

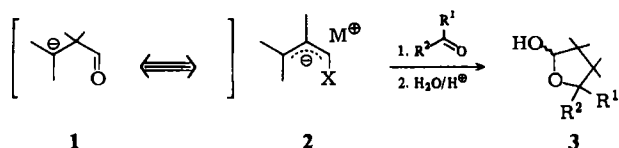
- [3] a) H. tom Dieck, M. Svoboda, J. Kopf, *Z. Naturforsch. B* 33 (1978) 1381; b) R. Diercks, L. Stamp, H. tom Dieck, *Chem. Ber.* 117 (1984) 1913; c) H. tom Dieck, A. Lauer, L. Stamp, R. Diercks, unveröffentlicht; R. Diercks, Dissertation, Universität Hamburg 1984.
 [4] R. Diercks, J. Kopf, H. tom 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 γ -Lactone**

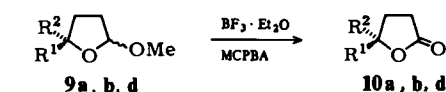
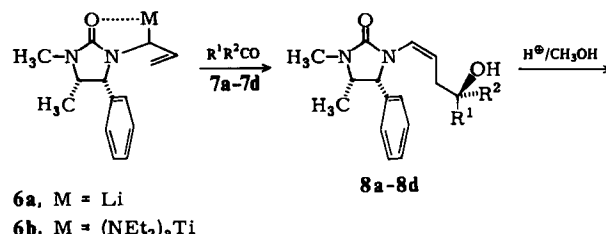
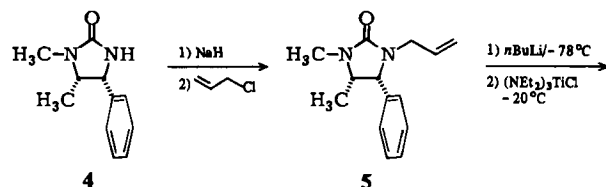
Von Hanno Roder, Günter Helmchen*, Eva-Maria Peters, Karl Peters und Hans-Georg von Schnering

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 Synthesäquivalente von Homo-enolaten 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^[2,3]. 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^[4] [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^[5] zu 6b (–20°C, rötliche Lösung) ummetallisieren^[1a]. 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^[1,6], die durch Umkristallisieren diastereomerenrein erhalten werden können^[7] (Tabelle 1). Die reinen Enamide 8a,b,d werden analog^[1b] zu den *O*-Methylactolen 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.^[8] mit *m*-Chlor-



7–10: a, R¹ = *n*Oct, R² = H; b, R¹ = Et, R² = H
 c, R¹ = *i*Pr, R² = H; d, R¹ = *i*Pr, R² = Me

Tabelle 1. Umsetzung der Allyltitan-Verbindung 6b mit Carbonyl-Verbindungen R¹R²CO, 7a–d, zu den Homoaldol-Addukten 8a–d (THF, –20°C).

Homoaldol-Addukt [a]	Ausb. [%] [b]	Diastereoselekt. [c]	Ausb. [%] [d]	Diastereomerenverh. [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 ($\pm 0.3\%$) sowie ¹H-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 ¹H-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*-Methylactolen 9a,b,d und deren Grieco-Oxidation [8] zu den optisch aktiven γ -Lactonen 10a,b,d.

γ -Lacton [a]	Ausb. [%] [b]	$[\alpha]_D^{20}$	absol. Konf.
10a	99	$[\alpha]_D^{20} = -41.1$ [c] ($c = 5$, CH ₃ OH)	S
10b	79	$[\alpha]_D^{22.5} = -53.7$ [d] ($c = 1$, CH ₃ OH)	S
10d	97	$[\alpha]_D^{25} = -10.5$ ($c = 3$, CH ₃ OH)	R [e]
		$[\alpha]_D^{20} = -10.9$ [e] ($c = 1$, CHCl ₃)	

[a] Flüssigkeitschromatographisch gereinigt und im Kugelrohr destilliert. [b] Ausbeute bezogen auf diastereomerenreine Homoaldol-Addukte 8a, b, d. [c] Drehung für das natürliche (R)-10a: $[\alpha]_D^{25} = +41.1$ ($c = 5$, CH₃OH); G. T. Muys, B. van der Ven, A. P. Dejonge, *Appl. Microbiol.* 11 (1963) 389. [d] Drehung für (R)-10b, hergestellt aus L-Glutaminsäure: $[\alpha]_D^{25} = +53.2$ ($c = 1$, CH₃OH); für (S)-10b: $[\alpha]_D^{25} = -53.2$ ($c = 1$, CH₃OH); 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: $[\alpha]_D^{25} = -10.2$ ($c = 1.07$, CHCl₃); K. Mori, T. Ebata, S. Takechi, *Tetrahedron* 40 (1984) 1761.

perbenzoesäure (MCPBA) direkt zu den γ -Lactonen 10a, b,d oxidiert werden (Tabelle 2). Die Konfiguration von 10a und 10b, deren Enantiomere Pheromone verschiedener Käfer-Arten sind^[9], 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).

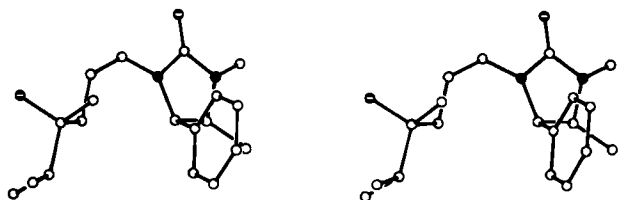
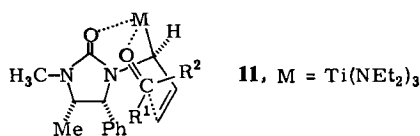


Abb. 1. Stereobild der Struktur von **8d** im Kristall. Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50966, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

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^[10].



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 Kristallisation enantiomerenrein erhalten werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

8: Zu 30 mL THF (unter Inertgas bei –78°C) gibt man unter Rühren 0.11 mol *n*-Butyllithium (ca. 2M 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°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. NaHSO₃-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 d³-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 (±)-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 MgBr₂·Et₂O aus **6a** hergestellte Allylmagnesium-Verbindung zeigt bei hoher γ-Regioselektivität keine Stereoselektivität.

[8] P. A. Grieco, 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.

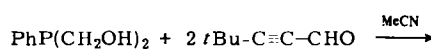
2,7-Di-*tert*-butyl-1-phenyl-1*H*-phosphepin – das erste stabile, monocyclische Phosphepin

Von Gottfried Märkl* und Willibald Burger

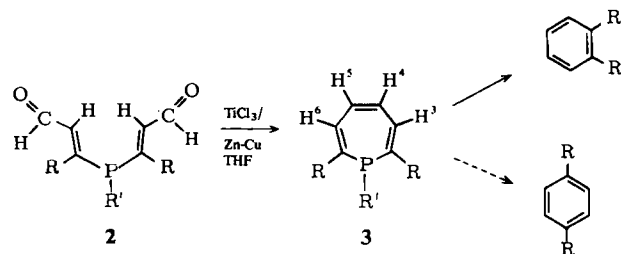
Von den 8π-Heterocyclen sind die Oxepine und Azepine seit langem als stabil bekannt^[1], während Thiepine über die bicyclischen Thianorcaradien-Isomere sehr leicht unter Eliminierung von Schwefel zu Benzolderivaten zerfallen^[2]. 2,7-Di-*tert*-butyl-substituierte Thiepine, die aus sterischen Gründen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

Monocyclische Phosphepine waren bisher nicht bekannt. Das von uns beschriebene 1-Oxo-1-phenyl-λ⁵-phosphepin^[4] zerfällt bei allen Versuchen zur Reduktion – wahrscheinlich über das Phosphanorcaradien – unter Eliminierung von [PhP]; auch das kürzlich hergestellte 3-Phenyl-3-benzophosphepin^[5] 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** nunmehr zeigen, daß auch bei Phosphepinen die Substitution durch *tert*-Butyl-Gruppen in 2,7-Stellung die Bildung der für den Zerfall notwendigen Norcaradienstruktur verhindert.



1



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-pentinal **1** wird aus 3,3-Dimethyl-1-buten (*tert*-Butylacetylen)^[6] 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