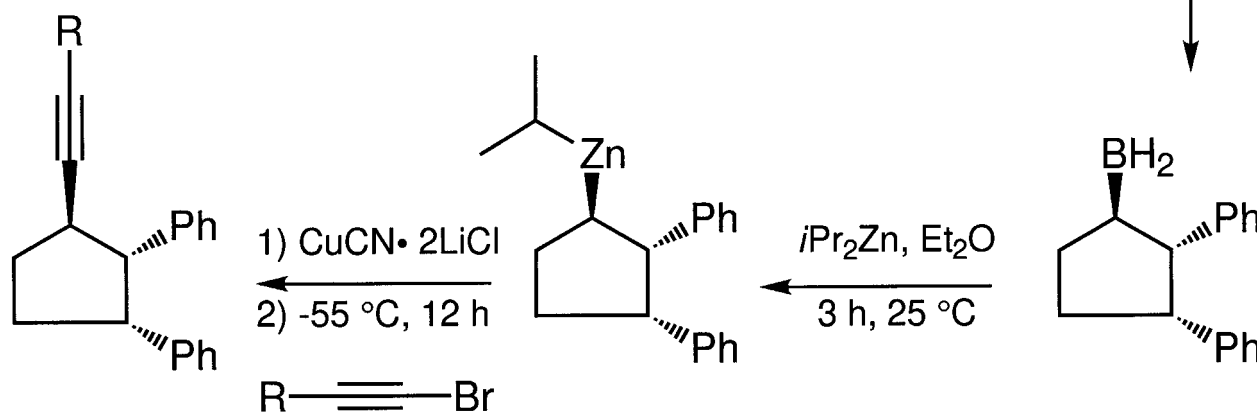


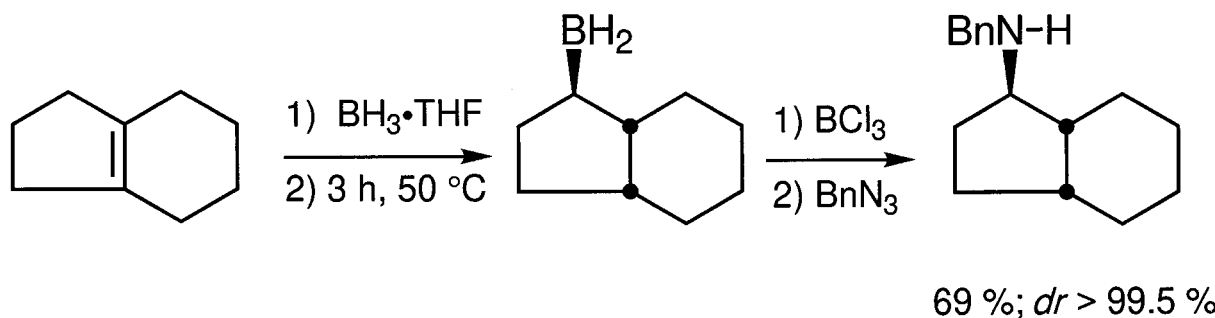
Die Hydroborierung tetrasubstituierter cyclischer Alkene führt zu tertiären Organoboranen. Durch stereoselektive Umlagerung lassen sich diese zu Organoboranen umsetzen, die ein drittes, neu eingeführtes Stereozentrum aufweisen, das der hydroborierten Doppelbindung benachbart ist.



1 Diastereoisomer

Bei bicyclischen Systemen wurde eine Wanderung bevorzugt in Richtung des Fünfrings beobachtet.

Näheres hierzu
auf den
folgenden Seiten.

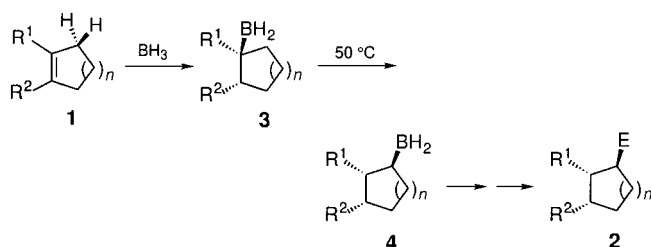


Stereoselektive C-H-Aktivierung in Allylstellung durch tertiäre Alkylborane – eine neue Methode zur Herstellung von Cycloalkylderivaten mit drei benachbarten Stereozentren**

Frédéric Lhermitte und Paul Knochel*

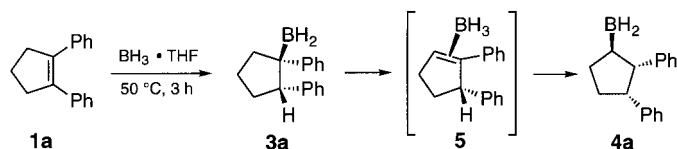
Professor Gernot Boche zum 60. Geburtstag gewidmet

Auf dem Gebiet der Funktionalisierung unreaktiver Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen wird gegenwärtig intensiv geforscht.^[1] Übergangsmetallkomplexe sind bereits erfolgreich zur selektiven Aktivierung von C-H-Bindungen eingesetzt worden,^[1, 2] und einige wenige Beispiele über Aktivierungen mit Organohauptgruppenmetallverbindungen wurden beschrieben.^[3] Hier berichten wir über eine hochstereoselektive C-H-Aktivierung in Allylstellung. Durch die Umlagerung eines tertiären Alkylborans wird der Aufbau dreier benachbarter Stereozentren ermöglicht. Zwar gehen Organoborane Umlagerungen meist erst bei erhöhten Temperaturen ein,^[4] doch wurde von Rickborn et al.^[5] sowie Field et al.^[6] festgestellt, daß bei cyclischen, tetrasubstituierten Alkenen derartige dyotrope Umlagerungen^[7] unter deutlich milderen Bedingungen möglich sind. So gelang es uns, einige cyclische und acyclische tetrasubstituierte Alkene des Typs **1** in polyfunktionalisierte Produkte des Typs **2** zu überführen. Diese Reaktion verlief über die Zwischenprodukte **3** und **4** (Schema 1).



Schema 1. Synthese von **2** aus **1** über Hydroborierung (\rightarrow **3**) und Umlagerung (\rightarrow **4**). $n = 1, 2$.

So wurde 1,2-Diphenylcyclopenten **1a** mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF , 50°C , 3 h) zum tertiären Alkylboran **3a** umgesetzt (Schema 2). Eine stereoselektive *syn*-Wanderung führte zum



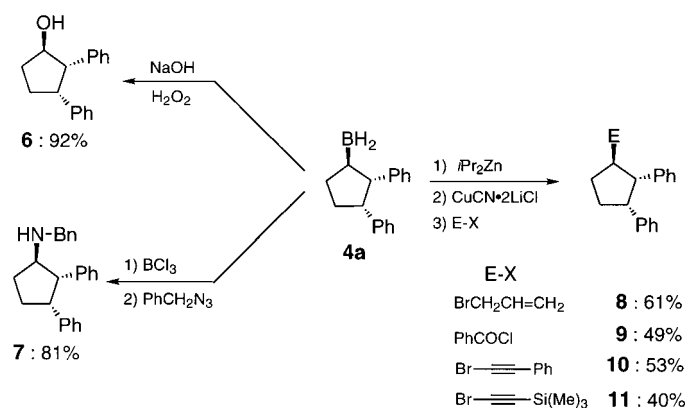
Schema 2. Synthese von **4a**.

[*] Prof. Dr. P. Knochel, Dr. F. Lhermitte
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
Fax: (+49) 6421-28-21-89
E-mail: knochel@ps1515.chemie.uni-marburg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der DFG (SFB 260, Leibniz-Programm) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. F.L. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium. Für großzügige Chemikalienspenden danken wir den Firmen BASF AG, Bayer AG und WITCO.

sterisch weniger anspruchsvollen, sekundären Organoboran **4a**. Die hohe stereochemische Kontrolle läßt sich unter der Annahme erklären, daß eine Dehydroborierung von **3a** zum Alken-Boran-Komplex **5** führt, bevor wieder eine Hydroborierung abläuft. Dabei dürfte keine Dissoziation des Borans vom Alken auftreten, da dies die Diastereoselektivität verringern müßte.^[5, 6]

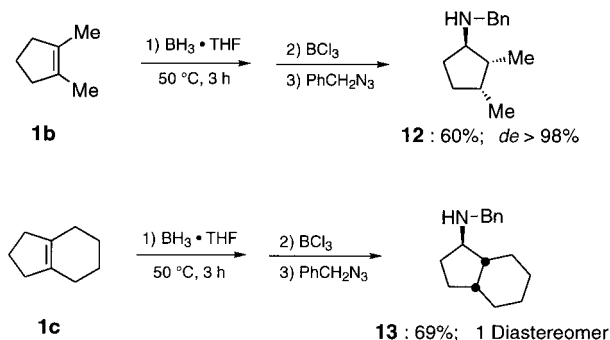
Das Alkylboran **4a** wurde mit verschiedenen Elektrophilen unter Retention der Konfiguration umgesetzt (Schema 3). So erhielt man bei der Oxidation von **4a** mit 30proz. Wasserstoffperoxid das Cyclopentanolderivat **6** in Form eines



Schema 3. Synthese von **6–11**.

Stereoisomers in 92 % Ausbeute über alle Reaktionsschritte. Setzte man **4a** zunächst mit Bortrichlorid und anschließend mit Benzylazid^[8] (25°C , 1 h) um, erhielt man das Amin **7** als einziges Stereoisomer in 81 % Ausbeute bezogen auf eingesetztes Alken. Die Transmetallierung von **4a** zur analogen Organozinkverbindung^[9] mit $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ (2 Äquiv.) und Überführung in ein Zink-Kupfer-Reagens^[10] durch Zugabe von $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ ermöglichten die Reaktion mit Elektrophilen wie Allylbromid, Benzoylchlorid, 2-Phenylethynylbromid oder 1-Brom-2-trimethylsilylacetylen. Wir erhielten die erwarteten Produkte **8–11** mit Diastereomerenüberschüssen von mehr als 97 % und in 40–61 % Ausbeute bezogen auf das eingesetzte Alken.

Die beschriebenen Versuche ließen sich auf weitere tetrasubstituierte Alkene übertragen (Schema 4). Sowohl mit 1,2-Dimethylcyclopenten **1b** als auch mit dem bicyclischen Alken **1c** konnten stereoselektive Umlagerungen durchgeführt wer-

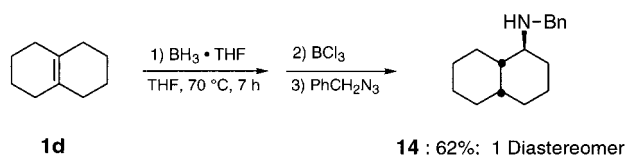


Schema 4. Synthese von **12** und **13**.

den. Die Umsetzungen von **1b** und **1c** zu Aminen (1. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 50°C , 3 h; 2. BCl_3 , 25°C , 3 h; 3. PhCH_2N_3 , 25°C , 1 h)^[8] führte ausschließlich zu den Stereoisomeren **12** bzw. **13** in 60–69 % Ausbeute über alle Schritte.^[11]

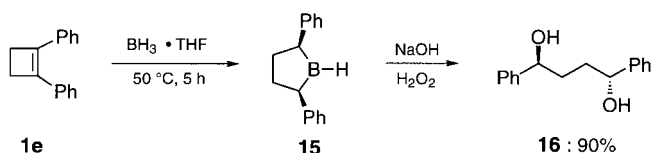
Interessanterweise verlief die Umlagerung von **1c** nahezu ausschließlich zum Fünfring. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß die C-H-Bindung des Fünfringes und die C-B-Bindung annähernd in einer Ebene liegen, was die Dehydroborierung erleichtert. Im Sechsring wäre dagegen eine höhere Aktivierungsenergie zur Dehydroborierung erforderlich, da die beiden beschriebenen Bindungen um etwa 60° gegeneinander verdreht sind.

Im Fall von Bicyclo[4.4.0]dec-1(6)-en **1d** führten wir die Hydroborierung bei 70°C in THF unter Rückfluß durch (Schema 5). Auch diese Umlagerung verlief trotz der höheren Reaktionstemperatur stereoselektiv. Unter Aminierungsbedingungen (1. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 70°C , 7 h; 2. BCl_3 , 25°C , 3 h; 3. PhCH_2N_3 , 25°C , 1 h)^[8] erhielt man das bicyclische Amin **14** als einziges Stereoisomer in 62 % Ausbeute.



Schema 5. Synthese von **14**.

Eine neuartige stereoselektive Boranumlagerung konnte bei 1,2-Diphenylcyclobut-1-en **1e** festgestellt werden (Schema 6). Bei der Hydroborierung wurde der Cyclobutanring unter Bildung des Boracyclopentans **15** erweitert. Nach der Oxidation mit Wasserstoffperoxid wurde das *meso*-Diol **16** als reines Diastereoisomer in 90 % Ausbeute isoliert.



Schema 6. Synthese von **16**.

Die Wanderung tertiärer Borane kann somit als neuartige stereoselektive Methode für den Aufbau unterschiedlich funktionalisierter cyclischer und bicyclischer Ringsysteme genutzt werden. Formal verläuft die Reaktion über die stereoselektive Aktivierung einer allylischen C-H-Bindung.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift: Herstellung des Amins (1*R**,2*R**,3*R**)-*N*-Benzyl-2,3-dimethylcyclopentylamin **12**: Zu einer Lösung von 1,2-Dimethylcyclopenten **1b** (192 mg, 2 mmol) in THF (10 mL) wurde bei 25°C langsam eine $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Lösung (3 mL, 1.5 Äquiv., 3 mmol, 1.0 M) getropft. Nach 10 min Rühren bei 25°C wurde die Lösung 3 h auf 50°C erwärmt. Lösungsmittel und überschüssiges Boran wurden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 mL) aufgenommen, bei 0°C mit einer Lösung aus BCl_3 (8 mL, 4 Äquiv., 8 mmol, 1.0 M) in Dichlormethan versetzt und das Reaktionsgemisch 3 h bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel und überschüssiges BCl_3 wurden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 mL) gelöst, bei 0°C mit einer Lösung

von Benzylazid (2.4 mL, 1.2 Äquiv., 1.0 M) in Dichlormethan versetzt und das Reaktionsgemisch 1 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Natronlauge (10 mL, 3.0 M) abgebrochen. Nach Extraktion mit Diethylether, Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Überführen in das Hydrochlorid (Zugabe wasserfreier HCl /Diethylether-Lösung) isoliert. Man erhielt das gewünschte Produkt **12**· HCl rein nach Filtration (287 mg, 1.2 mmol, 60 % Ausbeute).

Repräsentative Vorschrift zur Umsetzung mit Allylbromid: (1*S**,2*S**,3*S**)-1-Allyl-2,3-diphenylcyclopentan **8**: Zu einer Lösung von 1,2-Diphenylcyclopenten **1a** (440 mg, 2 mmol) in THF (10 mL) wurde bei 25°C langsam eine $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Lösung (3 mL, 1.5 Äquiv., 3 mmol, 1.0 M) getropft. Nach 10 min wurde auf 50°C erwärmt und nach weiteren 3 h überschüssiges Boran im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ (0.8 mL, 2 Äquiv., 4 mmol, 5.0 M) in Diethylether versetzt und 4 h bei 25°C gerührt. Nachdem das Lösungsmittel und überschüssiges $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ im Vakuum entfernt worden waren, löste man den Rückstand in THF (10 mL) und entfernte den schwarzen Zinkniederschlag durch Filtration. Das Filtrat wurde bei -90°C zunächst mit einer Lösung von $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ in THF (0.4 mL, 0.2 Äquiv., 1.0 M) und nach 15 min mit Allylbromid (6 mL, 3 Äquiv., 6 mmol, 1.0 M) in THF versetzt. Nach dem Erwärmen ließ man 1 h rühren und fügte wäßrige Salzsäure zu (10 mL, 3.0 M). Nach der Aufarbeitung (Extraktion mit Diethylether, Trocknen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels) und chromatographischer Reinigung an SiO_2 mit Pentan erhielt man **8** (320 mg, 1.2 mmol, 61 % Ausbeute).

Eingegangen am 16. April 1998 [Z11741]

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Hydroborierungen • Umlagerungen • Zink

- [1] J. C. W. Lohrenz, H. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1403; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1305, zit. Lit.
- [2] B. A. Arndtsen, R. G. Bergmann, *Science* **1995**, *270*, 1970; L. D. Field, A. V. George, B. A. Messerle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1339; N. A. Williams, Y. Uchimaru, M. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1129; F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, S. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 62; Y.-G. Lim, Y. H. Kim, J.-B. Kang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2267; P. J. Alaimo, B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5269.
- [3] L. Weber in *Advances in Organometallic Chemistry*, Vol. 41 (Hrsg.: F. G. A. Stone, R. West), Academic Press, New York, **1997**, S. 1–125.
- [4] R. Köster, W. Siebert, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., 1952–, Vol. 13, Teil 3a, **1982**, S. 1–908.
- [5] S. E. Wood, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 555.
- [6] L. D. Field, S. P. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6125.
- [7] M. T. Reetz in *Advances in Organometallic Chemistry*, Vol. 16 (Hrsg.: F. G. A. Stone, R. West), Academic Press, New York, **1977**, S. 1–30.
- [8] A. Suzuki, S. Ono, H. C. Brown, M. M. Midland, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4329; P.-Y. Chavant, F. Lhermitte, M. Vaultier, *Synlett* **1993**, 519.
- [9] L. Micouin, M. Oestreich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 274; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 245; C. Darcel, F. Flachsmann, P. Knochel, *Chem. Commun.* **1998**, 205.
- [10] P. Knochel, R. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.
- [11] Die Hydroborierung von 1,2-Dimethylcyclopenten **1b** führte nach Oxidation mit 30proz. H_2O_2 zum erwarteten Alkohol (80 %), zum entsprechenden Epimer an der Hydroxyposition (1–2 %) und zum tertiären Alkohol (ca. 18 %), bei dem die Boranumlagerung ausgeblieben war. Dennoch konnte nach Umsetzung zum Amin nur das zum Hauptprodukt analoge Isomer nachgewiesen werden. Der Bor-Zink-Austausch von **4b** nach Hydroborierung von **1b** lieferte zwei epimere Allylierungsprodukte im Verhältnis 92:8, die in einer Ausbeute von 51 % isoliert wurden. Das sekundäre Cyclopentylzinkderivat war in diesem Falle vermutlich nicht hinreichend konfiguratativ stabil.^[9]