

## 11. Enantioselektive Synthese von $\alpha$ -Phosphinoketonen

Vorläufige Mitteilung

von Dieter Enders\*, Thorsten Berg, Gerhard Raabe und Jan Runsink

Institut für Organische Chemie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Professor-Pirlet-Strasse 1,  
D-52074 Aachen

(19.X.95)

### Enantioselective Synthesis of $\alpha$ -Phosphinoketones

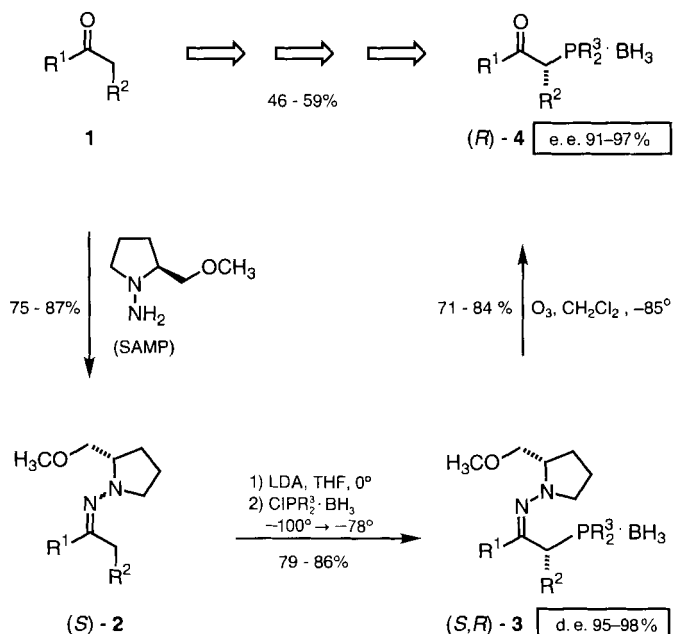
The first asymmetric (C–P)-connective synthesis of  $\alpha$ -phosphinoketones in high enantiomeric purity (e.e. 91–97%) is described. Key step is the highly diastereoselective phosphinylation of SAMP-hydrazones (*S*)-**2** to produce  $\alpha$ -phosphinohydrazones (*S,R*)-**3**, isolated as the more stable borane adducts. Subsequent ozonolysis afforded the title compounds (*R*)-**4**, potential ligands for enantioselective homogeneous catalysis.

**Einleitung.** – (C–P)-Verknüpfungen in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe eröffnen den Zugang zu wichtigen Verbindungsklassen der organischen Chemie. Neben den  $\beta$ -Keto-phosphonaten [1] als Ausgangsverbindungen für Olefinierungsreaktionen [2] sind  $\alpha$ -phosphinylierte Carbonylverbindungen [3], insbesondere  $\alpha$ -Phosphinoketone [4] sowie -imine [5] und -hydrazone [6] z.B. als hemilabile Liganden in der homogenen Katalyse [7] von Bedeutung. Daher sind zahlreiche (C–P)-verknüpfende Synthesen dieser Substanzklassen entwickelt worden, zu denen aber noch keine enantioselektiven Varianten existieren. Dies ist erstaunlich, da durch Verwendung enantiomerenreiner, funktionalisierter Phosphin-Liganden homogenkatalytische Prozesse enantioselektiv gesteuert werden können.

**Ergebnisse und Diskussion.** – Wir stellen hier die erste enantioselektive, (C–P)-verknüpfende Synthese von  $\alpha$ -Phosphinoketonen vor. Schlüsselschritt ist die hochdiastereoselektive, elektrophile Phosphinylierung der SAMP-Hydrazone [8] (*S*)-**2** (SAMP = (*S*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin) zu den  $\alpha$ -Phosphinohydrazonen in Form ihrer Boran-Addukte (*S,R*)-**3** (*Schema*). Die bereits mehrfach bewährte Oxidationsstabilität von Phosphin-Boran-Addukten [9] ermöglichte die anschliessende ozonolytische Überführung in die  $\alpha$ -Phosphinoketone (*R*)-**4** ohne Bildung racemisierungsempfindlicher Phosphin-oxide<sup>1)</sup>.

Die als Elektrophile verwendeten Chlorphosphin-Boran-Addukte  $\text{CIPR}_2 \cdot \text{BH}_3$  wurden durch Umsetzung von Chlorodiphenylphosphin bzw. Chlorodiisopropylphosphin

<sup>1)</sup> In Vorversuchen konnten die ungeschützten  $\alpha$ -Phosphinohydrazone nur unter erheblicher Racemisierung gespalten werden. Die ungeschützten  $\alpha$ -Phosphinohydrazone wurden durch Umsetzung der metallierten SAMP-Hydrazone (*S*)-**2** mit  $\text{Ph}_2\text{PCl}$  erhalten. Die Anwendung nicht-oxidativer Hydrazonspaltungsmethoden ergab  $\alpha$ -Phosphinoketone mit geringen Enantiomerenüberschüssen; die ozonolytische Spaltung führte zur Bildung der entsprechenden Phosphin-oxide als Racemate.

Schema. *Enantioselective Synthese von  $\alpha$ -Phosphinoketonen 4*

mit dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex ( $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ ) erhalten [10]. Diese Elektrophile wurden ohne weitere Reinigung mit den durch Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotonierten SAMP-Hydrazonen (*S*)-**2** bei  $-100^\circ$  zur Reaktion gebracht. Nach kalter Aufarbeitung wurde das (*E/Z*)-Isomerengemisch der  $\alpha$ -Phosphinohydrone (*S,R*)-**3** durch 'flash'-Chromatographie getrennt. Die in reiner Form bei  $0^\circ$  kurzzeitig isomerisierungsstabilen (*Z*)-konfigurierten Hydrzone (*S,R*)-**3** wurden in guten Ausbeuten (79–86%) und mit ausgezeichneten Diastereoisomerenüberschüssen (d.e. 95–98%) erhalten (s. Tab. 1). Daneben fielen die (*E*)-Isomere in 2–10% Ausbeute und mit Diastereoisomeren-

Tab. 1. Durch elektrophile Phosphinylierung der SAMP-Hydrzone **2** hergestellte  $\alpha$ -Phosphinohydrone **3**

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute [%]			[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>RT</sup> (c = 1, CHCl <sub>3</sub> )	d.e. [%] (Z)
				(Z)	(E)	(Z) + (E)		
( <i>S,R</i> )- <b>3a</b>	Et	Me	Ph	81	10	91	+95,2	96
( <i>S,R</i> )- <b>3b</b>	Pr	Et	Ph	86	2	88	+130,9	98
( <i>R,S</i> )- <b>3b</b> <sup>a)</sup>	Pr	Et	Ph	85	3	88	-132,1	98
( <i>S,R</i> )- <b>3c</b>	Bu	Pr	Ph	79	8	87	+114,2	98
( <i>S,R</i> )- <b>3d</b>	Ph	Me	Ph	86	2	88	+297,5	95
( <i>S,R</i> )- <b>3e</b>	Pr	Et	i-Pr	b)	b)	80	+261,8 <sup>c)</sup>	96 <sup>d)</sup>

<sup>a)</sup> Als chirales Auxiliär wurde RAMP verwendet. <sup>b)</sup> Nur Gesamtausbeute bestimmt. <sup>c)</sup> Drehwert des (*E*)-Isomeren; (*Z*)-Isomer ist immer mit  $\geq 10\%$  des (*E*)-Isomeren verunreinigt. <sup>d)</sup> Verbindung isomerisiert epimerisierungsfrei.

überschüssen von 0–10% (**3a,b,d**) bzw. 56% (**3c**) an. Lediglich die Verbindung **3e** isomerisierte epimerisierungsfrei.

Die anschliessende Ozonolyse der (*Z*)-konfigurierten Hydrazone (*S,R*)-**3** lieferte nach 'flash'-Chromatographie in 71–84% Ausbeute die  $\alpha$ -Phosphinoketone (*R*)-**4** als farblose Kristalle (**4a–c**) bzw. Öle (**4d,e**), deren Enantiomerenüberschüsse (e.e. 91–97%) um 1–4% unter den entsprechenden d.e.-Werten der Hydrazone (*S,R*)-**3** liegen (s. Tab. 2). Bei Verwendung des enantiomeren Auxiliars RAMP (= (*R*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin) werden die optischen Antipoden (*S*)-**4** gebildet, wie das Beispiel **4b** zeigt.

Tab. 2. Durch Ozonolyse der  $\alpha$ -Phosphinohydrazone **3** synthetisierte  $\alpha$ -Phosphinoketone **4**

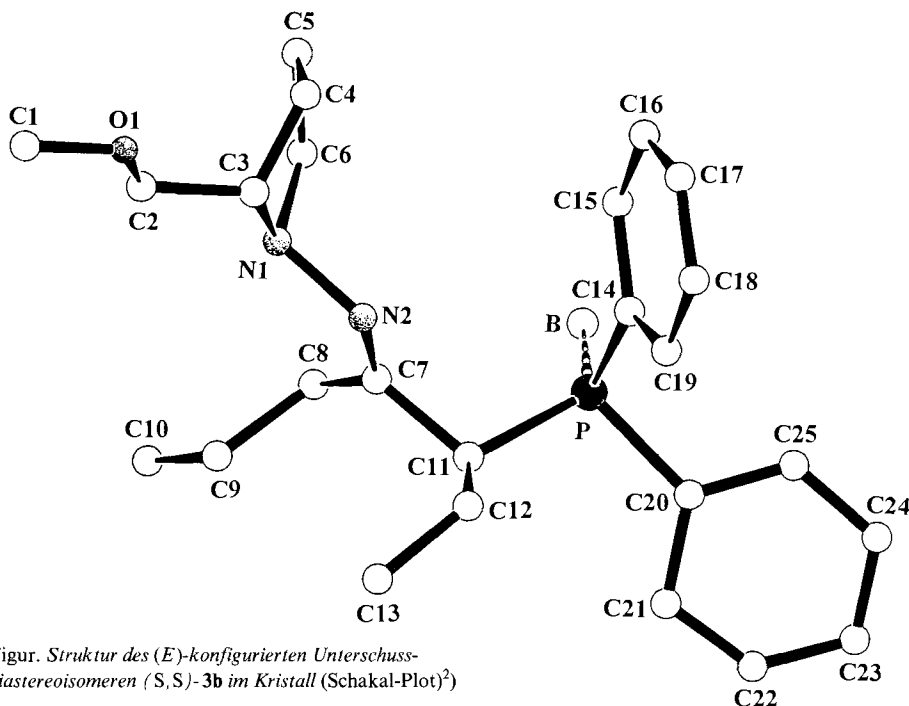
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute [%]	$[\alpha]_D^{25}$ ( <i>c</i> = 1, C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	e.e. [%]
( <i>R</i> )- <b>4a</b>	Et	Me	Ph	84	+71,7	94
( <i>R</i> )- <b>4b</b>	Pr	Et	Ph	78	+78,8	97
( <i>S</i> )- <b>4b</b> <sup>a)</sup>	Pr	Et	Ph	77	–81,4	97
( <i>R</i> )- <b>4c</b>	Bu	Pr	Ph	76	+73,1	97
( <i>R</i> )- <b>4d</b>	Ph	Me	Ph	71	+14,9	91
( <i>R</i> )- <b>4e</b>	Pr	Et	i-Pr	78	+201,5	92

<sup>a)</sup> Als chirales Auxiliar wurde RAMP verwendet.

Die Diastereoisomerenüberschüsse der  $\alpha$ -Phosphinohydrazone **3** wurden <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch bestimmt. Durch <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungsexperimente mit (–)-(*R*)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluoroethanol als chiraalem Cosolvens wurden die Enantiomerenüberschüsse der Zielverbindungen **4** ermittelt. Die racemischen Vergleichsverbindungen wurden jeweils über die *N,N*-Dimethylhydrazone [11] synthetisiert.

Die absolute Konfiguration des neu generierten stereogenen Zentrums wurde durch Röntgen-Strukturanalyse und NMR-Spektroskopie bestimmt. Die Ergebnisse der Röntgen-Strukturanalyse<sup>2)</sup> des (*E*)-konfigurierten Unterschussdiastereoisomeren (*Fig.*) so-

<sup>2)</sup> Das (*Z*)-konfigurierte Hydrazon **3b** wurde unter vollständiger Epimerisierung am neu generierten stereogenen Zentrum thermisch isomerisiert. Nach säulenchromatographischer Trennung wurde ein (*E*)-konfiguriertes Diastereoisomer in kristalliner Form erhalten, während das andere Diastereoisomer als Öl vorlag. Beide Verbindungen wurden ozonolytisch zu den Ketonen **4b** umgesetzt. Durch Vergleich der Drehwerte und der <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungsexperimente mit dem bei der Spaltung des (*Z*)-konfigurierten Hydrazons **3b** erhaltenen Material wurde die kristalline Substanz als Unterschussdiastereoisomer identifiziert. Der ermittelten (*S*)-Konfiguration des Unterschussdiastereoisomeren entspricht die Konfiguration (*R*) im Überschussdiastereoisomeren. Geeignete Einkristalle wurden bei –20° aus Et<sub>2</sub>O/Petrolether 1:5 gewonnen. Monoklin, Raumgruppe *P*2<sub>1</sub>(4), *a* = 11,972(4), *b* = 9,428(2), *c* = 12,019(3) Å,  $\beta$  = 109,85(2)°, *V* = 1275,93 Å<sup>3</sup>, *Z* = 2, *M*<sub>ber</sub> = 424,38,  $\rho_{\text{ber}}$  = 1,105 g·cm<sup>–3</sup>, Gesamtzahl der Elektronen pro Elementarzelle *F*(000) = 460. Enraf-Nonius-CAD4-Vierkreisdiffraktometer, Graphitmonochromator, CuK<sub>α</sub>-Strahlung ( $\lambda$  = 1,54179 Å). Von den 2867 unabhängigen Reflexen sind 2240 beobachtet (*I* > 2σ(*I*)). Strukturlösung mit direkten Methoden (GENSIN/GENTAN XTAL 3.2 [12]). H-Atom-Positionen berechnet, 271 Parameter verfeinert. *R* = 0,107, *R*<sub>w</sub> = 0,076. Restelektronendichte –0,6/+0,7 e·Å<sup>–3</sup>. Weitere Einzelheiten der Röntgen-Strukturanalyse können beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) unter Angabe der Hinterlegungsnummer, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.



Figur. Struktur des (*E*)-konfigurierten Unterschussdiastereoisomeren (*S,S*)-**3b** im Kristall (Schakal-Plot<sup>2</sup>)

wie NOE-Messungen<sup>3</sup>) an beiden (*Z*)-konfigurierten Diastereoisomeren des Hydrazons **3b** stehen im Einklang mit dem postulierten Mechanismus für elektrophile Substitutionen an SAMP/RAMP-Hydrazonen [13].

Das hier beschriebene Verfahren gestattet erstmals die enantioselective Synthese von  $\alpha$ -Phosphinocarbonyl-Verbindungen durch asymmetrische (C–P)-Verknüpfung. Damit existiert ein flexibler Zugang zu hoch enantiomerenangereicherten  $\alpha$ -Phosphinoketonen **4**, die z.B. nach Abspaltung der Boran-Gruppe<sup>4</sup>) als hemilabile P,O-Liganden verwendet werden könnten<sup>5</sup>).

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Leibniz-Preis und Sonderforschungsbereich 380) und vom *Fonds der Chemischen Industrie* gefördert. Wir danken den Firmen *Degussa AG*, *BASF AG*, *Bayer AG* und *Hoechst AG* für Chemikalienspenden.

<sup>3</sup>) Die (*Z*)-konfigurierten Diastereoisomeren des Hydrazons **3b** wurden durch Umsetzung des metallierten Hydrazons **2b** mit  $\text{Ph}_2\text{PCl}$  (d.e. 80%), nachfolgende Komplexierung mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  und chromatographische Trennung gewonnen. Bei beiden Diastereoisomeren beobachtet man einen NOE-Effekt zwischen den  $\text{CH}_2\text{O}$ -Protonen des Auxiliars und den  $\text{BH}_3$ -Protonen, der sich durch eine Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zwischen O- und B-Atom erklären lässt. Im Überschussdiastereoisomer tritt ein NOE-Effekt zwischen dem  $\alpha$ -Proton am erzeugten stereogenen Zentrum und dem zur  $\text{MeOCH}_2$ -Gruppe *cis*-ständigen  $\text{CH}_2\text{N}$ -Proton auf. Das Unterschussdiastereoisomer zeigt einen NOE-Effekt zwischen den Protonen beider Chiralitätszentren. Aus den oben genannten NOE-Effekten lassen sich die Konfiguration (*R*) für das Überschussdiastereoisomer bzw. die Konfiguration (*S*) für das Unterschussdiastereoisomer ableiten.

<sup>4</sup>) Erste Versuche zur Abspaltung der Boran-Gruppe aus dem Keton **4a** mit  $\text{HBF}_4$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  ergaben 2-(Diphenylphosphino)pentan-3-on [**4**] in 81% Ausbeute und 68% e.e.

<sup>5</sup>) Die neuen Verbindungen **3** und **4** zeigten passende spektroskopische Daten (NMR, IR, MS) und korrekte Elementaranalysen. Die  $\text{BH}_3$ -geschützten Chlorophosphine wurden durch NMR-Spektroskopie sowie durch komplette Analytik der Abfangprodukte mit  $\text{NaOMe}$  charakterisiert.

## Experimenteller Teil

*Allgemeine Arbeitsvorschrift.* Zu einer Lsg. von 11 mmol Lithiumdiisopropylamid (LDA), hergestellt aus 1,56 ml (*i*-Pr)<sub>2</sub>NH und 6.9 ml 1,6*N* BuLi in Hexan in 20 ml THF bei 0°, gibt man tropfenweise 10 mmol (*S*)-**2**. In einem zweiten Kolben werden 12 mmol Chlorophosphin in 20 ml THF bei 0° mit 1,2 ml (12 mmol) Boran-Dimethylsulfid-Komplex (10 mmol/ml) versetzt. Nach 4 h werden beide Lsgn. auf –100° gekühlt, und das Elektrophil wird über eine doppelendige Kanüle zum metallierten Hydrazon getropft. Im Laufe 1 h lässt man die Lsg. auf –78° erwärmen und rührt weitere 12 h. Nach Aufarbeitung (ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg./Et<sub>2</sub>O, Trocknen über MgSO<sub>4</sub>) bei 0° werden die (*Z*)-konfigurierten Hydrazone (*S,R*)-**3** durch 'flash'-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/Pentan 1:4) und Einengen bei 0° isoliert.

Eine Lsg. von 1 mmol (*S,R*)-**3** in 130 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird bei –85° unter Rühren ozonolysiert (DC-Kontrolle). Nach Entfernen des überschüssigen Ozons durch Einleiten von Ar, Aufwärmen auf Raumtemperatur und Einengen der Lsg. wird (*R*)-**4** chromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/Pentan 1:6) gereinigt.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Savignac, F. Mathey, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 33, 2829; L. Lombardo, R. J. Taylor, *Synthesis* **1978**, 131; P. Coutrot, M. Snoussi, P. Savignac, *ibid.* **1978**, 133; M. Baboulene, G. Sturtz, *ibid.* **1978**, 456; R. S. Torr, S. Warren, *J. Chem. Soc. Pak.* **1979**, 1, 15; H. J. Altenbach, R. Korff, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5175; E. E. Aboujaode, N. Collignon, P. Savignac, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 264, 9; G. B. Hammond, T. Calogeropoulou, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 36, 4265; P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2374; K. B. Gloer, T. Calogeropoulou, J. A. Jackson, D. F. Wiemer, *ibid.* **1990**, 55, 2842; K. Lee, D. F. Wiemer, *ibid.* **1991**, 56, 5556; D. Y. Kim, K. Lee, D. Y. Oh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2451; Y. J. Koh, D. Y. Oh, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2147.
- [2] W. S. Wadsworth, Jr., in 'Organic Reactions', Ed. W. E. Dauben, Wiley, New York, 1977, Vol. 25.
- [3] K. Issleib, G. Thomas, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 803; M. T. Reetz, F. Eibach, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 242; P. Braunstein, D. Matt, F. Mathey, D. Thavard, *J. Chem. Res. Synop.* **1978**, 232; I. A. Stepanov, A. Y. Platonov, V. N. Chistokletov, *Zh. Obshch. Khim.* **1979**, 49, 2389; D. Matt, N. Sutter-Beydoun, A. El Amiri, J.-P. Brunette, P. Briard, D. Grandjean, *Inorg. Chim. Acta* **1993**, 208, 5.
- [4] Z. S. Novikova, M. V. Proskurnina, L. I. Petrovskaya, I. V. Bogdanova, N. P. Galitskova, I. F. Lutsenko, *Zh. Obshch. Khim.* **1967**, 37, 2080; C. J. Moulton, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 299; H. Brunner, M. E. Dylla, G. A. Hecht, W. Pieronczyk, *Z. Naturforsch., B* **1982**, 37, 404; S. E. Bouaoud, P. Braunstein, D. Grandjean, D. Matt, D. Nobel, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3765; P. Braunstein, T. M. Carneiro, D. Matt, F. Balegronne, D. Grandjean, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 367, 117; M. H. Gahagan, A. Iraqi, D. C. Cuperfino, R. K. Mackie, D. J. Cole-Hamilton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1688; B. Demerseman, B. Guilbert, C. Renouard, M. Gonzales, P. H. Dixneuf, *Organometallics* **1993**, 12, 3906; D. Soulivong, D. Matt, R. Ziessel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1151.
- [5] Z. S. Novikova, M. M. Kabachnik, I. A. Chadnaya, I. F. Lutsenko, *Zh. Obshch. Khim.* **1988**, 58, 1663; G. Hahn, G. Fendesak, H. tom Dieck, GDCh-Hauptversammlung, Hamburg, 1993, Abstract AC 20.
- [6] S. D. Perera, B. L. Shaw, M. Thornton-Pett, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 1183; K. K. Hii, S. D. Perera, B. L. Shaw, M. Thornton-Pett, *ibid.* **1992**, 2361; F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos, *Tetrahedron* **1994**, 50, 12727.
- [7] G. Wilke, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 189; *ibid. Int. Ed.* **1988**, 27, 185; W. Keim, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 251; *ibid. Int. Ed.* **1990**, 29, 235; A. Bader, E. Lindner, *Coord. Chem. Rev.* **1991**, 108, 27; G. J. Britovsek, W. Keim, S. Mecking, D. Sainz, T. Wagner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1632.
- [8] D. Enders, in 'Asymmetric Synthesis', Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Orlando, 1984, Vol. 3, S. 275; D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* **1987**, 65, 173, 183.
- [9] H. Schmidbaur, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 200, 287; P. Pellon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4451; T. Imamoto, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 655.
- [10] H. Schmidbaur, E. Weiss, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 847; *ibid. Int. Ed.* **1979**, 18, 781.
- [11] E. J. Corey, D. Enders, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1; *ibid.* **1976**, 11; *Chem. Ber.* **1978**, 111, 1337.
- [12] 'XTAL3.2 Reference Manual', Ed. S. R. Hall, H. D. Flack und J. M. Stewart, Universitäten von West-Australien, Genf und Maryland, Lamb, Perth, 1992.
- [13] D. Enders, *Chem. Scripta* **1985**, 25, 131; D. Enders, G. Bachstädter, K. A. Kremer, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1580; *ibid. Int. Ed.* **1988**, 27, 1522.