown, B. T. Cho, W. S. Park, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1231–1238.
- [19] S. M. Resnick, D. S. Torok, D. T. Gibson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3546–3549.
- [20] T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 601–612.
- [21] H. L. Holland, E. J. Bergen, P. C. Chenchaiah, S. H. Khan, B. Munoz, R. W. Ninniss, D. Richards, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 502–507.
- [22] M. Ito, Y. Kobayashi (Jpn. Kokai Tokkyo Koho), JP 03191796, **1991** [Chem. Abstr. **1992**, *116*, 104514a].
- [23] P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2374–2378.
- [24] T. Shono, N. Kise, E. Shirakawa, H. Matsumoto, E. Okazaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3063–3067.
- [25] B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473–7484.
- [26] a) M. P. Balfe, G. H. Beaven, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1857–1860; b) I. Ojima, T. Kogure, M. Kumagai, S. Horiuchi, T. Sato, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *122*, 83–97.

Acylzirconocenchlorid als „nichtmaskiertes“ Acylanionenäquivalent**

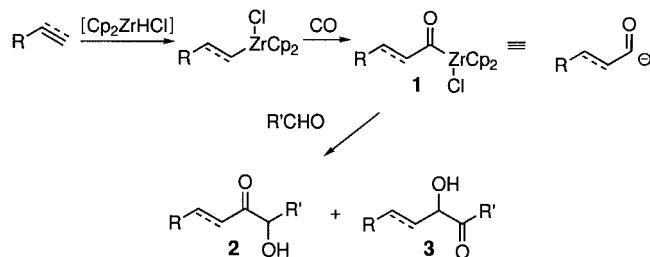
Susumu Harada, Takeo Taguchi,* Nobuhito Tabuchi, Kensuke Narita und Yuji Hanzawa*

Da stabile Acylzirconocenchloride **1** durch Umsetzung von Alkenen oder Alkinen zunächst mit Zirconocenhydrochlorid $[\text{Cp}_2\text{ZrHCl}]$ (Schwartz-Reagens) und anschließend mit Kohlenmonoxid unproblematisch zugänglich sind, werden sie verbreitet zur Synthese von Carbonsäuren sowie deren Derivaten eingesetzt.^[1] Zur Erforschung der charakteristischen Eigenschaften von Acylzirconocenderivaten wurden die Reaktivität und die Struktur von Acylzirconocenverbindungen von zahlreichen Arbeitsgruppen intensiv untersucht.^[2] Die Bildung reaktiver Acylverbindungen von Hauptgruppenmetallen ist zwar ein sehr attraktives Gebiet,^[3] doch ist der Einsatz dieser Verbindungen als „nichtmaskierte“ Acylanionen in der organischen Synthese aufgrund ihrer Instabilität eingeschränkt. Auch die Acylkomplexe von Übergangsmetallen zogen lange Zeit viel Aufmerksamkeit als Acylanionenäquivalente in organischen Synthesen auf sich.^[4]

[*] Prof. Dr. T. Taguchi, Prof. Dr. Y. Hanzawa, Dr. S. Harada, N. Tabuchi, K. Narita
School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science
1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392 (Japan)
Fax: (+81) 426-76-3257
E-mail: hanzaway@ps.toyaku.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert.

Nach unserem Wissen existiert kein Bericht über C-C-Verknüpfungen von **1** und einer Carbonylverbindung, bei denen eine Acylgruppe von **1** als Acylanion reagiert und so die α -Ketole **2** gebildet werden. Wir beschreiben im folgenden die ersten und milden Lewis-Säure-katalysierten Umsetzungen von Acylzirconocenchlorid-Komplexen **1** mit Aldehyden zu α -Ketolen **2** in mittleren bis guten Ausbeuten (Schema 1).



Schema 1. Synthese der Acylzirconocene **1** und deren Umsetzungen mit Aldehyden.

Es gibt nur wenige Synthesewege zu **2** über die Reaktionen eines „nichtmaskierten“ Acylanions mit Carbonylverbindungen. Zwar waren in früheren Berichten Acyllithium^[5] und/oder Acylsamarium^[4a] als „nichtmaskierte“ Acylanionen die besten Reagentien für die Bildung von **2**, doch erfordern die Bildung der Acyllithiumverbindung sowie deren Umsetzungen mit Carbonylverbindungen extreme Bedingungen (ca. -110°C), und die Ergebnisse mit Acylsamarium, das aus dem entsprechenden Alkyl- oder Acylhalogenid und niedervalentem Samarium erhalten wird, hängen stark von der Art der Carbonylverbindung ab.

Die Ergebnisse der Reaktionen von **1** mit Aldehyden in Gegenwart eines Additivs sind in Tabelle 1 aufgeführt.^[5] Das Silberion aktiviert bekanntlich als Lewis-Säure die Carbonylgruppe und erhöht so die Nucleophilie des Organozirconocenchlorids, indem es ein Chloratom aus dem Komplex abspaltet und dadurch das entsprechende Organozirconocen-Kation entsteht.^[6] Bei der Umsetzung eines Gemisches aus **1** und Aldehyden in Dichlormethan mit einem Silbersalz bei -20°C erhielten wir **2** in mäßigen Ausbeuten (Nr. 1, 2). Ohne ein Silbersalz konnte **2** im Reaktionsgemisch nicht nachgewiesen werden. Trotz mäßiger Ausbeuten an **2** war Silberhexafluoroarsenat $[\text{AgAsF}_6]$ (Nr. 2) hinsichtlich Reaktionsgeschwindigkeit und Reinheit des Rohproduktes günstiger.

Versuche mit anderen typischen Lewis-Säuren als Zusatz anstelle eines Silbersalzes ergaben, daß die Ausbeuten an **2** stark von der jeweiligen Lewis-Säure abhängen. So erhöhte sich die Ausbeute an **2** signifikant auf 79%, wenn eine stöchiometrische Menge (1 Äquiv. bezüglich **1**) Bortrifluorid-Ether ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) bei 0°C eingesetzt wurde (Nr. 3). α,β -Ungesättigte Acylzirconocenkomplexe **1** reagierten ebenfalls mit Aldehyden unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu **2** (Nr. 15–19). Eine sperrige Alkylgruppe im Aldehyd beeinträchtigt die Reaktion stark. So gelang es nicht, Pivaldehyd mit **1** zu **2** umzusetzen. Ferner reagierten weder Ketone noch Säurechloride mit **1**. In der durch $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ vermittelten Reaktion von **1** wurde das isomere α -Ketol **3** als Nebenprodukt (Nr. 8, 9) oder Hauptprodukt (Nr. 10, 14) erhalten, während die Reaktion einiger von Alkinen abgeleiteter Acylzircono-

Tabelle 1. α -Hydroxyketone **2** und **3** aus Acylzirconocenchloriden **1** und Aldehyden.

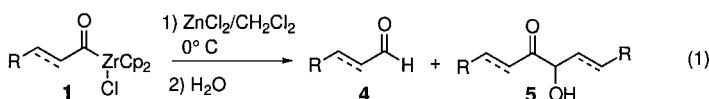
Nr.	Ausgangsalken oder -alkin	Bedingungen ^[a]	R'	Additiv	Ausb. [%] ^[b]	2	3
1	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	A	Ph	AgBF ₄	22 ^[c]	—	
2	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	A	Ph	AgAsF ₆	34 ^[c]	—	
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	B	Ph	BF ₃ ·OEt ₂	79 ^[c]	—	
4	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	B	Ph	ZnCl ₂	58 ^[c]	—	
5	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	B	Ph	TiCl ₄	60 ^[c]	—	
6	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	B	Ph	TiCl ₂ (O <i>i</i> Pr) ₂	25 ^[c]	—	
7	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	B	Ph	AlCl ₃	9 ^[c]	—	
8	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	B	Ph(CH ₂) ₂	BF ₃ ·OEt ₂	49 ^[c]	29 ^[c]	
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	B	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	BF ₃ ·OEt ₂	62 ^[c]	18 ^[c]	
10	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	B	(<i>E</i>)-PhCH=CH	BF ₃ ·OEt ₂	—	59 ^[c]	
11	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	B	(<i>S</i>)-H ₃ CCH(OBn)	BF ₃ ·OEt ₂	53 ^[c,d]	—	
12	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH ₂	B	(<i>S</i>)-H ₃ CCH(OTBDMS)	BF ₃ ·OEt ₂	77 ^[c,e]	—	
13	BnO(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	C	Ph	BF ₃ ·OEt ₂	74 ^[f]	—	
14	BnO(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	C	(<i>E</i>)-H ₃ CCH=CH	BF ₃ ·OEt ₂	22 ^[f]	53 ^[f]	
15	<i>n</i> -C ₄ H ₉ C≡CH	C	Ph	BF ₃ ·OEt ₂	69 ^[f]	—	
16	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	C	Ph	BF ₃ ·OEt ₂	43 ^[f]	—	
17	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	C	Et	BF ₃ ·OEt ₂	48 ^[f]	—	
18	PhC≡CH	C	Ph	BF ₃ ·OEt ₂	65 ^[f]	—	
19	PhC≡CH	C	Ph(CH ₂) ₂	BF ₃ ·OEt ₂	60 ^[f]	—	

[a] A: Siehe *Experimentelles*, Molverhältnis Alken:[Cp₂ZrHCl]:R'CHO:Additiv = 2:1:1:1.2; B: wie A, allerdings mit Alken:[Cp₂ZrHCl]:R'CHO:Additiv = 4:2:1:2; C: wie A, jedoch mit Alken/Alkin:[Cp₂ZrHCl]:R'CHO:Additiv = 1:1.5:2:2. [b] Isolierte Produkte. [c] Bezogen auf den Aldehyd. [d] *syn:anti* = 5.4:1; Bn = Benzyl. [e] *syn:anti* = 3.5:1; TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl. [f] Bezogen auf das Alken oder das Alkin.

zirconiumchloride **1** das isomere α -Ketol **3** nicht lieferte (Nr. 15–19).

Über die Bildung von **3** als Nebenprodukt wurde auch bei der Umsetzung von Acylsamarium mit Aldehyden berichtet.^[4a]

Die Umsetzungen von α -Alkoxyaldehyden mit **1** lieferten das jeweilige 1,2-*syn*-Produkt (*syn:anti* = 3.5:1–5.4:1; Nr. 11, 12).^[7] Die Rolle der zugesetzten Lewis-Säure bei der vorliegenden Reaktion ist unklar. Allerdings lieferte die Reaktion von **1** mit ZnCl₂ bei 0 °C ohne Zugabe von Aldehyd den Aldehyd **4** und das α -Ketol **5** im Verhältnis 1:1 [Gl. (1)],



was den Schluß nahelegt, daß unter den gegebenen Reaktionsbedingungen unter anderem eine Transmetallierung zwischen **1** und ZnCl₂ unter Bildung eines Acylzinkderivats stattfindet. Die Isomerisierung von Acylzinkverbindungen zu Oxycarbonyl-Zwischenstufen und die Bildung von α -Ketolen **5** wurden bereits vorgeschlagen.^[8]

Durch Zugabe von AlCl₃, aus dem man durch Transmetallierung von **1** Acylaluminium erhält,^[9] erhielten wir **2** in 9% Ausbeute (Nr. 7). Wir müssen weitere Untersuchungen abwarten, um entscheiden zu können, ob der Reaktionsmechanismus a) die nucleophile Addition der Acylgruppe von **1** an den durch die Lewis-Säure aktivierten Aldehyd, b) die nucleophile Addition der Acylgruppe des Kations, das durch Abspaltung des Cl-Substituenten von **1** entsteht, an den Aldehyd oder c) die Transmetallierung zwischen **1** und der Lewis-Säure beinhaltet.

In jedem Fall ist **1** ein ausgezeichneter Kandidat als Acylanionen-Vorstufe, da das bekannte Verfahren zur Bildung und Umsetzung des „nichtmaskierten“ Acylanions üblicherweise extrem niedrige Temperaturen erfordert und das experimentelle Vorgehen dadurch sehr erschwert wird.

Experimentelles

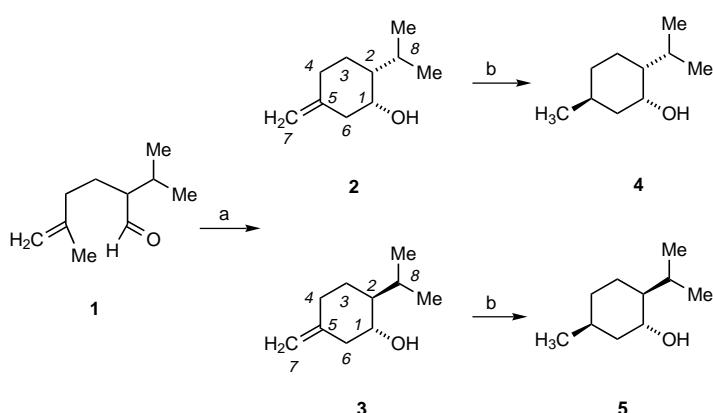
Typisches Verfahren für die Umsetzung von **1** mit Benzaldehyd: Eine Suspension von [Cp₂ZrHCl] (507 mg, 2.0 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) wird mit 1-Octen (0.62 mL, 4.0 mmol) versetzt, und das hierbei entstehende Gemisch wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h Röhren unter CO wurde das Gemisch bei –20 °C mit Benzaldehyd (0.10 mL, 1.0 mmol) und BF₃·OEt₂ (0.24 mL, 2.0 mmol) versetzt und dann 1 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit wäßriger NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert (3 × 15 mL). Die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter verminderndem Druck eingeengt, wobei ein Öl zurückblieb. Dieses wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (Silicagel, Hexan/EtOAc, 20/1 → 15/1 → 10/1), wobei 1-Hydroxy-1-phenyl-2-decanon (193 mg, 79%) erhalten wurde. Schmp. 33.3–35.5 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84–0.88 (3H, m), 1.15–1.28 (10H, m), 1.43–1.55 (2H, m), 2.29 (1H, ddd, *J* = 6.9, 7.9, 16.8 Hz), 2.37 (1H, ddd, *J* = 6.5, 8.2, 16.8 Hz), 4.35 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 7.30–7.40 (5H, m); ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 22.5, 23.6, 28.87, 28.94, 29.1, 31.7, 37.7, 79.6, 127.4, 128.6, 128.9, 138.1; IR (KBr): ν = 3431 (br.), 2917, 1716 cm^{−1}; EI-MS: *m/z*: 248 [*M*⁺]; Elementaranalyse: ber. für C₁₆H₂₄O₂: C 77.38, H 9.74; gef.: C 77.14, H 9.57.

Eingegangen am 6. Februar 1998 [Z11448]

Stichwörter: Acylierungen • Aldehyde • Lewis-Säuren • Nucleophile Additionen • Zirconium

- [1] Übersichten: a) P. Wipf, H. Jahn, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12853; b) J. A. Labinger in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 667; c) J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 402; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333; Insertionen von CO und Isocyaniden mit Alkylzirconocen-chlorid: d) C. A. Bertolo, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 228; e) E. Negishi, D. R. Swanson, S. R. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1631.
- [2] a) L. D. Durfee, I. P. Rothwell, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1059; b) G. Erker, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 103.
- [3] a) D. Seyferth, R. M. Weinstein, R. C. Hui, W. L. Wang, C. M. Archer, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5620; b) T. Hiiro, Y. Morita, T. Inoue, N. Kambe, A. Ogawa, I. Ryu, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 455.

- [4] a) J. Collin, J.-L. Namy, F. Dallemer, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3118; b) R. G. Finke, T. N. Sorrell, *Org. Synth. Coll. Vol. VI* **1988**, 807.
- [5] Bei den in Tabelle 1 beschriebenen Reaktionsbedingungen wurden die Molverhältnisse der Reagenzien variiert, da nur so unter den gegebenen Reaktionsbedingungen recht saubere Reaktionsgemische (DC) erhalten werden konnten.
- [6] a) P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4551; b) K. Suzuki, T. Hasegawa, T. Imai, H. Maeta, S. Ohba, *ibid.* **1995**, *51*, 4483.
- [7] Die Konfiguration der Produkte wurde unzweifelhaft nach zweistufiger Umwandlung in die entsprechenden Acetonide (Entschützen und Bildung des Acetonids) NOESY-NMR-spektroskopisch bestimmt.
- [8] F. Chemla, J. F. Normant, *Tetrahedron* **1997**, *51*, 17265. Bei Zugabe von $ZnCl_2$ zu **1** und 1.5 h Röhren des Gemisches bei Raumtemperatur vor der Zugabe von Benzaldehyd wurde nur das α -Ketol **5** erhalten; das zu **2** analoge Acyladdukt an den Aldehyd konnte nicht nachgewiesen werden.
- [9] D. B. Carr, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 638.



Schema 1. Carbonyl-En-Cyclisierung von 5-Methyl-2-(1-methylethyl)hex-5-enal **1** und Hydrierung der Produkte: a) Lewis-Säure-Katalysatoren, siehe *Experimentelles*; b) $[Ir(cod)(PCy_3)(py)]PF_6$ (*cod* = 1,5-Cyclooctadien, *Cy* = Cyclohexyl, *py* = Pyridin), H_2 , CH_2Cl_2 .

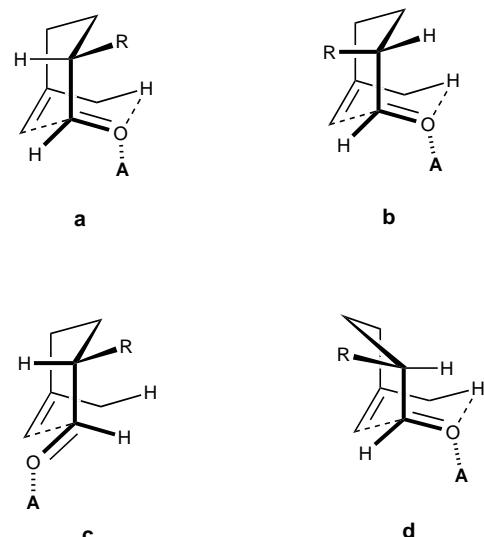
Modelle für die Carbonyl-En-Cyclisierung: offene und geschlossene Übergangszustände**

D. Christopher Braddock, King Kuok (Mimi) Hii und John M. Brown*

Während einer Untersuchung der stereospezifischen Synthese von mit Menthol verwandten Terpenoiden stellten wir racemisches und enantiomerenreines 5-Methyl-2-(1-methylethyl)-5-hexenal **1** her.^[1] Von den in Vorexperimenten getesteten einfachen Promotoren aus Lewis-Säuren führten BCl_3 in katalytischen Mengen und $SnCl_4$ in katalytischen oder stöchiometrischen Mengen glatt zu den En-Cyclisierungsprodukten **2** und **3** (Schema 1), was aufgrund früherer Arbeiten mit Aluminiumreagentien erwartet worden war. In beiden Fällen betrug das Verhältnis von **2** zu **3** 9:1, was mit entsprechenden Ergebnissen von Snider und Mitarbeitern bei Verwendung von Me_2AlCl übereinstimmt.^[2] Mit dem sperrigen monocyclischen^[3] Methylaluminumbis(4-brom-2,6-di-*tert*-butylphenoxid) (MABR) findet ebenfalls eine glatte Umsetzung mit allerdings entgegengesetzter stereochemischer Bevorzugung statt, wie von Yamamoto und Mitarbeitern festgestellt wurde.^[4] Wie in Yamamotos Arbeit wurde die Konfiguration der Produkte **2** und **3** durch Reduktion bestätigt: In unserem Fall erhielten wir in einer durch die OH-Gruppe gelenkten stereospezifischen Addition von H_2 mit dem Katalysator von Crabtree^[5] **4** bzw. **5** (Schema 1).

Ein frühes mechanistisches Verständnis des stereochemischen Ablaufs des En-Cyclisierungen war durch die Arbeit von Snider und Mitarbeitern möglich.^[6] Sie führten die vor-

wiegende Bildung des *cis*-Cycloaddukts bei der durch Dimethylaluminiumchlorid vermittelten En-Cyclisierung von 2-Alkyl-5-hexenalen auf einen konzentrierten Verlauf über einen sechsgliedrigen sesselähnlichen Übergangszustand zurück (**a**, Schema 2), wobei die lange Alkylkette ebenfalls in einer



Schema 2. Mechanistische Modelle der En-Cyclisierung: a) nach Snider, führt zum *cis*-Produkt; b) nach Snider, führt zum *trans*-Produkt; c) „offenes“ Modell, führt zum *trans*-Produkt; d) hier vorgeschlagene Boot-Vorstufe des *trans*-Produkts.

sesselähnlichen Konformation angeordnet ist; der Alkylsubstituent nimmt eine äquatoriale Position ein. Genaugenommen beruht das Modell auf einem Bicyclo[3.3.1]nonan-Gerüst und ist in Schema 2 entsprechend dargestellt. Yamamoto erklärte die mit voluminösen MABR-Reagentien erhaltenen *trans*-Cycloaddukte mit einem Reaktionsverlauf über einen offenen sesselähnlichen Übergangszustand (**c**, Schema 2); seine bei Umsetzungen zu *trans*-Decalin erhaltenen Ergebnisse schließen den alternativen, geschlossenen Übergangszustand **b** (Schema 2) aus, bei dem der Alkylsubstituent eine axiale Position einnimmt.^[4c] Die Möglichkeit eines geschlos-

[*] Dr. J. M. Brown, Dr. D. C. Braddock, Dr. K. K. (Mimi) Hii
Dyson Perrins Laboratory
South Parks Rd., Oxford OX13QY (Großbritannien)
Fax: (+44) 1865-275674
E-mail: bjm@ermine.ox.ac.uk

[**] Diese Arbeit wurde vom EPSRC gefördert (K.K.H., CASE-Award an D.C.B.). Wir danken Dr. Charles Sell (Quest International, Ashford) für hilfreiche Diskussionen, Dr. Tim Claridge für seine Hilfe bei den NMR-Versuchen und Prof. Hisashi Yamamoto sowie Dr. Takashi Ooi für die Mitteilung ihrer Ergebnisse. Prof. Ei-ichi Negishi danken wir für die Mitteilung experimenteller Details.