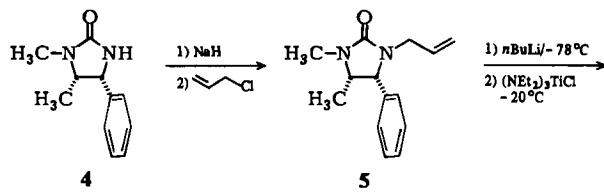


- [3] a) H. tom Dieck, M. Svoboda, J. Kopf, *Z. Naturforsch. B* 33 (1978) 1381; b) R. Diercks, L. Stamp, H. tom Dieck, *Chem. Ber.* 117 (1984) 1913; c) H. tom Dieck, A. Lauer, L. Stamp, R. Diercks, unveröffentlicht; R. Diercks, Dissertation, Universität Hamburg 1984.  
[4] R. Diercks, J. Kopf, H. tom Dieck, *Acta Crystallogr. C* 40 (1984) 363.  
[5] P. W. Jolly in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel: *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8, Pergamon Press, London 1982, S. 649.



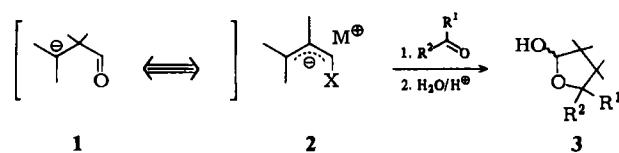
## Hochenantioselektive Homoaldol-Addition mit chiralen N-Allylharnstoffen – Anwendung zur Synthese optisch reiner $\gamma$ -Lactone\*\*

Von Hanno Roder, Günter Helmchen\*, Eva-Maria Peters,

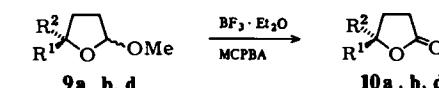
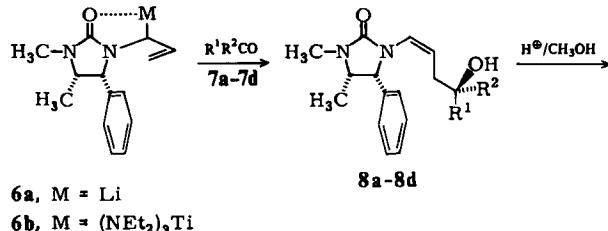
Karl Peters und Hans-Georg von Schnering

Professor Ulrich Schmidt zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit hetero-substituierten Allylmetall-Verbindungen 2 verläuft in günstigen Fällen mit hoher Regio- und Diastereoselektivität ( $X = \text{OCONiPr}_2^{1a}$ ,  $X = \text{NR}-\text{CO}-\text{NR}_2^{1b}$ ). Da die Produkte zu Aldehyden hydrolysiert werden können, die zu Lactolen 3 reagieren, fungieren die Verbindungen 2 als Syntheseäquivalente von Homoenolaten 1. Viele der durch Oxidation der Lactole erhältlichen Lactone sind wichtige Pheromone, Riechstoffe oder chirale Synthesebausteine, die durch „Homoaldol-Reaktion“ in nur einem CC-Verknüpfungsschritt zugänglich sind.



Wir entwickelten nun die erste enantioselektive Homoaldol-Reaktion mit einem chiralen Allylsystem vom Typ 2<sup>[2,3]</sup>. Hierzu verwenden wir ein neues Reagens zur asymmetrischen Synthese, das cyclische Harnstoff-Derivat 4, das aus (–)-Ephedriniumchlorid durch Verschmelzen mit Harnstoff in einer Stufe zugänglich ist<sup>[4]</sup> [55–65%, Fp = 177–179°C,  $[\alpha]_D^{25} = -44.5$  ( $c = 3$ , Methanol)]. Aus 4 erhält man nach üblichen Verfahren das *N*-Allyl-Derivat 5 [92%, Fp = 68–69.5°C,  $[\alpha]_D^{22} + 22.7$  ( $c = 3$ , Methanol)]. 5 lässt sich mit *n*-Butyllithium [–78°C, Tetrahydrofuran (THF)] glatt zur Allyllithium-Verbindung 6a deprotonieren und mit Chloro-tris(diethylamino)titan<sup>[5]</sup> zu 6b (–20°C, rotorange Lösung) ummetallieren<sup>[1a]</sup>. Die Umsetzung der Titanverbindung 6b mit den Aldehyden 7a–c sowie bemerkenswerterweise auch mit dem Methylketon 7d führt hochstereoselektiv zu den Homoaldol-Addukten 8a–d mit erwartungsgemäß *cis*-konfigurierter Doppelbindung<sup>[1,6]</sup>, die durch Umkristallisieren diastereomerrein erhalten werden können<sup>[7]</sup> (Tabelle 1). Die reinen Enamide 8a,b,d werden analog<sup>[1b]</sup> zu den *O*-Methyl-lactolen 9a,b,d methanolysiert, wobei sich das Reagens 4 durch Extraktion in 95–98% Ausbeute zurückgewinnen lässt. Die rohen Verbindungen 9 können nach Grieco et al.<sup>[8]</sup> mit *m*-Chlor-



7–10: a,  $R^1 = n\text{Oct}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; b,  $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = \text{H}$   
c,  $R^1 = i\text{Pr}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; d,  $R^1 = i\text{Pr}$ ,  $R^2 = \text{Me}$

Tabelle 1. Umsetzung der Allyltitan-Verbindung 6b mit Carbonyl-Verbindungen  $R^1R^2\text{CO}$ , 7a–d, zu den Homoaldol-Addukten 8a–d (THF, –20°C).

| Homoaldol-Addukt [a] | Ausb. [%] [b] | Diastereo-sele. [c] | Ausb. [%] [d] | Diastereomer-verh. [d] |
|----------------------|---------------|---------------------|---------------|------------------------|
| 8a                   | 96            | 94 : 6              | 61            | ≥ 200 : 1              |
| 8b                   | 94            | 96 : 4              | 63            | > 200 : 1              |
| 8c                   | 95            | 96 : 4              | —             | —                      |
| 8d                   | 93            | 98 : 2              | 81            | 150 : 1                |

[a] Überwiegendes Homoaldol-Addukt. Alle Verbindungen wurden durch CHN-Analysen (± 0.3%) sowie  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) und Massenspektren charakterisiert. [b] Bezogen auf 5. [c] Die Diastereoselektivität wurde für 8a, b durch HPLC und für 8a,c,d durch  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz) bestimmt. [d] Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan oder *n*-Hexan/Essigester.

Tabelle 2. Methanolysen der Homoaldol-Addukte 8a,b,d zu den *O*-Methyl-lactolen 9a,b,d und deren Grieco-Oxidation [8] zu den optisch aktiven  $\gamma$ -Lactonen 10a,b,d.

| $\gamma$ -Lacton [a] | Ausb. [%] [b] | $[\alpha]_D^{20}$  | absol. Konf. |
|----------------------|---------------|--|--------------|
| 10a                  | 99            | $[\alpha]_D^{20} = -41.1$ [c] ( $c = 5$ , CH <sub>3</sub> OH)  | S            |
| 10b                  | 79            | $[\alpha]_D^{25} = -53.7$ [d] ( $c = 1$ , CH <sub>3</sub> OH)  | S            |
| 10d                  | 97            | $[\alpha]_D^{25} = -10.5$ ( $c = 3$ , CH <sub>3</sub> OH)<br>$[\alpha]_D^{20} = -10.9$ [e] ( $c = 1$ , CHCl <sub>3</sub> ) | R [e]        |

[a] Flüssigkeitschromatographisch gereinigt und im Kugelrohr destilliert. [b] Ausbeute bezogen auf diastereomerreine Homoaldol-Addukte 8a, b, d. [c] Drehung für das natürliche (S)-10a:  $[\alpha]_D^{20} = +41.1$  ( $c = 5$ , CH<sub>3</sub>OH); G. T. Muys, B. van der Ven, A. P. De Jonge, *Appl. Microbiol.* 11 (1963) 389. [d] Drehung für (R)-10b, hergestellt aus L-Glutaminsäure:  $[\alpha]_D^{20} = +53.2$  ( $c = 1$ , CH<sub>3</sub>OH); für (S)-10b:  $[\alpha]_D^{20} = -53.2$  ( $c = 1$ , CH<sub>3</sub>OH); U. Ravid, R. M. Silverstein, L. R. Smith, *Tetrahedron* 34 (1978) 1449. [e] Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Kristallstrukturanalyse von 8c (Abb. 1). Drehung für das aus (R)-Linalool (92.4% ee) hergestellte (R)-10d:  $[\alpha]_D^{20} = -10.2$  ( $c = 1.07$ , CHCl<sub>3</sub>); K. Mori, T. Ebata, S. Takechi, *Tetrahedron* 40 (1984) 1761.

perbenzoësäure (MCPBA) direkt zu den  $\gamma$ -Lactonen 10a, b, d oxidiert werden (Tabelle 2). Die Konfiguration von 10a und 10b, deren Enantiomere Pheromone verschiedener Käfer-Arten sind<sup>[9]</sup>, sowie von 10d wurde durch Ver-

[\*] Prof. Dr. G. Helmchen, Dipl.-Chem. H. Roder

Institut für Organische Chemie der Universität  
Am Hubland, D-8700 Würzburg

E.-M. Peters, Dr. K. Peters, Prof. Dr. H. G. von Schnering  
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung  
Heisenbergstraße 1, D-7000 Stuttgart

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

gleich der optischen Drehungen mit zuverlässigen Literaturdaten ermittelt (Tabelle 2). Durch eine Kristallstrukturanalyse des Enamids **8d** ist die Konfiguration des Reagens **4** festgelegt (Abb. 1).

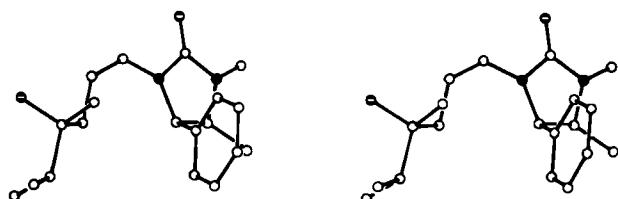
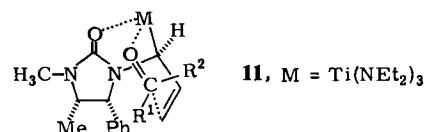


Abb. 1. Stereobild der Struktur von **8d** im Kristall. Einzelheiten zur Kristallstrukturanalyse können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50966, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

Zur Deutung der konfigurativen Zusammenhänge der Homoaldol-Addition nehmen wir an, daß ein cyclischer, sesselförmiger Übergangszustand **11** durchlaufen wird, in dem der größere Substituent der Carbonylgruppe bevorzugt die äquatoriale Position einnimmt<sup>[10]</sup>.



Die beschriebenen Homoaldol-Additionen hängen nicht von der Konzentration der Reaktanten ab und können wegen der guten Zugänglichkeit und Rückgewinnbarkeit des Reagens **4** in größerem Maßstab durchgeführt werden. Von **4** sind beide Enantiomere zugänglich. Die Produkte können wegen der hohen Stereoselektivität der Reaktion und der Nachreinigungsmöglichkeit durch Kristallisierung enantiomerenrein erhalten werden.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

**8:** Zu 30 mL THF (unter Inertgas bei  $-78^{\circ}\text{C}$ ) gibt man unter Rühren 0.11 mol *n*-Butyllithium (ca. 2 M in Hexan) und tropft eine Lösung von 0.1 mol **5** in 75 mL THF und, 25 min später, eine Lösung von 0.11 mol Chlorotris(diethylamino)titan in 30 mL THF ein. Man erwärmt auf  $-20^{\circ}\text{C}$  und injiziert 45 min später eine Lösung von 0.1 mol **7** in 10 mL THF. Nach ca. 2 h wird Wasser zugesetzt, in Ether aufgenommen und mit 10proz.  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung sowie mit Wasser extrahiert. Die aus der Ether-Lösung nach Trocknen und Eindampfen erhaltenen Enamide **8** sind chemisch weitgehend rein (siehe Tabelle 1).

Eingegangen am 23. Juli 1984 [Z 933]

- [1] a) D. Hoppe, F. Lichtenberg, *Angew. Chem.* **96** (1984) 241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 239, zit. Lit. (ab 1979); b) T. Hassel, D. Seebach, *ibid.* **91** (1979) 427 bzw. **18** (1979) 399.
- [2] Die Alkylierung spezieller chiraler Reagentien vom Typ **2** ist bereits untersucht worden: a) H. Ahlbrecht, G. Bonnet, D. Enders, G. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 3175; b) T. Mukaiyama, H. Hayashi, T. Miwa, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1982**, 1637.
- [3] Verwandte chirale d<sup>3</sup>-Synthone, Allylsilane und -borane: a) T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 281, zit. Lit.; b) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 1215; zit. Lit.; c) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **94** (1982) 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 555; d) R. W. Hoffmann, B. Landmann, *ibid.* **96** (1984) 427 bzw. **23** (1984) 437; e) P. G. M. Wuts, S. S. Bigelow, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 736.
- [4] Diese Reaktion ist mit ( $\pm$ )-Ephedrin bereits durchgeführt worden, doch hatte man dem Produkt aufgrund mechanistischer Überlegungen irrtüm-

lich die *trans*-Konfiguration zugeordnet: W. J. Close, *J. Org. Chem.* **15** (1950) 1131.

- [5] M. T. Reetz, R. Urz, T. Schuster, *Synthesis* **1983**, 540.
- [6] a) H. Ahlbrecht, *Chimia* **31** (1977) 391; b) A. N. Tischler, M. H. Tischler, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3407.
- [7] Eine durch Ummetallierung mit  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  aus **6a** hergestellte Allylmagnesium-Verbindung zeigt bei hoher  $\gamma$ -Regioselektivität keine Stereoselektivität.
- [8] P. A. Greco, T. Oguri, Y. Yokohama, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 419.
- [9] a) J. W. Wheeler, G. M. Happ, J. Araujo, J. M. Pasteels, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4635; b) R. M. Silverstein, J. C. Young, *ACS Symp. Ser.* **23** (1976) 1.
- [10] Der Wechsel in der Bezeichnung der absoluten Konfiguration in der Reihe **8a-d** und **10a,b,d** (vgl. Tabelle 2) ist durch die Änderung der Substituentenpriorität bedingt.

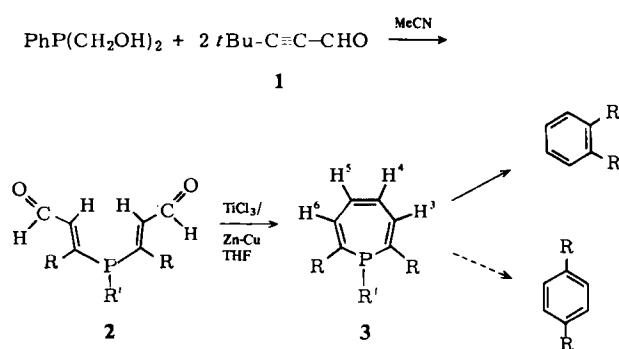
## 2,7-Di-*tert*-butyl-1-phenyl-1*H*-phosphepin – das erste stabile, monocyclische Phosphepin

Von Gottfried Märkl\* und Willibald Burger

Von den  $8\pi$ -Heterocyclen sind die Oxepine und Azepine seit langem als stabil bekannt<sup>[1]</sup>, während Thiepine über die bicyclischen Thianorcaradien-Isomere sehr leicht unter Eliminierung von Schwefel zu Benzolderivaten zerfallen<sup>[2]</sup>. 2,7-Di-*tert*-butyl-substituierte Thiepine, die aus sterischen Gründen nicht zu den Bicyclen isomerisieren können (ecliptische Anordnung der *tert*-Butyl-Gruppen), sind stabil<sup>[3]</sup>.

Monocyclische Phosphepine waren bisher nicht bekannt. Das von uns beschriebene 1-Oxo-1-phenyl- $\lambda^5$ -phosphepin<sup>[4]</sup> zerfällt bei allen Versuchen zur Reduktion wahrscheinlich über das Phosphanorcaradien – unter Eliminierung von [PhP]; auch das kürzlich hergestellte 3-Phenyl-3-benzophosphepin<sup>[5]</sup> ist thermolabil und geht in Lösung bereits bei Raumtemperatur langsam in Naphthalin über.

Wir konnten mit der Synthese von 2,7-Di-*tert*-butyl-1-phenyl-1*H*-phosphepin **3a** nun mehr zeigen, daß auch bei Phosphepinen die Substitution durch *tert*-Butyl-Gruppen in 2,7-Stellung die Bildung der für den Zerfall notwendigen Norcaradienstruktur verhindert.



a, R' = Ph, R = *t*Bu; b, R' = Me, R = *t*Bu; c, R' = R = Ph

Schema 1.

Die Herstellung des Phosphepins **3a** gelingt nach Schema 1. 4,4-Dimethyl-2-pentalin **1** wird aus 3,3-Dimethyl-1-butan(*tert*-Butylacetylen)<sup>[6]</sup> über die Reaktion des Mg-Acetylids mit Orthoameisensäureethylester hergestellt

[\*] Prof. Dr. G. Märkl, Dipl.-Chem. W. Burger  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg