

[2] Vgl. U. Schöllkopf u. F. Gerhart, *Angew. Chem.* 80, 842 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* 7, 805 (1968).

[3] Vgl. W. Böll, F. Gerhart, A. Nürrenbach u. U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* 82, 482 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* 9, 459 (1970).

[4] P. Böhme, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1971. Zu einer über Oxazoline verlaufenden Synthese von 1-Amino-2-alkanolen siehe U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* 82, 795 (1970), dort S. 804; *Angew. Chem. internat. Edit.* 9, 763 (1970), dort S. 772.

[5] P. S. Smith u. D. R. Baer, *Org. Reactions* 11, 157 (1960).

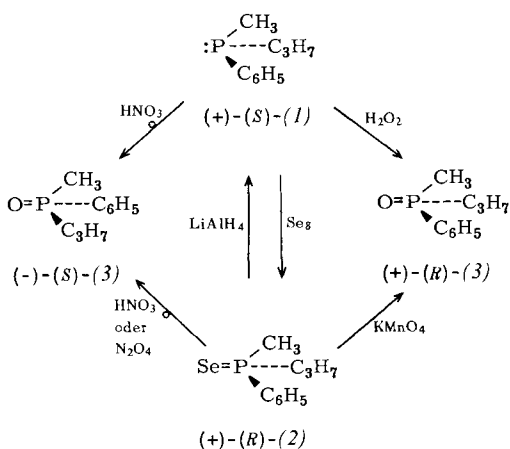
[6] Zur Schwierigkeit der Herstellung von Cyanhydrinen bei z. B. Cycloalkanonen mittlerer Ringgröße vgl. L. Ruzicka, P. L. A. Plattner u. H. Wild, *Helv. Chim. Acta* 28, 613 (1945); V. Prelog u. M. Kobelt, *ibid.* 32, 1187 (1949).

[7] Vgl. *Org. Syntheses* 4, 221 (1963).

Optisch aktive Selenoxo-methyl-phenyl-propyl-phosphorane und ihre Umwandlungen

Von W. Stec, A. Okruszek und Jan Michalski^[*]

Wir fanden, daß die bislang unbekannten^[1] optisch aktiven Selenoxo-trialkyl-(triaryl-)phosphorane leicht durch Addition von Selen an optisch aktive tertiäre Phosphane erhalten werden können. Um die Stereochemie der Anlagerung zu klären, mußten die bekannten absoluten Konfigurationen der Phosphane^[2] und Oxo-phosphorane^[2] mit denen der Selenoxo-phosphorane korreliert werden. Optisch aktive Selenoxophosphorane können auf zwei stereoselektiven Wegen leicht in die Oxo-phosphorane umgewandelt werden sowie stereoselektiv zu den Phosphanen reduziert werden.



Die Behandlung von (+)-(S)-Methyl-phenyl-propyl-phosphoran (1)^[3], $[\alpha]_{578}^{20} = +17.3^\circ$ (Toluol), mit stöchiometrischen Mengen Selen in Benzol gab (+)-(R)-Selenoxo-methyl-phenyl-propyl-phosphoran (2)^[4], $[\alpha]_{578}^{20} = +16.9^\circ$ ^[5], $F_p = 60-75^\circ\text{C}$, während man bei der Addition von Selen an (-)-(R)-(1), $[\alpha]_{578}^{20} = -9.0^\circ$ (Toluol), (-)-(S)-(2) erhielt, $[\alpha]_{578}^{20} = -8.8^\circ$, $F_p = 55-75^\circ\text{C}$. Mehrmalige fraktionierende Kristallisation der Verbindungen (2) aus Cyclohexan erhöhte ihre optische Reinheit. Beide Enantiomere von (2) schmelzen bei $75-76^\circ\text{C}$; ihr Drehwert $[\alpha]_{578}^{20}$ beträgt (+ oder -) 20.2° .

(+)-(R)-(2), $[\alpha]_{578}^{20} = +19.7^\circ$, wird von LiAlH_4 in siedendem Tetrahydrofuran schnell zu (+)-(S)-(1) reduziert, $[\alpha]_{578}^{20} = +17.8^\circ$ (Toluol). Die gleiche Reaktion mit (-)-(S)-(2), $[\alpha]_{578}^{20} = -20.2^\circ$, führt zu (-)-(R)-(1), $[\alpha]_{578}^{20}$

$= -18.65^\circ$ (Toluol). Die Ausbeute betrug bei beiden Reaktionen über 80%. Versuche, die Selenoxo-phosphorane (2) mit anderen Agentien zu reduzieren, gelangen mit Raney-Nickel nur zum Teil^[6] und waren mit $\text{SiHCl}_3/(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ erfolglos.

Die Oxidation der optisch aktiven Selenoxo-phosphorane (2) mit Kaliumpermanganat in Pyridin/Wasser^[7] und mit Salpetersäure^[8] verlief stereochemisch verschieden. (-)-(S)-(2), $[\alpha]_{578}^{20} = -11.3^\circ$, ging mit KMnO_4 in Pyridin/Wasser (2:1 v/v) in (-)-(S)-Oxo-methyl-phenyl-propyl-phosphoran (3) über, $[\alpha]_{578}^{20} = -9.7^\circ$. Von HNO_3 ließ sich (-)-(S)-(2), $[\alpha]_{578}^{20} = -20.2^\circ$, dagegen zu (+)-(R)-(3) oxidieren, $[\alpha]_{578}^{20} = +17.9^\circ$. (+)-(R)-(2), $[\alpha]_{578}^{20} = +20.2^\circ$, ergab mit HNO_3 (-)-(S)-(3), $[\alpha]_{578}^{20} = -17.9^\circ$. Die Oxidation mit N_2O_4 verlief stereochemisch ähnlich wie die Oxidation mit HNO_3 . So konnten wir mit einer 10-proz. N_2O_4 -Lösung in CH_2Cl_2 (+)-(R)-(2), $[\alpha]_{578}^{20} = +20.2^\circ$, zum Oxo-phosphoran (-)-(S)-(3), $[\alpha]_{578}^{20} = -3.2^\circ$, oxidieren, das sich isolieren ließ. (-)-(S)-(2), $[\alpha]_{578}^{20} = -20.2^\circ$, gab (+)-(R)-(2), $[\alpha]_{578}^{20} = +5.6^\circ$. Die beträchtliche Racemisierung ist zweifellos auf die Einwirkung von N_2O_4 auf das entstehende Oxo-phosphoran (3) zurückzuführen^[8].

Da die Stereochemie der Oxidation des Phosphans (1) mit HNO_3 ^[8] und mit H_2O_2 ^[2] gesichert ist, schließen wir aus unseren Experimenten, daß sich Selen an optisch aktive tertiäre Phosphane unter Retention der Konfiguration addiert. Die absolute Konfiguration R wurde demnach dem rechtsdrehenden Selenoxo-phosphoran (2) zugeordnet. Auch die Reduktion des Selenoxo-phosphorans (2) zum Phosphan sowie die Oxidation von (2) mit KMnO_4 in Pyridin/Wasser verläuft nach unserer Ansicht unter Retention, während bei der Oxidation von (2) mit HNO_3 sowie mit N_2O_4 eine Inversion eintritt.

Die entsprechenden Thioxo-phosphorane verhalten sich bei den Umwandlungen stereochemisch sehr ähnlich außer bei der Oxidation mit N_2O_4 . Da man bisher nur wenig über den Mechanismus der Oxidation von Phosphanen sowie Thioxo- und Selenoxo-phosphoranen mit den genannten Oxidationsmitteln weiß, läßt sich diese Beobachtung nur schwierig deuten.

[1] Ein racemisches asymmetrisches Selenoxo-triarylphosphoran mit einer Aminogruppe synthetisierten W. C. Davies u. F. G. Mann, *J. Chem. Soc.* 1944, 274.

[2] L. Horner, *Pure Appl. Chem.* 9, 225 (1964).

[3] Die optisch aktiven Phosphane (1) wurden durch alkalische Hydrolyse der diastereomeren Benzyl-methyl-phenyl-propyl-phosphonium-dibenzoyltartrate (K. F. Kumli, W. E. McEwen u. C. A. Vander Werf, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 248, 3805 (1959)) und anschließende Reduktion der Oxophosphorane (3) mit $\text{SiHCl}_3/(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ dargestellt (L. Horner u. W. D. Balzer, *Tetrahedron Lett.* 1965, 1157).

[4] Beide Selenoxo-phosphorane (2) gaben korrekte Elementaranalysen und NMR-Spektren und waren dünnschichtchromatographisch rein.

[5] Drehwerte in Methanol gemessen, wenn nicht anders angegeben.

[6] Rac. (2) ergab bei der Reduktion mit Raney-Ni (5-facher Überschuß) in siedendem Äthanol in 7 Std. nur 27% (1).

[7] Eine Retention der Konfiguration bei der Oxidation von Methyl-phenyl-propyl-thioxo-phosphoran mit KMnO_4 in Pyridin beschreibt Horner [2].

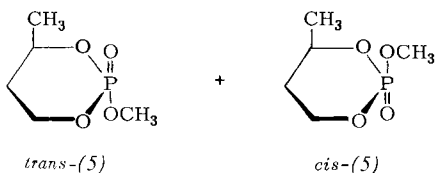
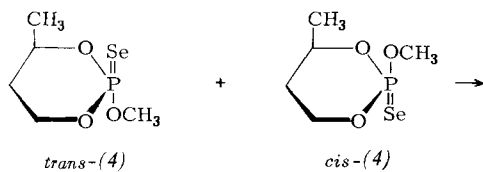
[8] Gleiche Arbeitsweise wie bei der Oxidation der entsprechenden optisch aktiven Thioxo-phosphorane (J. Michalski, A. Okruszek u. W. Stec, *Chem. Commun.* 1970, 1495).

[9] W. Stec, A. Okruszek u. M. Mikolajczyk, *Z. Naturforsch.*, im Druck.

[10] (4) wurde durch Selen-Addition an 2-Methoxy-4-methyl-4H-5,6-dihydro-1,3,2-dioxaphosphorin dargestellt; *cis*-(4): $F_p = 85-87^\circ\text{C}$ /0.2 Torr, NMR (CDCl_3): $\delta(\text{OCH}_3) = 3.8$ ppm, $J_{\text{POCH}} = 14.4$ Hz; *trans*-(4): $F_p = 100-102^\circ\text{C}$ /0.2 Torr, NMR (CDCl_3): $\delta(\text{OCH}_3) = 3.7$ ppm, $J_{\text{POCH}} = 14.4$ Hz. Das Verhältnis der diastereomeren Dioxaphosphorine (4) und (5) ($\pm 5\%$) wurde gasflüssigkeitschromatographisch ermittelt.

[*] Dr. W. Stec, A. Okruszek und Prof. Dr. J. Michalski
Institut für Organische Chemie der Polnischen Akademie der Wissenschaften
Zwirki 36, Łódź 40 (Polen)

Im Gegensatz zur oben beschriebenen Oxidation der acyclischen Selenoxo-phosphorane (2) ist die Oxidation der diastereomeren 2-Methoxy-4-methyl-4*H*-5,6-dihydro-1,3,2-dioxaphosphorin-2-selenide (4) zu den Oxiden (5)^[9] stark stereospezifisch; eine Epimerisierung wurde nicht beobachtet^[10].



<i>trans</i> -(4) (%)	<i>cis</i> -(4) (%)	Reagents	<i>trans</i> -(5) (%)	<i>cis</i> -(5) (%)
83.5	16.5	N ₂ O ₄	79.0	21.0
83.5	16.5	HNO ₃	81.0	19.0
22.0	78.0	N ₂ O ₄	25.0	75.0
22.0	78.0	HNO ₃	25.0	75.0

Eingegangen am 15. März 1971 [Z 411]

Neuartige asymmetrische Cyclisierung zu optisch aktiven Steroid-CD-Teilstücken^[**]

Von Ulrich Eder, Gerhard Sauer und Rudolf Wiechert^[*]

Die Synthese von optisch aktiven 7a-Alkyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-1,5-dionen (4) und 8a-Alkyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydronaphthalin-1,6-dionen (7) – für die Totalsynthese von Steroiden als CD-Baustein wichtige Vorstufen^[1–5] – wird bis jetzt ausgehend von den racemischen Bicyclen (4) bzw. (7) durch mikrobiologische Umwandlung eines der Antipoden^[7] oder durch konventionelle Racemat-Trennung^[2,4] durchgeführt. Beide Verfahren ergeben günstigenfalls 50% der eingesetzten Substanzmenge als Ausbeute.

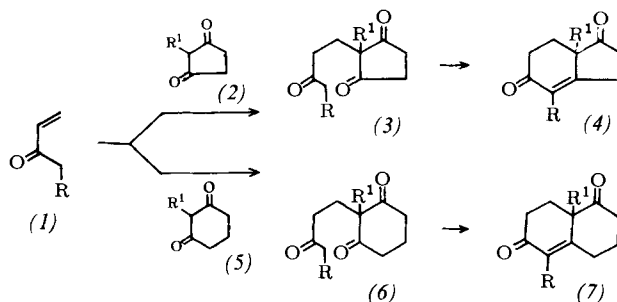
Die Verbindungen (3) und (6) enthalten ein prochirales Zentrum, das sich für ein ökonomisches Herstellungsverfahren der chiralen Bicyclen (4) bzw. (7) ausnutzen lassen sollte.

Bei der Synthese der Verbindungen (3) und (6) durch Michael-Addition der Vinylketone (1) an die cyclischen 1,3-Diketone (2) bzw. (5) ließen sich Ausbeute und Reinheit der Produkte durch Arbeiten in einem wäßrigen Medium ohne basischen Katalysator wesentlich erhöhen.

Als chirale Hilfsreagentien, die eine asymmetrische Cyclisierung bewirken, dienten zunächst optisch aktive primäre und sekundäre Amine, die in Gegenwart von organischen oder wäßrigen anorganischen Säuren ihre Aufgabe recht

[*] Dr. U. Eder, Dr. G. Sauer und Priv.-Doz. Dr. R. Wiechert
Forschungslaboratorien der Schering AG
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

[**] 6. Mitteilung zur Totalsynthese optisch aktiver Steroide. – 5. Mitteilung: H. Heidepriem, C. Rufer, H. Kosmol, G. Schröder u. K. Kieslich, Liebigs Ann. Chem. 712, 155 (1968).



gut erfüllen. Noch günstiger erwies sich die Verwendung von natürlichen Aminosäuren (siehe Tabelle 1).

(*S*)-konfigurierte Amine und Aminosäuren induzieren bei den Bicyclen (4) und (7) (*S*)-Konfiguration. (*R*)-Konfiguration im chiralen Hilfsreagens induziert (*R*)-Konfiguration. Eine starke Abhängigkeit der „chiralen Induktion“ vom Substrat, der Amin-Komponente, dem Lösungsmittel und der Säure wurde festgestellt. Das Molverhältnis von Substrat zur Amin-Verbindung ist dagegen im weiten Bereich (1:0.1 bis 1:2) variabel und wirkt sich hauptsächlich auf die Reaktionszeit aus^[6].

Arbeitsvorschrift:

Die Lösung von 10 g 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)cyclopentan-1,3-dion (3a) in 150 ml Acetonitril wurde mit 3 g L-Prolin

Tabelle 1. Synthetisierte Verbindungen.

Substrat	Amin-Komp.	Rkt.-Bed.	Ausbeute (%)		[α] _D ^{RT} (°)
			chem.	opt.	
(3a)	1-α-Phen-äthylamin	CH ₃ COOH, 2 h, 100°C	81 (4a)	45	+163 [2, 7]
(3a)	L-Prolin	CH ₃ CH, 1 N HClO ₄ , 22 h, 80°C	86.6 (4a)	84	+304 [2, 7]
(3a)	D-Prolin	CH ₃ CN, 1 N HClO ₄ , 20 h, 80°C	75 (4a)	67	–242 [2]
(3b)	L-Prolin	DMF, 1 N HCl, 7 h, 100°C	76 (4b)		+210
(3c)	L-Alanin	CH ₃ CN, 1 N HClO ₄ , 70 h, 80°C	69 (4c)		+202
(3d)	L-Phenyl-alanin	CH ₃ CN, 1 N HClO ₄ , 43 h, 80°C	60 (4d)		+181
(3e)	L-Phenyl-alanin	CH ₃ COOH, 4 h, 120°C	55 (4e)	64	+154 [8]
(6a)	L-Prolin	CH ₃ CN, 1 N HClO ₄ , 25 h, 80°C	83 (7a)	71	+72 [7]
(6b)	L-Prolin	CH ₃ COOH, 3 h, 100°C	61 (7b)		+12

[1] C. B. C. Boyce u. J. S. Whitehurst, J. Chem. Soc. 1959, 2022.

[2] Z. G. Hajos, D. R. Parrish u. E. P. Oliveto, Tetrahedron 24, 2039 (1968).

[3] G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall u. H. Smith, J. Chem. Soc. 1963, 5072.

[4] L. Velluz, G. Nominé, G. Amiard, V. Torelli u. J. Cerede, C. R. Acad. Sci. Paris 257, 3086 (1963).

[5] O. I. Fedorova, G. S. Grinenko u. V. I. Maksimov, Zh. Obshch. Khim. 40, 690 (1970).

[6] Nach Abschluß dieser Arbeiten erfuhren wir, daß auch eine Forschungsgruppe der Hoffmann La Roche Inc., Nutley, ein Verfahren zur Synthese der optisch aktiven Bicyclen entwickelt hat.

[7] W. Acklin, V. Prelog u. A. P. Pietro, Helv. Chim. Acta 41, 1416 (1958).

[8] US-Pat. 3413 314 (1968), Roussel-Uclaf.