

Selektive Reaktionen mit Organoaluminium-Verbindungen

Von Hisashi Yamamoto und Hitosi Nozaki^[*]

In diesem Aufsatz wird anhand von Beispielen ein Überblick über die Entwicklung selektiver Reaktionen mit Organoaluminium-Verbindungen gegeben. 1. Die Isomerisierung von substituierten Oxiranen zu Allylalkoholen läßt sich mit dem neuen Reagens Diethylaluminium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (DATMP) sowohl stereo- als auch regioselektiv durchführen; diese Reaktion eröffnet einen neuen Weg zur regiospezifischen Umwandlung von Allylalkoholen in 1,3-Diene. 2. Organoaluminium-Verbindungen ermöglichen eine neuartige nichtenzymatische Heterolyse von allylischen Phosphorsäureestern der Terpenoide, die zu einer neuen, selektiven Synthese cyclischer Terpene ausgebaut wurde. 3. Die reduktive Kondensation von α -Halogenketonen mit Carbonylverbindungen in Gegenwart von Diethylaluminiumchlorid und Zink ergibt in guter Ausbeute β -Hydroxycarbonylverbindungen; die unerwünschte Selbstkondensation unterbleibt.

1. Einleitung

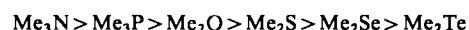
Die Suche nach allgemein anwendbaren Methoden für die selektive oder spezifische Umwandlung funktioneller Gruppen bleibt trotz jahrelanger Bemühungen eine Hauptaufgabe der synthetischen organischen Chemie. Während der letzten zehn oder zwanzig Jahre hat sich die Bedeutung der Organometall-Verbindungen auf diesem Gebiet immer stärker gezeigt. Besonders bemerkenswert ist die Anerkennung, die Organosilicium- und Organoaluminium-Verbindungen^[1] sowie organische Verbindungen anderer Nicht-Übergangsmetalle als allgemeine und vielseitige Reagentien schon bald nach ihrer Einführung fanden. Der Wert dieser Reagentien beruht vor allem auf ihrer Fähigkeit, 1. einzigartige und auf anderen Wegen unerreichbare Umwandlungen unter milden Bedingungen zu ermöglichen, 2. sich vielfältig modifizieren zu lassen und 3. das Produkt in selektiver oder spezifischer Art zu liefern.

Organoaluminium-Verbindungen sind trotz ihres festen Platzes in der olefin-orientierten Petrochemie erst vor verhältnismäßig kurzer Zeit für selektive organische Synthesen eingesetzt worden. Die charakteristischen Eigenschaften dieser Reagentien sind vor allem von der hohen Lewis-Acidität der Monomere abzuleiten, die direkt mit der Tendenz des Aluminiumatoms zum Auffüllen der Oktettlücke zusammenhängt. Die Bindung von Aluminium an elektronegative Partner wie Sauerstoff oder die Halogene ist dementsprechend fest: Die Energie der Al—O-Bindung wird auf 138 kcal/mol geschätzt^[2]. In der Tat reagieren fast alle Alkylaluminium-Verbindungen heftig mit Sauerstoff oder Luft. Trialkylaluminium-Verbindungen und Dialkylaluminiumhalogenide sind besonders reaktiv und häufig selbstentzündlich^[3]. Auf der hohen Lewis-Acidität der Organoaluminium-Verbindungen beruht auch ihre große Tendenz zur Bildung von 1:1-Komplexen selbst mit neutralen Basen wie Ethern. Diese Eigenschaften („Oxygenophilie“) sind für den Entwurf selektiver synthetischer Reaktionen von großem Wert. Die Koordination eines Moleküls verändert dessen Reaktivität; die koordinierte Gruppe kann je nach dem Reaktionstyp aktiviert oder deaktiviert werden. Überdies kann bei der Koordination eines organischen Moleküls eine zusätz-

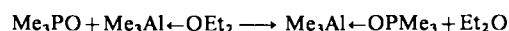
liche Bindung zum Reagens geknüpft werden, die die gewünschte Reaktion begünstigt. Im folgenden gehen wir auf unsere Untersuchungen zur Entwicklung selektiver Reaktionen ein, bei denen von diesen Vorzügen der Organoaluminium-Verbindungen Gebrauch gemacht wird.

2. Ringöffnung von Oxiranen und Oxetanen

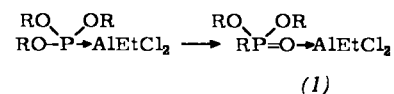
Organoaluminium-Verbindungen sind starke Lewis-Säuren, die mit neutralen Donormolekülen stabile Komplexe bilden. Sofern die Basen keine aciden Wasserstoffatome enthalten, können die Komplexe in den meisten Fällen destilliert werden. Die Beständigkeit der 1:1-Komplexe mit Trialkylaluminium nimmt in folgender Reihe ab^[4]:



Schwächere Donoren können durch stärkere verdrängt werden, beispielsweise^[5]:



In einigen Komplexen lagert sich die koordinierte Lewis-Säure unter relativ milden Bedingungen um. So sind Komplexe aus Ethylaluminiumdichlorid und Trimethyl- oder Triethylphosphit thermisch instabil und gehen in die entsprechenden Phosphonat-Komplexe (1) über^[6].



Die Komplexbildung mit schwach basischen Ethern ist reversibel. Komplexe mit stärker basischen Ethern werden beim Erhitzen häufig eher zersetzt als in die Ausgangsstoffe zerlegt. Oxiran-Derivate werden von vielen Organoaluminium-Verbindungen je nach den Bedingungen und den Substituenten nicht nur gespalten, sondern auch alkyliert, reduziert oder umgelagert^[1].

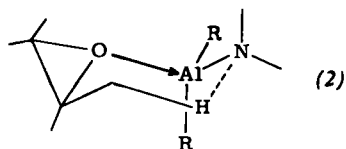
Die Umsetzung von Oxiranen mit starken Basen ist eine bekannte Methode zur Synthese von Allylalkoholen. Bei der von Cope^[7] entdeckten und von Crandall^[8] und Rickborn^[9] weiterentwickelten Methode wird die Isomerisierung durch Lithiumdiethylamid bewirkt. Leider erfordert die Reaktion

[*] Prof. Dr. H. Yamamoto
Department of Chemistry, University of Hawaii
Honolulu, HI 96822 (USA)
Prof. Dr. H. Nozaki
Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering,
Kyoto University
Yoshida, Kyoto 606 (Japan)

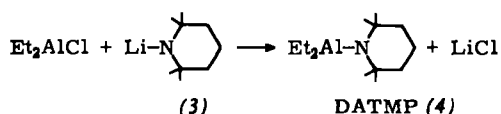
unerwünscht hohe Temperaturen und ist recht wenig selektiv in dem Sinn, daß das Proton gewöhnlich aus einer Methylgruppe am Ring abgespalten wird. Dementsprechend befindet sich die Doppelbindung des resultierenden Allylkohols nur selten in der Hauptkette.

Da der Oxiranring schnell von den Organoaluminium-Verbindungen geöffnet wird und diese sich vielfältig modifizieren lassen, war es von besonderem Interesse, neue Aluminium-Reagentien zu suchen, die sich für die beschriebene Umsetzung eignen. Bei erhöhter Temperatur wird eine Vielzahl von Oxiranen durch Diisobutylaluminiumhydrid oder Triisobutylaluminium^[10] isomerisiert; dabei entstehen jedoch recht ähnliche Produkte wie bei der Reaktion mit Lithiumdiethylamid in siedendem Benzol. Eine „reine“ konzertierte *syn*-Eliminierung wäre für diese Umlagerung sehr wünschenswert, denn dann verlief sie mit guter Ausbeute und unter so milden Bedingungen, daß sie auch auf komplizierte multifunktionelle Substrate angewendet werden könnte. Unsere Methode basiert auf der Überlegung, den Oxiranring und das abzuspaltende Proton gleichzeitig zu aktivieren.

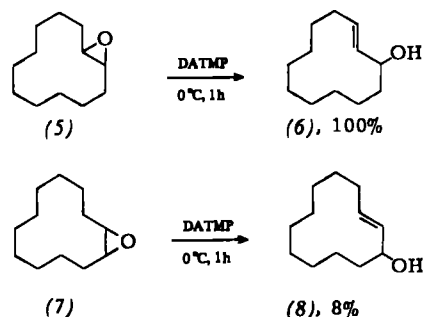
Diese Idee sei am Beispiel der Aktivierung eines Oxirans mit Dialkylaluminiumamid illustriert [vgl. (2)]. Der Protonenübergang vom Substrat zum Amid ist hier offenbar stärker begünstigt als bei anderen klassischen Reagentien, und die elektrostatischen Kräfte sollten für eine leichtere Umlagerung zum Allylkohol sorgen.



Ob sich diese Umlagerung realisieren läßt, hängt in hohem Maße von den Substituenten des Amid-Stickstoffatoms ab, da die Bildungsenthalpie von 1 : 1-Komplexen aus Aluminium-amiden und Ethern sehr stark von der Raumerfüllung dieser Substituenten beeinflusst wird^[11]. Ein neues Organoaluminium-Reagens, Diethylaluminium-2,2,6,6-tetramethylpiperid (DATMP) (4), das leicht aus Diethylaluminiumchlorid und dem Lithiumamid (3) bereitet werden kann, hat sich als Reagens der Wahl erwiesen^[12].



So wird (*E*)-Cyclododecenoxid (5) von DATMP in Benzol bereits in 1 h bei 0°C quantitativ in (*E*)-2-Cyclododecen-1-ol (6) überführt. Im Gegensatz dazu liefert das (*Z*)-Isomer (7) unter den gleichen Bedingungen nur 8% des Alkohols (8).



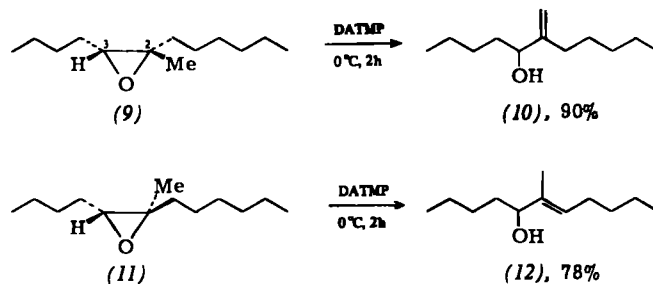
Aus Mischungen von Cyclopentenoxid, Cyclohexenoxid oder Cycloheptenoxid mit DATMP, die auf 0°C gehalten wurden, ließen sich lediglich die unveränderten Oxirane zurückgewinnen. Demnach reagiert DATMP praktisch nicht mit *cis*-2,3-disubstituierten Oxiranen.

Gegenüber 2,2,3-trisubstituierten Oxiranen wie (9) und (11) ist DATMP sehr reaktionsfähig^[12]. Aus den Beobachtungen lassen sich folgende Selektivitätsregeln ableiten:

Regel 1: Es entsteht ein sekundärer Allylkohol als einziges Produkt.

Regel 2: Das erforderliche Proton stammt von der Alkylgruppe an C-2, die sich in *cis*-Stellung zum Wasserstoffatom an C-3 befindet.

Regel 3: Die entstehende Doppelbindung bevorzugt die (*E*)-Konfiguration.



Die beobachtete Selektivität könnte mit einem cyclischen *syn*-Eliminierungsmechanismus in Einklang stehen, bei dem die Ringöffnung große stereoelektronische Anforderungen stellt. Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, wird die Annäherung der Organoaluminium-Verbindung von der dem Wasserstoffatom gegenüberliegenden Seite durch die Alkylgruppen R² und R³ stark behindert. Daraus kann man schließen, daß die Organoaluminium-Verbindung sich auf der Seite des Wasserstoffatoms an C-3 an das Oxiran anlagert („sterische Reaktionslenkung“, „steric approach control“). Die bevorzugte Eli-

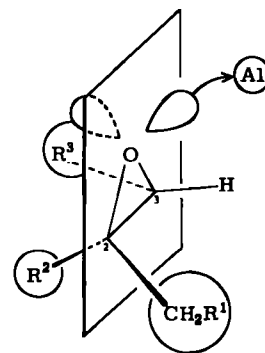


Abb. 1. Vorstellungen über die Anlagerung einer Organoaluminium-Verbindung an ein Oxiran (Selektivitätsregeln 1 und 2).

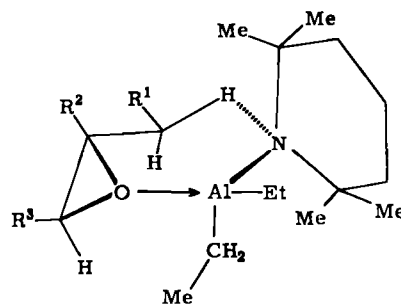
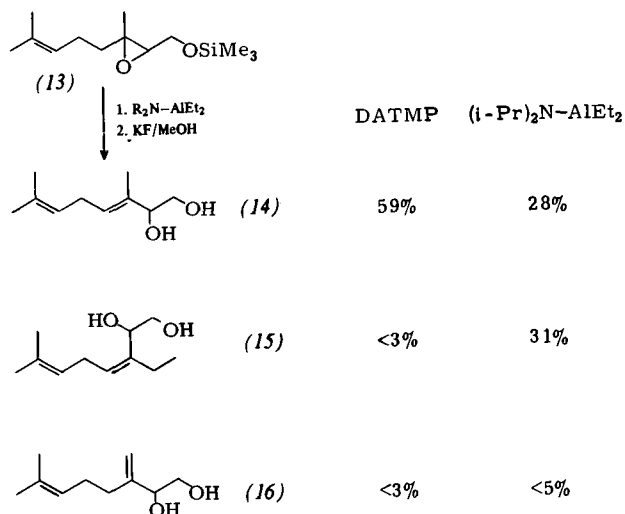


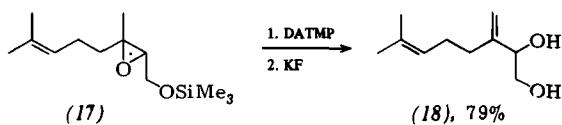
Abb. 2. Vorstellungen über die bevorzugte Konformation eines intermediären DATMP-Oxiran-Komplexes (Selektivitätsregel 3).

minierungsrichtung läßt sich durch die bevorzugte Abstraktion desjenigen Wasserstoffatoms erklären, das im cyclischen Übergangszustand eine größere Orbitalüberlappung ermöglicht. Abbildung 2 zeigt den DATMP-Oxiran-Komplex in der offenbar günstigsten Konformation. Diese Konformation wird durch die angedeuteten nichtbindenden Wechselwirkungen erzwingen.

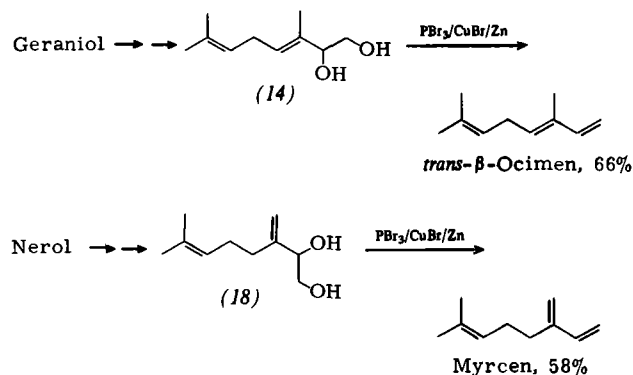
Zahlreiche experimentelle Befunde sind mit den Folgerungen, die auf den eben besprochenen Spekulationen basieren, in Einklang. Ein interessantes Beispiel ist die Reaktion des Trimethylsiloxymethyl-substituierten Oxirans (13)^[13], das aus Geraniol erhalten wurde. Die Ausbeuten der Diole (14), (15) und (16) zeigen, daß die Selektivitätsregeln 1 und 2 (Abb. 1) von DATMP und $(i\text{-Pr})_2\text{N}-\text{AlEt}_2$ erfüllt werden,



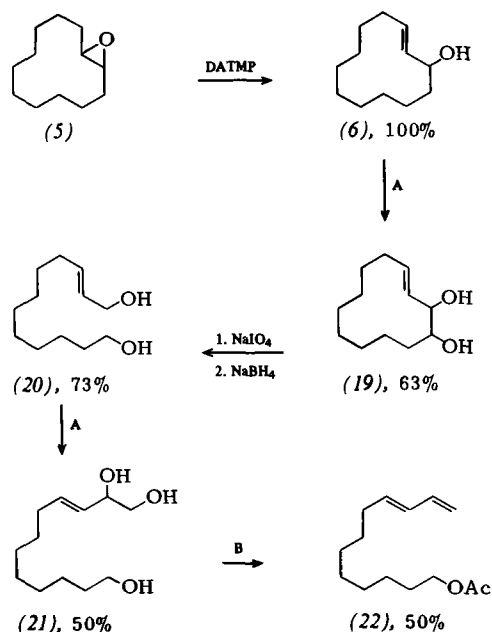
die Selektivitätsregel 3 (Abb. 2) dagegen nur von DATMP. Im Gegensatz zu (13) liefert das aus Nerol erhaltene isomere Oxiran (17) mit DATMP/KF nur das Diol (18) mit der Doppelbindung in der Seitenkette^[13].



Im Prinzip sollten sich durch Abspaltung beider Hydroxygruppen aus den 3-En-1,2-diolen natürlich vorkommende Monoterpene mit drei Doppelbindungen – Ocimen aus (14) und Myrcen aus (18) – darstellen lassen. Die Umsetzung mit DMF-Acetal und Acetanhydrid und andere gängige Reaktio-



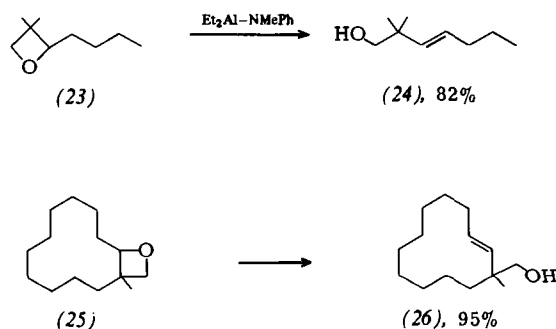
nen verliefen jedoch nicht glatt; Erfolg brachte eine neue Eintopfreaktion, die aus der Bromierung mit PBr_3/CuBr in Ether und der Debromierung durch anschließende Zugabe von Zinkpulver bestand^[13]. Durch dreimalige Anwendung dieser Reaktionssequenz gelang die Synthese des Esters (22) aus Cyclododecenoxid (5); er ist das Sexualpheromon des Schadinsekts *Diparopsis castanea* Hmps.



A: 1. $t\text{-BuOOH}/\text{VO}(\text{acac})_2$; 2. Me_3SiCl ; 3. DATMP; 4. KF

B: 1. $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$; 2. Ac_2O ; 3. H^+ ; 4. $\text{PBr}_3/\text{CuBr}/\text{Zn}$

Möglicherweise ist die Bildungsenthalpie für 1:1-Komplexe aus Organoaluminium-Verbindungen und Oxiranen größer als für entsprechende Komplexe mit Tetrahydrofuran und anderen cyclischen Ethern. Der Erfolg der Oxiran-Ringöffnung mit DATMP kann auf diese starke Aluminium-Ether-Koordination zurückgeführt werden. In Erweiterung der Oxiran-Untersuchungen befaßten wir uns mit den viergliedrigen Oxetanen, von deren analoger Ringöffnung wir einen nützlichen stereochemischen Zugang zu Homoallylalkoholen erwarteten. Diese Erwartung hat sich erfüllt, wie die Reaktion von 2-Butyl-3,3-dimethyloxetan (23) mit Diethylaluminium-methylanilid in siedendem Benzol zeigt – trotz der höheren Temperatur und längeren Reaktionszeit entsteht der (*E*)-Homoallylalkohol (24) in hoher Ausbeute und >99 % Reinheit. Ebenso rein ist der cyclische Homoallylalkohol (26)^[14].



Die hohe Stereoselektivität (>99 %) bei der Synthese der Homoallylalkohole aus Oxetanen kann wie bei der Ringöff-

nung der Oxirane zu Allylalkoholen rationalisiert werden. So sollte bei der Umsetzung des Oxetans (23) das Verhältnis der Konformationsenergie der beiden Formen A und B das Produktverhältnis bestimmen (Abb. 3). Das Konformer A, das zum (*E*)-Isomer (24) führt, scheint in jeder Hinsicht bevorzugt zu sein; in Struktur B treten starke nichtbindende Wechselwirkungen zwischen der *n*-Propylgruppe und einem der Methylsubstituenten am Oxetanring auf, die die Bildung des (*Z*)-Isomers von (24) verhindern.

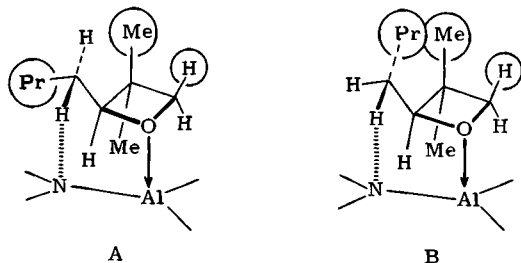
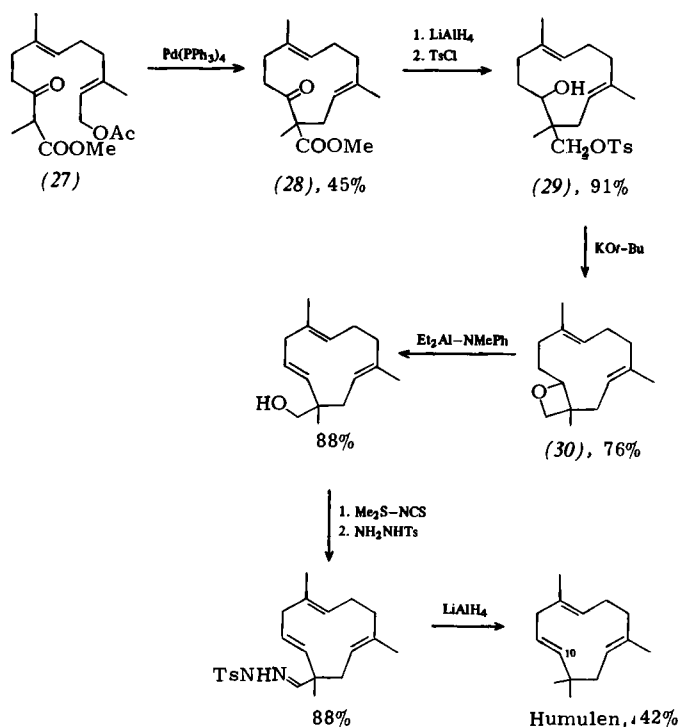


Abb. 3. Zwei Konformere des Komplexes aus dem Oxetan (23) und Diethylaluminium-methylanilid: A ist gegenüber B stark bevorzugt.

Nachdem uns diese Methoden zur Verfügung standen, konnten wir Humulen, ein wichtiges Sesquiterpen mit mittelgroßem Ring, praktisch stereoselektiv synthetisieren^[14]. Es sei angemerkt, daß die Protonierung an C-10 zu einer ziemlich komplizierten Umlagerung führen kann, bei der das gesamte Ringsystem zerstört wird.

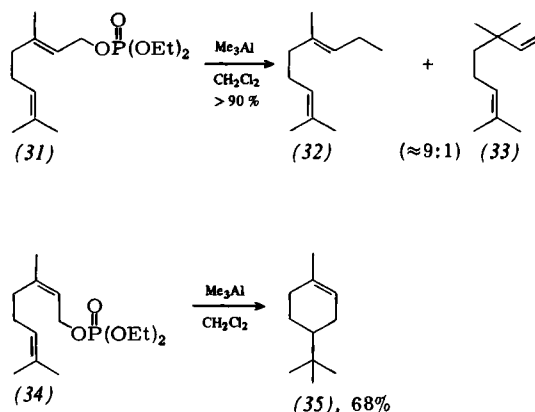


3. Heterolyse von Allylphosphaten

Da die Bildung eines 1:1-Komplexes offenbar ein unerläßlicher Schritt vor der Umlagerung der Oxirane oder Oxetane ist, haben wir versucht, die Untersuchung auf andere Systeme auszudehnen, die ebenfalls eine große Tendenz zur Koordination an Organoaluminium-Verbindungen haben. Unter diesen Systemen sind Allylphosphate aus folgenden Gründen von besonderem Interesse:

1. Trialkylaluminium-Phosphanoxid-Addukte haben außerordentlich hohe Bildungsenthalpien (26–32 kcal/mol)^[15], vermutlich wegen der starken Polarität der Phosphor-Sauerstoff-Bindung.

2. Die Bedeutung von Phosphorsäureestern in biologischen Systemen ist offenkundig^[16].



Die Reaktion von Diethyl(geranyl)phosphat (31) mit Trimethylaluminium in Dichlormethan unter Argon führt stereospezifisch in über 90% Ausbeute zu den isomeren Dienen (32) und (33)^[17]. Geht man dagegen von Diethyl(neryl)phosphat (34) aus, bildet sich neben Limonen und Terpinolen als Hauptprodukt das Cyclohexen-Derivat (35).

Diese Beobachtungen legen nahe, daß entweder intermediär auftretende Allyl-Kationen bei solchen Umlagerungen ihre sterische Integrität strengstens bewahren oder daß der gesamte Prozeß nach einem reinen konzertierten Mechanismus abläuft.

Im Hinblick auf die milde und stereospezifische Heterolyse von Allylphosphaten durch Trialkylaluminium-Verbindungen wurde das Verhalten von Reagentien des Typs R_2AlX ($X = SR, NHR, OR$) systematisch untersucht^[17]. Die Behandlung von Geranyl- oder Nerylphosphaten in Hexan mit diesen Organoaluminium-Verbindungen führt zur regio- und stereospezifischen Bildung von Substitutionsprodukten. In Tabelle 1 sind Beispiele für die Synthese von Sulfiden, Aminen und

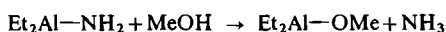
Tabelle 1. Reaktion von Diethyl(geranyl)- (31) und Diethyl(neryl)phosphat (34) mit 4 Äquivalenten Me_2AlX in Hexan. Angegeben ist die isolierte Ausbeute.

$$RMeC=CHCH_2-OP(O)(OEt)_2 \xrightarrow{Me_2AlX} RMeC=CHCH_2-X$$

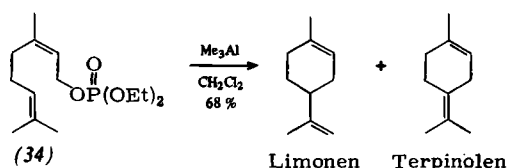
(31), (34)

Substrat $RMeC=CHCH_2=$	Reaktionsbedingungen t [h]/T [°C]	X	Ausb. [%]
Geranyl	0.5/0	<i>S</i> -tert-Bu	97
Neryl	0.5/0	<i>S</i> -tert-Bu	92
Neryl	0.5/0	SPh	83
Geranyl	0.5/0; 12/20	NHPh	74
Neryl	0.5/0; 12/20	NHPh	82
Geranyl	0.3/0; 1.5/20	OPh	85
Neryl	1/0; 1/20	OPh	77

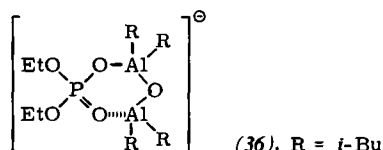
Ethern auf diesem Weg zusammengestellt. Es ist bemerkenswert, daß die beiden Phosphorsäureester die Organoaluminiumamide, -alkoholate und -sulfide vorzugsweise an der $Al-N$ -, $Al-O$ - bzw. $Al-S$ -Bindung angreifen und die $C-Al$ -Bindung intakt lassen. Ein ähnlicher Effekt wurde bei der protonolytischen Spaltung der $Al-N$ -Bindung beobachtet^[18]:



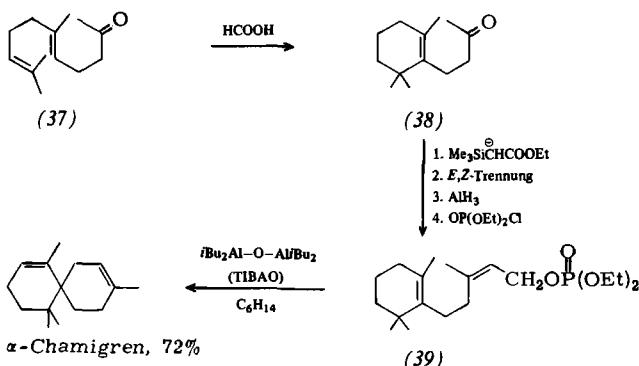
Nachdem das Problem der selektiven Heterolyse der Allylphosphate gelöst war, befaßten wir uns mit biomimetischen Prozessen zur Umwandlung acyclischer Terpen-Derivate in cyclische Verbindungen. Es zeigte sich bald, daß Aluminium-Verbindungen nützliche Reagentien für solche durch Allyl-Kationen geförderte Cyclisierungen sind. Das Konzept wurde zuerst an einem einfachen acyclischen Monoterpen, Diethyl(neryl)phosphat (34), geprüft. In Gegenwart von Organoaluminium-Verbindungen des Typs R_2AlX ($X = NHR$ oder OR) fand in Dichlormethan leicht der Ringschluß zu Limonen und Terpinolen statt^[17].



Der starke Einfluß des Lösungsmittels (vgl. mit Tabelle 1) hängt teilweise mit der Art des Ionenpaars im Schlüsselschritt der Reaktion zusammen. In unpolaren Lösungsmitteln könnte ein inneres Ionenpaar beteiligt sein; die Möglichkeit eines konzertierten Prozesses ist allerdings noch nicht ausgeschlossen worden. In stärker polaren Lösungsmitteln könnte das Ionenpaar jedoch weiter getrennt sein, so daß die kationische Cyclisierung recht leicht zustande käme. So wurde in der Tat über eine gewisse Solvation von Trialkylaluminium durch Dichlormethan berichtet^[19].



Möglicherweise können wesentlich beständigere Gegenionen eine wichtige Rolle bei dieser Art von Reaktion spielen. Um die Cyclisierung selektiv zu gestalten, prüften wir das Verhalten von Tetraisobutyldialuminoxan (TIBAO), das sich leicht durch Einwirkung von 0.5 Äquivalenten Wasser auf Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und anschließendes Einengen im Vakuum gewinnen läßt. Es wird angenommen, daß TIBAO mit dem Phosphatrest den stabilen anionischen Chelatkomplex (36) bildet, der einen gewellten sechsgliedrigen Ring enthält. Aus Nerylester (34) in Dichlormethan bildet überschüssiges TIBAO mit guter Ausbeute Limonen und Terpinolen (1 h bei 0°C und 3 h bei 20°C)^[17]. Die Cyclisierung mit TIBAO wird nicht nennenswert vom Lösungsmittel beeinflusst; in Hexan oder Tetrahydrofuran betragen die Aus-



beuten 54 bzw. 80 %^[17]. Mit diesem wirkungsvollen Cyclisierungsreagens gelang eine einfache Totalsynthese von α -Chamigren^[17].

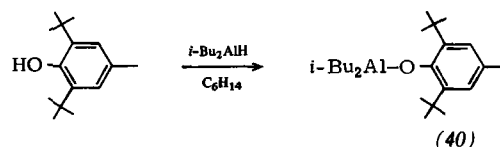
Bis hierher haben wir die Produkt-Selektivität bei der Cyclisierung der Diene vernachlässigt. Die Behandlung des Nerylesters (34) mit TIBAO in verschiedenen Lösungsmitteln ergibt in der Tat Limonen und Terpinolen, die nicht durch acyclische Kohlenwasserstoffe verunreinigt sind, deren Verhältnis jedoch stark vom Lösungsmittel abhängt. In Tetrahydrofuran beträgt es nur 63 : 37 (Tabelle 2)^[17]. In weniger polaren Medien sind

Tabelle 2. Relative Ausbeute an Limonen und Terpinolen bei der Umsetzung von Diethyl(neryl)phosphat (34) mit verschiedenen Organoaluminium-Verbindungen in verschiedenen Lösungsmitteln.

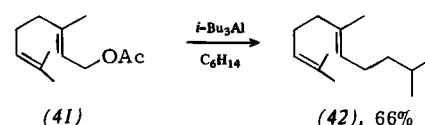
Reagens	Lösungsmittel	Limonen : Terpinolen
TIBAO [a]	Hexan	89 : 11
TIBAO [a]	CH_2Cl_2	88 : 12
$Me_2Al\text{-}OPh$	CH_2Cl_2	86 : 14
$(Me_2Al)_2NPh$	CH_2Cl_2	80 : 20
$Me_2Al\text{-}NHPH$	CH_2Cl_2	79 : 21
TIBAO [a]	THF	63 : 37

[a] Tetraisobutyldialuminoxan.

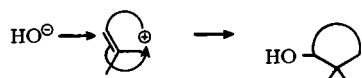
mäßige Selektivitäten erreicht worden; dies muß teilweise auf einem Synchronprozeß beruhen, wie er in unpolaren Lösungsmitteln abläuft. Terpinolen muß durch eine Reaktionsfolge entstanden sein, bei der wie in polaren Lösungsmitteln diskrete Carbokationen (Terpinyl-Kationen) entstehen. Leider führt die Behandlung von Allylphosphaten in Hexan mit Aluminiumalkoholaten oder -amiden gewöhnlich eher zur Bildung von substituierten Produkten (vgl. Tabelle 1) als zur Bildung cyclischer Diene. Daher wandten wir uns Organoaluminium-Verbindungen mit großen organischen Gruppen zu, mit denen sich solche Substitutionsreaktionen vermeiden lassen sollten. Als bestes Reagens erwies sich Diisobutylaluminium-2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenolat (40)^[20]. Die großen Alkylgruppen in *o*-Stellung scheinen sehr günstig zu sein, weil sie den Angriff „von vorn“ stark erschweren. Bei der Umsetzung des Nerylesters (34) mit dieser voluminösen Aluminium-Verbindung (40) in Hexan bei -78° entstand fast ausschließlich Limonen. Die gaschromatographische Untersuchung (GLPC) des Rohprodukts ergab 99 % Limonen und 1 % Terpinolen^[20]. Dies ist ein außergewöhnlicher Fall einer Reaktionskontrolle durch eine lenkende Gruppe im Reagens.



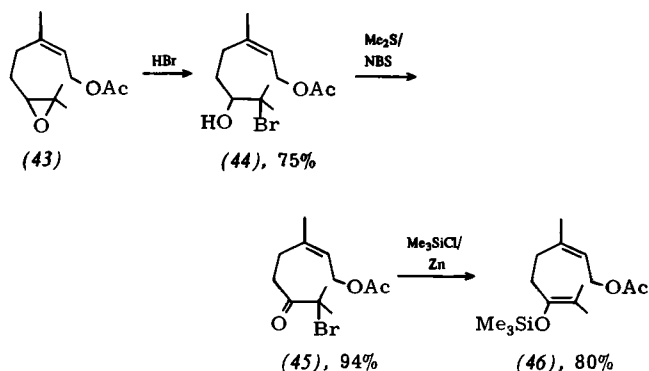
Da Organoaluminium-Verbindungen recht stabile 1:1-Komplexe mit Estern bilden^[21], wurden die Reaktionen von Allylestern der Essigsäure, Ameisensäure und Kohlensäure im Detail geprüft. Soweit sich bisher sagen läßt, sind die Umsetzungen dieser Derivate, z. B. (41), eine wertvolle Ergänzung zu den Reaktionen von Allylphosphaten. Der Kohlenwasserstoff (42) entsteht in 97 % Reinheit^[22].



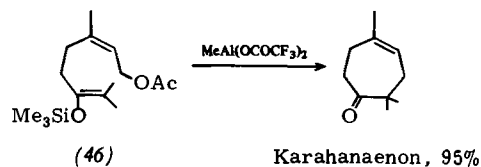
Die Cyclisierung von Nerylphosphat (34) führt zu sechsgliedrigen Ringen. Könnte man das stabilere tertiäre kationische Zentrum ausnutzen, käme man zu siebengliedrigen Ringen. Da die *anti*-Markownikow-Cyclisierung bei Naturstoffen häufig auftritt – am bemerkenswertesten ist die enzymatische Bildung von Karahanaenon, Humulen und Lanosterin (Ring C) – war es von besonderem Interesse, Systeme zu finden, bei denen es zum biomimetischen *anti*-Markownikow-Ringschluß kommt. Wir untersuchten das Verhalten von Silylenol-ethern als nucleophile Partner bei der Cyclisierung von Terpenen, weil ein Silylenolether in günstiger räumlicher Anordnung zu einem entstehenden kationischen Zentrum regiospezifisch cyclisieren sollte.



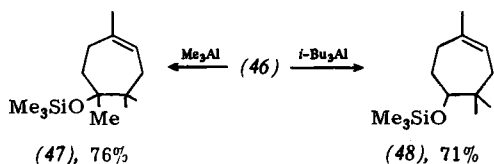
Da der Nerylester (34) sich mit Organoaluminium-Verbindungen in guter Ausbeute zu Limonen cyclisieren läßt^[17], prüften wir den Ringschluß des nahe verwandten Enoethers (46) mit mehreren Organoaluminium-Verbindungen. Mit Methylaluminiumbis(trifluoracetat) in Dichlormethan (10 min bei 0°C und 3 h bei 25°C) erhielten wir schließlich das gewünschte



siebengliedrige Karahanaenon^[23]. Aus (46) entstand mit Trimethylaluminium der C-methylierte cyclische Silylether (47).



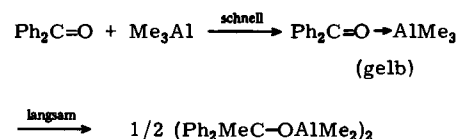
Im Gegensatz dazu veränderte sich mit Triisobutylaluminium in Hexan der Reaktionsverlauf drastisch: Hauptprodukt war nunmehr der Silylether (48), der der beispiellosen reduktiven Cyclisierung entstammt^[23].



4. Reaktionen mit Carbonylverbindungen

Die Umsetzung von Trialkylaluminium-Verbindungen mit Carbonylverbindungen führt zum gleichen Endergebnis wie

die Reaktion von Grignard-Reagentien, doch unterscheidet sich der Reaktionsverlauf. So erhält man aus Trialkylaluminium-Verbindungen und einem Keton (Molverhältnis 1:1) einen langlebigen monomeren 1:1-Komplex, der sich in einer sehr langsamen unimolekularen Reaktion zu dimerem Dialkylaluminium-alkoholat zersetzt^[24]. Die Anwendung von Organoaluminium-Verbindungen auf diesem Gebiet ist noch kaum untersucht worden; wahrscheinlich wird man neuartige Reaktionen finden, die in der Chemie der normalen Grignard-Verbindungen kein Gegenstück haben.



Der Hydridübergang von Triisobutylaluminium auf das Carbonyl-C-Atom geschieht vorzugsweise oder ausschließlich von der weniger gehinderten Seite des Moleküls. Diese bemerkenswerte sterische Reaktionslenkung wird der geschwindigkeitsbestimmenden Zersetzung des Triisobutylaluminium-Keton-Komplexes auf dem Weg über den cyclischen Übergangszustand A (Abb. 4) zugeschrieben^[25]. Im Hinblick auf diesen Mechanismus prüften wir die Reduktion von Ketonen mit Organoaluminium-Verbindungen, die raumerfüllende Gruppen trugen, einschließlich Diisobutylaluminium-1,2-dihydrochinaldid (49), das sich leicht aus Chinaldin und Diisobutylaluminiumhydrid herstellen läßt^[26, 27].

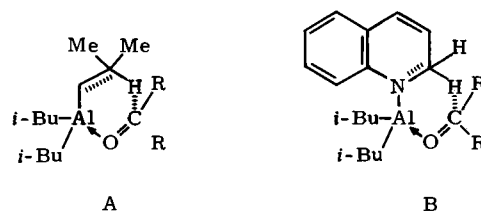
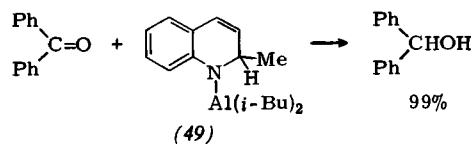
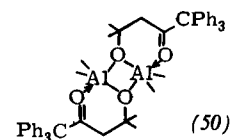


Abb. 4. Cyclischer Übergangszustand der Reaktion von Ketonen mit Triisobutylaluminium (A) und Diisobutylaluminium-1,2-dihydrochinaldid (49) (B).

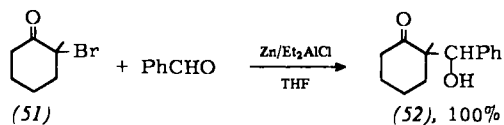


Für Komplexe aus Organoaluminium-Verbindungen und Ketonen ist auch noch eine andere Reaktionsweise denkbar. Ketone, die unter dem Einfluß der Organoaluminium-Verbindungen enolisieren, können mit weiterem Keton kondensieren. Diese Kondensation kann also mit der Alkylierung und der Reduktion konkurrieren. Das intermediäre dimere Aluminium-β-oxoenolat vom Typ (50) ist recht stabil und konnte in einigen Fällen in kristalliner reiner Form isoliert werden^[28]. Im Prinzip haben Organoaluminium-Verbindungen demnach ein unübersehbar großes Potential als Reagentien für Aldol-Kondensationen. Dieses Konzept hat sich aber noch nicht als allgemeine Methode in die Synthese einführen können,



da noch keine allgemeine Methode zur Umwandlung von Carbonylverbindungen in reaktive Aluminiumenolate bekannt ist.

Um diese Grenzen zu überwinden und um die einzigartigen Eigenschaften der Organoaluminium-Verbindungen besser auszunutzen, untersuchen wir derzeit die durch Aluminium-Reagentien geförderten Reaktionen vom Aldoltyp in Gegenwart von Zinkstaub. Ein Beispiel ist die Umsetzung des Ketons (51) mit Benzaldehyd^[29]. Kritisch an diesem Prozeß ist der



gekoppelte Angriff des Dialkylaluminiumchlorids und Zinks am α -Halogenketon, der regioselektiv zum Aluminiumenolat führt. Die Reduktion des α -Halogenketons zum Enolat ist offensichtlich günstiger als die einfache Reformatsky-Reaktion. Das so erzeugte Aluminiumenolat kann sich nun an die vorhandenen Carbonylverbindungen addieren. Die entstehenden β -Oxoenolate ergeben beim Aufarbeiten die β -Hydroxycarbonylverbindungen. Die Reaktion zweier Moleküle α -Halogenketon läßt sich verhindern, wenn α -Halogenketon und Carbonylverbindung bei tiefer Temperatur zur Organoaluminium-Verbindung gegeben werden – vorausgesetzt, daß die Reduktion dann noch schnell genug verläuft. Die Reaktion von α -Halogenketonen mit Carbonylderivaten hat sich als nützlicher regioselektiver Weg zu β -Hydroxycarbonylverbindungen erwiesen (Tabelle 3)^[29].

Tabelle 3. Beispiele für die Synthese von β -Hydroxycarbonylverbindungen aus α -Bromcarbonylverbindungen und Aldehyden oder Ketonen mit Zink und Diethylaluminiumchlorid (in wasserfreiem THF).

$$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CHBr}-\text{R}^2 + \text{O}=\text{C}(\text{R}^3)-\text{R}^4 \longrightarrow \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{R}^3)(\text{OH})-\text{R}^4$$

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	T [°C]	Ausb. [%]
—(CH ₂) ₄ —		Ph	H	–20	97
		<i>i</i> -Bu	H	–20	93
Me	H	Ph	H	–20	95
		<i>i</i> -Bu	H	–20	92
		—(CH ₂) ₅ —	H	–20	83
EtO	H	Ph	H	0	94

5. Schlußbemerkungen

Es war nicht das Ziel dieses Fortschrittsberichtes, jede bekannte Aluminium-geförderte Reaktion gesondert zu besprechen. Vielmehr sollten neue selektive Reaktionen vorgestellt werden, die über 1 : 1-Komplexe von Organoaluminium-Verbindungen mit neutralen Lewis-Basen verlaufen. Die Selektivität beruht zum großen Teil auf der Koordination einer Gruppe des Substrats, wodurch es einer benachbarten Gruppe ermöglicht wird, mit einem Liganden des Aluminiums intramolekular zu reagieren. So bewirken die Organoaluminium-

Verbindungen selektive Funktionalisierungen, bei denen in sehr grober Näherung die Prinzipien angewendet werden, die den natürlichen enzymatischen Prozessen zugrundeliegen. Sogar bei unseren einfachen Beispielen wurden Selektivitäten erreicht, die vermuten lassen, daß Organoaluminium-Verbindungen bei zukünftigen Synthesen eine wichtige Rolle spielen werden.

Besonderen Dank schulden wir unsern tüchtigen Mitarbeitern, die viele wesentliche Beiträge zur Planung der hier beschriebenen eigenen Untersuchungen geleistet haben: Shin Tanaka, Arata Yasuda (Abschnitt 2), Yoshizo Kitagawa, Shinsuke Hashimoto, Satoshi Iemura, Akira Itoh und Keiji Maruoka (Abschnitt 3 und 4). Die finanzielle Unterstützung vom Erziehungsministerium der japanischen Regierung (Nr. 911 502, 011 010, 110 309, 203 014, 247 077) wird dankbar anerkannt.

Eingegangen am 28. Februar 1977 [A 203]

- [1] Allgemeine Übersicht: a) T. Mole, E. A. Jeffery: *Organoaluminium Compounds*. Elsevier, Amsterdam 1972; b) G. Bruno: *The Use of Aluminium Alkyls in Organic Synthesis*. Ethyl Corporation, Baton Rouge 1970 und 1973.
- [2] J. A. Dean: *Lang's Handbook of Chemistry*. 11. Aufl. McGraw-Hill, New York 1973, S. 3–124.
- [3] Sicherheitsmaßnahmen beim Umgang mit Organoaluminium-Verbindungen siehe: *Aluminium Alkyls – Shipping, Handling, and Safety*. Ethyl Corporation, Technical Brochure.
- [4] K. Ziegler in H. Zeiss: *Organometallic Chemistry*. ACS Monograph No. 147, Reinhold, New York 1960, S. 199–202.
- [5] F. Schindler, H. Schmidbaur, G. Jonas, *Angew. Chem.* 77, 170 (1965); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4, 153 (1965); *Chem. Ber.* 98, 3345 (1965).
- [6] B. M. Cohen, A. R. Cullingworth, J. D. Smith, *J. Chem. Soc. A* 1969, 2193.
- [7] A. C. Cope, J. K. Heeren, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 3125 (1965).
- [8] J. K. Crandall, L. C. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4526, 4527 (1967).
- [9] C. L. Kissel, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* 37, 2060 (1972).
- [10] P. Teisseire, A. Galfre, M. Plattier, P. Roullier, B. Corbier, *Recherches* 16, 119 (1967).
- [11] W. P. Neumann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 667, 1 (1963).
- [12] A. Yasuda, S. Tanaka, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 6513 (1974).
- [13] S. Tanaka, A. Yasuda, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3252 (1975).
- [14] Y. Kitagawa, A. Itoh, S. Hashimoto, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 3864 (1977).
- [15] K. M. Nykerk, D. P. Eymann, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* 4, 253 (1968).
- [16] Allgemeine Übersicht: J. H. Richards, J. B. Hendrickson: *The Biosynthesis of Steroids, Terpenes, and Acetogenins*. Benjamin, New York 1964.
- [17] Y. Kitagawa, S. Hashimoto, S. Iemura, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 5030 (1976).
- [18] K. Gosling, J. D. Smith, D. H. W. Wharmby, *J. Chem. Soc. A* 1969, 1738.
- [19] T. Mole, unveröffentlichte Beobachtungen; siehe [1a], dort S. 111.
- [20] Y. Kitagawa, S. Iemura, S. Hashimoto, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4192 (1977).
- [21] S. Pasynkiewicz, K. Starowieyski, *Rocz. Chem.* 41, 1139 (1967); *Abh. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem. Geol. Biol.* 6a, 76 (1966).
- [22] S. Hashimoto, Y. Kitagawa, S. Iemura, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2615.
- [23] S. Hashimoto, A. Itoh, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki, noch unveröffentlicht.
- [24] N. M. Yoon, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 2927 (1968); E. C. Ashby, L. Laemmle, H. M. Neumann, *ibid.* 90, 5179 (1968).
- [25] E. C. Ashby, S. H. Yu, *J. Org. Chem.* 35, 1034 (1970).
- [26] W. P. Neumann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 618, 90 (1958).
- [27] Y. Kitagawa, S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [28] N. F. Lanskova, A. I. Ilyasova, A. U. Baisheva, Ya. A. Sangalov, K. S. Minsker, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* 23, 648 (1974); *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 23, 612 (1974).
- [29] K. Maruoka, S. Hashimoto, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 7705 (1977).