

Das Reagenz • The Reagent

Aluminium-tris(2,6-diphenylphenoxid) (ATPH)

A. Speicher und T. Eicher

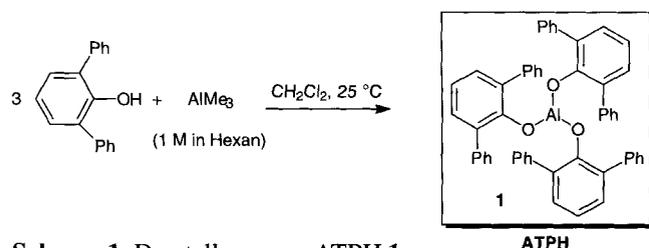
Saarbrücken, Universität des Saarlandes, Fachrichtung Organische Chemie

Eingegangen am 13. Februar 1997

Aluminium tris(2,6-diphenylphenoxide) (ATPH)

Aluminium-tris(2,6-diphenylphenoxid) (ATPH) **1** ist eine Organo-Aluminium-Verbindung, die zusätzlich zu ihrer allgemeinen Lewis-Säure-Aktivität ein spezifisches Potential zur molekularen Erkennung der Carbonylgruppe besitzt [1]. Mit diesem sperrigen "Wirtsmolekül" ist so eine sterisch effiziente Blockierung der Carbonylgruppe und dadurch eine Unterdrückung von 1,2-Additionen möglich.

Die Darstellung von ATPH **1** erfolgt durch Behandlung von 2,6-Diphenylphenol (3 Äquiv.) mit einer 1M Lösung von Trimethylaluminium (Schema 1), Umsetzungen werden *in situ* durchgeführt [2] (Schema 1).

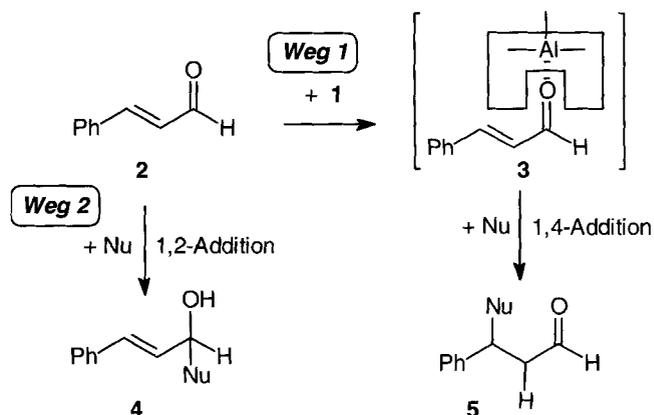
Schema 1 Darstellung von ATPH **1**ATPH als Effektor der 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Die 1,4-Addition von Nucleophilen an Michael-Akzeptoren ist eine vielseitig genutzte organische Synthesetransformation, die jedoch geeigneter Reagenzien und Bedingungen zur Unterdrückung der konkurrierenden 1,2-Addition bedarf [3]. Die Neigung zu 1,2-Addition ist dabei bei den Aldehyden am stärksten ausgeprägt. Für die Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen haben sich "weiche" organometallische Reagenzien wie Cuprate bewährt [4]. Organolithium-Verbindungen konnten wegen ihres "harten" nucleophilen Charakters lange Zeit nicht oder nur eingeschränkt eingesetzt werden [5].

Das von Yamamoto *et al.* entwickelte Aluminium-tris(2,6-diphenylphenoxid) (ATPH) **1** kann nun als effektives Reagenz zur 1,4-Addition von Metallorganyle an α,β -ungesättigte Aldehyde eingesetzt werden. Die Verwendung der ebenfalls

sterisch sperrigen Lewissäuren Methylaluminium-bis(2,6-*tert*-butyl-4-methylphenoxid) (MAD) oder Methylaluminium-bis(2,6-diphenylphenoxid) (MAPH) ergab zuvor für diese Anwendung nur unbefriedigende Ergebnisse [6, 7].

Zur Evaluierung der Wirksamkeit von ATPH wurden Substrate wie *E*-Zimtaldehyd **2** *in situ* mit ATPH in Lösung umgesetzt und die Produktverhältnisse (1,4- versus 1,2-Addition) der Reaktion mit verschiedenen metallorganischen Reagenzien bestimmt [2]. Während ohne ATPH ausschließlich 1,2-Addition eintrat (Weg 2), konnten in Gegenwart von ATPH Selektivitäten von 50:50 bei *n*-BuLi (Bsp. 1) bis >99:<1 bei Grignard-Reagenzien (Bsp. 2, 3) beobachtet werden (Schema 2 und Tab. 1). Dabei erscheint plausibel, daß ATPH den nucleophilen Angriff des Metallorganyls vollständig oder partiell über einen Carbonyl-Lewis-Säure-Komplex **3** unter sterischer Abschirmung der Carbonylgruppe nach einem 1,4-Modus steuert (Weg 1). Interessanterweise können auch Alkylcalcium-, Alkylstrontium- und Alkylbarium-Reagenzien (Bsp. 4) sowie diverse Lithium-Enolate (Bsp. 5) erfolgreich eingesetzt werden. Während entsprechende Cuprat-Reaktionen [8] nicht bekannt oder nur schwer durchführbar sind, gelingt auch die hochselektive 1,4-Addition von Li-Carbenoiden (Bsp. 6)

Schema 2 Carbonyl-Abschirmung bei der 1,4-Addition in Gegenwart von ATPH **1** (Nu = Nucleophil)

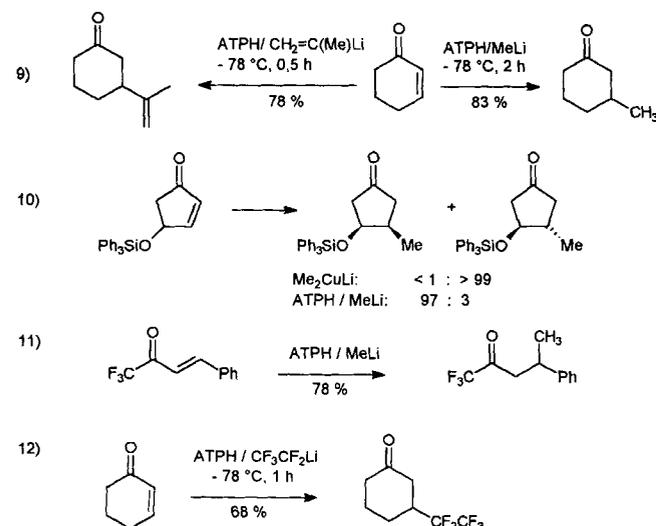
Tab. 1 Beispiele und Selektivitäten der 1,4-Addition an *E*-Zimtaldehyd **2** in Gegenwart von ATPH **1** [2]

Bsp.	Nucleophil	Ausbeute (% isoliert)	Verhältnis 1,4-/1,2-Addukt
1)	<i>n</i> -BuLi	92	50 : 50
2)	<i>n</i> -BuMgCl	99	90 : 10
3)	<i>t</i> -BuMgCl	95	>99 : <1
4)	<i>n</i> -BuBaI	97	97 : 3
5)		86	92 : 8
6)	Cl ₂ CHLi	93	98 : 2
7)	Me ₃ SiC≡CLi	98	92 : 8
8)		68	>99 : <1

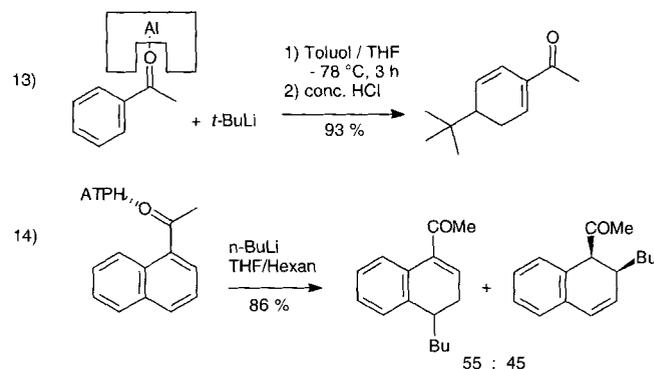
und Lithium-Alkinidin (Bsp. 7). Bemerkenswert ist auch das erste Beispiel einer Mukaiyama-Michael-Addition [9] eines Silyl-Keten-Acetals (Bsp. 8, Schema 2).

Konsequenterweise werden bei der Addition dieser Typen von Nucleophilen (Bsp. 1–8) an α,β -ungesättigte Ketone in Gegenwart von ATPH praktisch ausschließlich die 1,4-Addukte isoliert [10]. Als zusätzliche Beispiele seien die Additionen von Methylolithium und 2-Propenyllithium an 2-Cyclohexanon erwähnt (Bsp. 9). Von Bedeutung ist auch die Tatsache, daß die Reaktion nicht nur regioselektiv, sondern sogar hoch stereoselektiv erfolgen kann und dies mit der zur Cuprat-Methode entgegengesetzten Selektivität (Bsp. 10). Ohne Eliminierung der Trifluoralkylgruppe kann an perfluorierte α,β -ungesättigte Ketone konjugat addiert werden (Bsp. 11). Perfluoralkylgruppen können jedoch auch direkt über die entsprechenden Perfluoralkyllithium-Verbindungen eingeführt werden [11]; auch hier versagt die Cuprat-Methode (Bsp. 12, Schema 3).

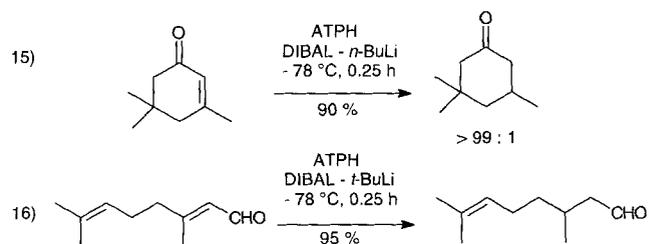
Die Verwendung des ATPH zur effektiven Carbonyl-Komplexierung erlaubte auch erstmalig die regioselektive nucleo-

**Schema 3** Addition von Lithium-Organen an α,β -ungesättigte Ketone

phile 1,6-Addition von Lithium-Organen an einfache aromatische Aldehyde und Ketone [12]. Durch eine Optimierung des Solvens-Systems und der Quenching-Bedingungen können konkurrierende Reaktionen wie die oxidative Rearomatisierung erfolgreich unterdrückt werden (Bsp. 13). Bei der Addition an Methyl- α -naphthylketone beobachtet man je nach Wahl des Nucleophils 1,4- und 1,6-Addition in Konkurrenz (Bsp. 14, Schema 4).

**Schema 4** Konjugate Addition an aromatische Ketone

Auch eine generelle und praktikable Methode zur chemoselektiven Reduktion (1,4 *versus* 1,2) von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen [13] kann mit dem System ATPH und DIBAL – *n*-BuLi als Reduktionsmittel realisiert werden [14]. Sowohl Aldehyde als auch Ketone liefern die korrespondierenden gesättigten Carbonylverbindungen in hohen Ausbeuten (Bsp. 15, 16, Schema 5).

**Schema 5** 1,4-Reduktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen

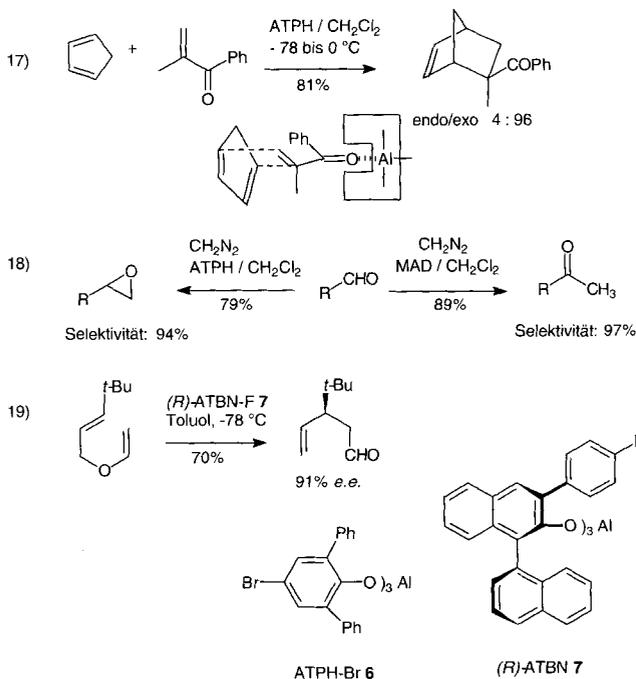
Weitere Anwendungen von ATPH

Bei der Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen als Dienophilen bewirkt die Verwendung von ATPH als Lewis-Säure eine bessere Stabilisierung des *exo*-Übergangszustandes und somit die Bildung des *exo*-Produktes [15] (Bsp. 17).

Die Reaktion von Aldehyden mit Diazomethan in Gegenwart von ATPH liefert in hoher Ausbeute und Selektivität (97%) das durch Insertion gebildete Oxiran, während das oben erwähnte MAD mit Diazoalkanen bevorzugt die Synthese der homologiisierten Aldehyde/Ketone erlaubt [16] (Bsp. 18).

ATPH ist wie das kürzlich vorgestellte Aluminium-tris(4-brom-2,6-diphenylphenoxid) (ATPH-Br) **6** [17] auch ein effektiver Promotor einer stereoselektiven Claisen-Umlagerung. Dies führte zum Design des (*R*)-ATBN-F **7**, eines chiralen

ATPH-Analoga mit Bisnaphthylloxid-Liganden. Mit dieser chiralen Lewis-Säure konnten bisher Enantioselektivitäten von bis zu 91% *e.e.* erzielt werden [18] (Bsp. 19, Schema 6)



Schema 6 Weitere Anwendungen von ATPH 1 und Analoga

Aufgrund des breiten Anwendungsspektrums von Lewis-Säuren erscheint das Potential von ATPH resp. analoger Verbindungen noch nicht erschöpft, dies zeigt z. B. die Verwendung von ATPH als Aktivator zur Inoue-Polymerisation von Alkylmethacrylaten [19].

Typische experimentelle Durchführung

(1) Darstellung der Lösung von ATPH 1 in Dichlormethan/Hexan [10]

Zu 1,10 g (4,50 mmol) 2,6-Diphenylphenol (3 Äquivalente) in Dichlormethan (10 ml) tropft man bei 25 °C 1,50 ml (1,50 mmol) einer 1M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan und rührt die farblose Lösung 30 min. Die anschließenden Umsetzungen werden *in situ* durchgeführt.

(2) 1,4-Addition von Lithium-Phenylacetylid an 2-Cyclohexenon [10]

Die Lösung von ATPH 1 (1,5 Äquivalente) kühlt man auf -78 °C, gibt 96,1 mg (1,00 mmol, 100 µl) 2-Cyclohexenon zur Bildung des Enon/ATPH-Komplexes hinzu und versetzt über eine Kanüle bei -78 °C mit 2,00 mmol Lithium-Phenylacetylid (dargestellt durch Zutropfen von 1,25 ml 1,6 M *n*-BuLi in Hexan zu 2,10 mmol Phenylacetylen in 6 ml THF bei 0 °C, 20 min). Man rührt 1 h bei dieser Temperatur, arbeitet mit verd. HCl auf und extrahiert mehrmals mit Ether. Die verinigten Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das

Produkt 3-(Phenylethynyl)cyclohexanon nach Einengen durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Ether/Hexan 1:5 bis 1:1), Ausbeute 196 mg, 99%.

Allgemein für die Addition von Carbanionen, Enolaten, Ketensilylacetalen sowie Reduktion mit DIBAL-BuLi: 1,5 bis 4 Äquivalente des Nucleophils in Gegenwart von 1,1 bis 1,5 Äquivalenten ATPH

Literatur

- [1] K. Maruoka, S. Saito, H. Yamamoto, *Synlett* **1994**, 439
- [2] K. Maruoka, H. Imoto, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 4131
- [3] P. Perlmutter, *Comprehensive Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford 1992
- [4] G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Eds.), *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford 1982, Vol. 7 und 8
- [5] siehe z. B. R. Locker, D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 569
- [6] K. Maruoka, K. Nonoshita, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 5723
- [7] K. Maruoka, S. Saito, A. B. Conception, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 1183
- [8] Reviews: Y. Yamamoto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 947
- [9] S. Kobayashi, M. Murakami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1995**, 953
- [10] K. Maruoka, I. Shimada, H. Imoto, H. Yamamoto, *Synlett* **1995**, 519
- [11] K. Maruoka, I. Shimada, M. Akakura, H. Yamamoto, *Synlett* **1995**, 847
- [12] K. Maruoka, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 9091
- [13] E. Keinan, N. Greenspoon, *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost (Ed.); Pergamon Press: Oxford 1991; Vol. 8, Chapter 3.5 and references cited therein
- [14] S. Saito, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 2929
- [15] K. Maruoka, H. Ymoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 12115
- [16] K. Maruoka, A. B. Conception, H. Yamamoto, *Synlett* **1994**, 521
- [17] S. Saito, K. Shimada, H. Yamamoto, *Synlett* **1996**, 720
- [18] K. Maruoka, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1994) 1165
- [19] K. Maruoka, M. Akakura, H. Yamamoto, *Synlett* **1995**, 81

Korrespondenzanschrift:

Dr. A. Speicher
 Fachbereich 11 Organische Chemie
 Universität des Saarlandes
 Postfach 15 11 50
 D-66041 Saarbrücken
 e-mail: anspei@rz.uni-sb.de