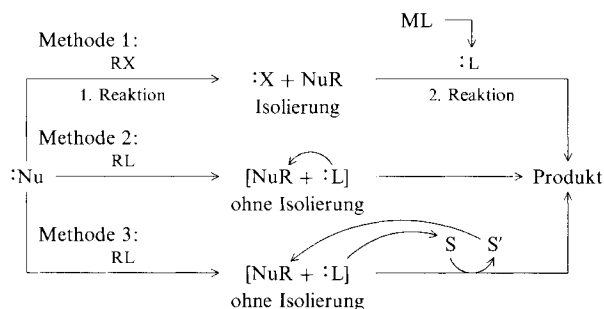


# Eintopfsynthese von Propargylalkoholen aus Organolithium-Reagentien, *N,N*-disubstituierten Amiden und Acetylen\*\*

Von Jih Ru Hwu\*, Gholam Hosein Hakimelahi, Fung Fuh Wong und Chun Chieh Lin

Professor Alex Nickon zum 65. Geburtstag gewidmet

Gängige Methoden zweistufiger Synthesen bestehen oft aus zwei Einzelreaktionen. Methode 1 in Schema 1 ist dafür ein Beispiel, bei dem ein Nucleophil :Nu mit dem Reagens RX im ersten Schritt zu :X und NuR reagiert. Nach der Isolierung setzt man das Zwischenprodukt NuR mit dem Nucleophil :L (aus einer anderen Quelle) in einer zweiten Reaktion zum gewünschten Produkt um. Diese zwei Reak-

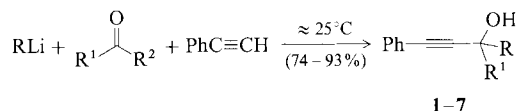


Schema 1. Vergleich der Synthesemethoden: 1 = traditionelle Methode, 2 = counterattack-Methode, 3 = pseudo-counterattack-Methode.

tionen können zu einer – wie in Methode 2 (counterattack method)<sup>[1]</sup> – kombiniert werden. Dabei wird zuerst das Reagens RL mit :Nu unter Bildung von NuR und :L umgesetzt. Danach greift die Abgangsgruppe :L in situ das Zwischenprodukt NuR an und liefert das gewünschte Endprodukt. Methode 2 vereinfacht die chemische Umwandlung und reduziert die Arbeitsschritte des Experimentators. In Anbetracht dieser Vorteile entwickelten wir eine andere effiziente Methode 3 (pseudo-counterattack method), die ebenfalls zwei Reaktionen zu einer kombiniert.

Der erste Schritt ist wie bei Methode 2, die Reaktion zwischen :Nu und RL zu NuR und :L. Die Abgangsgruppe :L reagiert dann mit Verbindung S unter Bildung der aktiven Spezies S', die dann in situ das Zwischenprodukt NuR angreift. Da :L nicht direkt NuR angreift, unterscheiden sich die Methoden 2 und 3. Wir berichten hier über einen neuen Weg zur Herstellung von Propargylalkoholen nach Methode 3.

In unserer neuen Eintopfsynthese (Schema 2) werden die gewünschten Propargylalkohole in 74–93 % Ausbeute durch Reaktion eines Organolithium-Reagens, eines Amids, das gleichzeitig als Lösungsmittel fungiert, und Phenylacetylen erhalten (Tabelle 1). Propargylalkohole können bei der Synthese der  $\omega$ -Kette von Prostaglandinen<sup>[2]</sup> und bei der Herstellung von Pheromonkomponenten<sup>[3]</sup> verwendet werden. Um hohe Ausbeuten mit dieser neuen Methode zu er-



Schema 2. Darstellung von Propargylalkohole aus Organolithium-Reagentien, Amiden und Phenylacetylen.

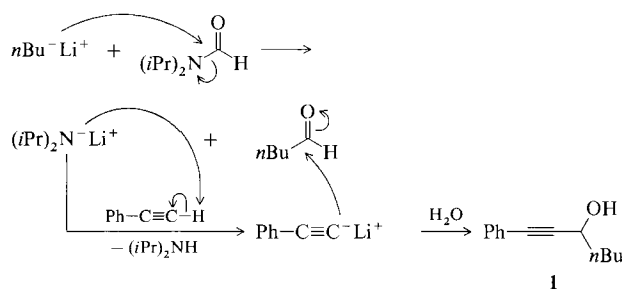
halten, muß das Organolithium-Reagens zu der Lösung von Phenylacetylen im entsprechenden Amid gegeben werden, da bei einer anderen Reihenfolge oftmals die Ausbeute stark sinkt.

Tabelle 1. Eintopfsynthese von Propargylalkoholen aus Organolithium-Reagentien, *N,N*-disubstituierten Amiden und Phenylacetylenen bei Raumtemperatur (vgl. Schema 2).

Nr.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produkt	Ausb. [%]
1	<i>n</i> Bu	H	NMe <sub>2</sub>	<b>1</b>	90
2	<i>n</i> Bu	H	NEt <sub>2</sub>	<b>1</b>	87
3	<i>n</i> Bu	H	N( <i>i</i> Pr) <sub>2</sub>	<b>1</b>	87
4	<i>n</i> Bu	H	N(-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	<b>1</b>	90
5	<i>n</i> Bu	H	N(-CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	<b>1</b>	93
6	<i>n</i> Bu	Me	NMe <sub>2</sub>	<b>2</b>	85
7	<i>n</i> Bu	<i>n</i> -C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	NEt <sub>2</sub>	<b>3</b>	82
8	Me	Me	NMe <sub>2</sub>	<b>4</b>	74
9	Ph	H	NMe <sub>2</sub>	<b>5</b>	86
10	Ph	H	N(-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	<b>5</b>	93
11	Ph	<i>n</i> -C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	NEt <sub>2</sub>	<b>6</b>	90
12 [a]	Et	H	N( <i>i</i> Pr) <sub>2</sub>	<b>7</b>	71

[a] Grignard-Reagens EtMgBr wurde an Stelle des Organolithium-Reagens verwendet.

Der Mechanismus dieser Reaktionen ist in Schema 3 am Beispiel der Umsetzung von *n*BuLi, *N,N*-Diisopropylformamid und Phenylacetylen beschrieben. Im ersten Schritt reagieren *N,N*-Diisopropylformamid und *n*BuLi zum stabilen Zwischenprodukt Valeraldehyd. Das aus dem Amid entstandene (*i*Pr)<sub>2</sub>N<sup>-</sup>-Ion reagiert mit Phenylacetylen unter Bildung des Nucleophils Lithiumphenylacetylid. Dieses greift



Schema 3. Reaktionsmechanismus der neuen pseudo-counterattack-Methode. *N,N*-Diisopropylformamid fungiert als pseudo-counterattack-Reagens.

das Intermediat Valeraldehyd in situ an und liefert den gewünschten Propargylalkohol **1**. Somit kann *N,N*-Diisopropylformamid als pseudo-counterattack-Reagens betrachtet werden.

Smith et al.<sup>[4]</sup> beschrieben eine Methode zur Herstellung von  $\alpha$ -Hydroxy- und  $\alpha$ -Oxoamiden aus Aldehyden, Ketonen oder Estern mit Diisopropylcarbamoyllithium, das aus *N,N*-Diisopropylformamid und einem Alkylolithium-Reagens erzeugt wurde. Dabei wirkt das Alkylolithium-Reagens als Base, die das Formylproton von *N,N*-Diisopropylformamid entfernt. Als Lösungsmittel wird ein Gemisch aus Et<sub>2</sub>O, THF und Pentan verwendet. Bei unserer Methode wirkt das

[\*] Prof. J. R. Hwu, F. F. Wong, C. C. Lin  
Organosilicon and Synthesis Laboratory, Department of Chemistry  
National Tsing Hua University  
Hsinchu, Taiwan 30043 (Taiwan)

Prof. G. H. Hakimelahi  
Organosilicon and Synthesis Laboratory  
Institute of Chemistry, Academia Sinica (Taiwan)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom National Science Council of Republic of China (NSC 82-0208-M007-072 und NSC 82-0208-M001-126) und der Academia Sinica gefördert.

Alkylolithium-Reagens als Nucleophil, das eine Dialkylaminogruppe im Amidsubstrat ersetzt. Wir glauben, daß die unterschiedlichen Wirkungsweisen des Organolithium-Reagens in diesen beiden Methoden teilweise dem Lösungsmittelleffekt zuzuschreiben sind. In unserer Methode fungiert das Amid nicht nur als Substrat für das Organolithium-Reagens, sondern auch als Solvens. Diese polaren aprotischen Lösungsmittel können die Nucleophilie des Organolithium-Reagens durch Komplexbildung erhöhen<sup>[5]</sup>, wodurch die nucleophile Addition gegenüber der Deprotonierung bevorzugt ist. Um das zu beweisen, wurde als Kontroll-experiment *n*BuLi mit *N,N*-Dimethylformamid bei 25 °C umgesetzt. Das erwartete Produkt Valeraldehyd wurde nach 10 Minuten in 98 % Ausbeute isoliert. Die Ausbeute sinkt innerhalb von 1.5 h kontinuierlich auf 0 % aufgrund der Instabilität des Valeraldehyds in Gegenwart der in situ erzeugten Base LiNMe<sub>2</sub>.

Die Resultate aus Tabelle 1 (Einträge 1–7) zeigen, daß viele *N,N*-disubstituierte Amide einschließlich *N,N*-Dimethyl-, *N,N*-Diethyl- und *N,N*-Diisopropylformamid, 1-Formylpyrrolidin, 1-Formylpiperidin, *N,N*-Dimethylacetamid und *N,N*-Diethyldodecanamid bei der neuentwickelten Methode einsetzbar sind. Obwohl eine Reihe Organolithium-Reagentien Propargylalkohole in guten bis exzellenten Ausbeuten liefert (Tabelle 1, Nr. 1, 8 und 9), führen Grignard-Verbindungen oft zu unbefriedigenden Resultaten. Die beste Ausbeute (71 %) lieferte die Reaktion von EtMgBr mit *N,N*-Diisopropylformamid und Phenylacetylen zum Propargylalkohol 7 (Tabelle 1, Nr. 12).

Phenylacetylen ist das geeignetste Alkin zur Herstellung der gewünschten Propargylalkohole 1–7 (71–93 % Ausbeute). Wird 1-Hexin oder 1-Octin bei der Reaktion mit *N,N*-Diisopropylformamid und *n*BuLi eingesetzt, entstehen die entsprechenden Propargylalkohole Undec-6-in-5-ol bzw. Tridec-6-in-5-ol in lediglich 30–33 % Ausbeute. Die Ausbeutedifferenz resultiert wahrscheinlich aus der Acidität des terminalen Acetylenprotons, denn Phenylacetylen ist etwa zwei pK-Einheiten saurer als Alkylacetylene<sup>[6]</sup>. Der ineffiziente Protonentransfer vom Alkylacetylen zum (iPr)<sub>2</sub>N<sup>–</sup>-Ion, das in situ erzeugt wurde, ermöglicht diesem die Enolisierung der Aldehydintermediate.

### Experimentelles

Repräsentative Vorschrift: Zu einer gerührten Lösung von *N,N*-Diisopropylformamid (1.5 mL) und Phenylacetylen (141 mg, 1.37 mmol, 1.0 Äquiv.) wird *n*BuLi (1.4 M, 0.856 mL, 1.37 mmol, 1.0 Äquiv.) gegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, mit 10proz. HCl neutralisiert und dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die Lösung wird danach über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert und ergibt 1-Phenylhept-1-in-3-ol **1** als hellgelbes Öl in 87 % Ausbeute (224 mg, 1.19 mmol).

Spektroskopische Daten: **1** [7]: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C): δ = 0.96 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.2 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>), 1.38–1.56 (m, 4H), 1.80–1.88 (m, 2H), 2.18 (br, 1H; OH), 4.63 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.6 Hz, 1H; C≡CCH), 7.31–7.35 (m, 3H; PhH), 7.45–7.48 (m, 2H; PhH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C): δ = 13.75, 22.16, 27.16, 37.45, 62.92, 84.80, 90.27, 122.84, 128.43, 128.51, 131.85; IR (Film): ν[cm<sup>–1</sup>] = 3358 (OH), 2223 (C≡C), 1601 (C=C), 1028 (C–O). **2** [8]: <sup>1</sup>H-NMR: δ = 0.97 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.3 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>), 1.38–1.45 (m, 2H), 1.54–1.63 (m, 2H), 1.59 (s, OCH<sub>3</sub>), 1.75–1.81 (m, 2H), 2.15 (s, 1H; OH), 7.32–7.34 (m, 3H; PhH), 7.43–7.47 (m, 2H; PhH); <sup>13</sup>C-NMR: δ = 13.79, 22.60, 26.73, 43.38, 68.58, 83.25, 93.00, 122.96, 128.38, 131.81; IR (Film): ν[cm<sup>–1</sup>] = 3381 (OH), 2208 (C≡C), 1584 (C=C), 1142 (C–O). **3**: <sup>1</sup>H-NMR: δ = 0.91 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.6 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>), 0.97 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.2 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>), 1.24–1.76 (m, 26H), 2.11 (br.s, 1H; OH), 7.32–7.34 (m, 3H; PhH), 7.43–7.46 (m, 2H; PhH); <sup>13</sup>C-NMR: δ = 13.82, 22.45, 22.69, 24.11, 26.32, 29.15, 29.38, 29.42, 29.63, 31.39, 31.72, 41.71, 41.99, 42.09, 42.11, 71.57, 84.21, 92.42, 123.13, 128.26, 128.35, 131.82; IR (Film): ν[cm<sup>–1</sup>] = 3408 (OH), 2203 (C≡C), 1599 (C=C), 1248 (C–O). **4** [9]: <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.66 (s, 6H; 2CH<sub>3</sub>), 2.37 (br.s, 1H; OH), 7.32–7.34 (m, 3H; PhH), 7.44–7.47 (m, 2H; PhH); <sup>13</sup>C-NMR: δ = 31.23, 65.45, 82.03, 93.78, 122.82, 128.18, 128.33, 131.74; IR (Film): ν[cm<sup>–1</sup>] = 3367 (OH), 2208 (C≡C), 1598 (C=C), 1158 (C–O). **5** [10]:

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.54 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.9 Hz, 1H; OH), 5.70 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.9 Hz, 1H; C≡CCH), 7.26–7.51 (m, 8H; PhH), 7.63 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.4 Hz, 2H; PhH); <sup>13</sup>C-NMR: δ = 64.06, 89.76, 122.58, 126.88, 128.46, 128.57, 128.74, 128.84, 129.03, 131.95, 140.84; IR (Film): ν[cm<sup>–1</sup>] = 3367 (OH), 2223 (C≡C), 1589 (C=C), 1029 (C–O). **6**: <sup>1</sup>H-NMR: δ = 0.89 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.1 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>), 0.98–2.14 (m, 20H), 2.48 (s, 1H; OH), 7.22–7.48 (m, 6H; PhH), 7.48–7.52 (m, 2H; PhH), 7.72 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.7 Hz, 2H; PhH); <sup>13</sup>C-NMR: δ = 13.81, 22.43, 24.51, 28.83, 29.13, 29.27, 29.34, 29.40, 31.38, 31.70, 45.38, 73.67, 85.90, 91.79, 122.91, 125.68, 125.86, 127.78, 127.91, 128.47, 131.90, 145.19; IR (Film): ν[cm<sup>–1</sup>] = 3409 (OH), 2218 (C≡C), 1599 (C=C), 1039 (C–O). **7** [10, 11]: <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.09 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.4 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>), 1.72–1.91 (m, 2H), 2.12 (br.s, 1H; OH), 4.57 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.5 Hz, 1H; C≡CCH), 7.21–7.34 (m, 3H; PhH), 7.43–7.48 (m, 2H; PhH); <sup>13</sup>C-NMR: δ = 9.23, 30.77, 64.13, 84.91, 89.98, 122.82, 128.48, 128.72, 131.87; IR (Film): ν[cm<sup>–1</sup>] = 3355 (OH), 2224 (C≡C), 1598 (C=C), 1102 (C–O).

Eingegangen am 6. November 1992 [Z 5667]

- [1] a) J. R. Hwu, B. A. Gilbert, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1233; b) J. R. Hwu, *J. Org. Chem. (Shanghai)* **1992**, *12* (Supplement), 56; c) J. R. Hwu, T. Lee, B. A. Gilbert, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3219.
- [2] a) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 854; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847; b) J. Rokach, J. Adams, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 87; c) M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718; d) S. Torii, H. Okumoto, F. Akahoshi, T. Kotani, *ibid.* **1989**, *111*, 8933.
- [3] a) R. G. Vogt in *Pheromone Biochemistry* (Hrsg.: G. D. Prestwich, G. J. Blomquist), Academic Press, New York, **1987**; b) W. C. Sun, G. D. Prestwich, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 801; c) W. C. Sun, C. S. Ng, G. D. Prestwich, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 132.
- [4] A. S. Fletcher, K. Smith, K. Swaminathan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1881.
- [5] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A*, 3. Aufl., Plenum, New York, **1990**, S. 237.
- [6] A. Streitwieser, Jr., D. M. E. Reuben, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1794.
- [7] M. R. Golse, M. A. Liermain, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* **1962**, *101*, 3 [*Chem. Abstr.* **1963**, *58*, 4451].
- [8] M. N. Rybakova, *Uch. Zap. Perm'sk. Gos. Univ. im A. M. Gor'kogo* **1970**, *207*, 278 [*Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 24821p].
- [9] B. Tomek, J. Gabriel, CS-A 148 737 (Cl. C 07c), **1973** [*Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 136485a].
- [10] A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5121.
- [11] H. C. Brown, G. A. Molander, S. M. Singh, U. S. Racherla, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1577.

## Diastereo- und enantioselektive Synthese von 2-substituierten 3-Trialkylstannylcyclohexanon durch Michael-Addition von Trialkylstannylolithium an Cyclohexenon-SAMP-Hydrazone\*\*

Von Dieter Enders\*, Klaus-Jürgen Heider und Gerhard Raabe

Organozinnverbindungen haben sich als wertvolle Bausteine für den Aufbau komplexer organischer Moleküle erwiesen<sup>[1]</sup>. Ein einfacher und effizienter Zugang zu funktionalisierten Tetraorganostannanen ist die von Still et al.<sup>[2]</sup> beschriebene 1,4-Addition von Trialkylstannylolithium an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen, wobei die intermediär entstehenden Enolate mit Protonen zu den einfachen Addukten, mit Alkyljodiden stereoselektiv zu den *anti*-Tandemaddukten<sup>[2,3]</sup>, im Fall der Addition an Enone mit Trialkylsilylchlorid zu den Silylenolthern<sup>[4]</sup> und mit Aldehyden zu den Aldolprodukten<sup>[5]</sup> abgefangen werden können. Die entstehenden 3-Trialkylstannylketone sind Homoenolat-Äquivalente<sup>[6]</sup> und lassen sich leicht zu interessanten

[\*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. K.-J. Heider, Dr. G. Raabe  
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule  
Professor-Pirlet-Straße 1, W-5100 Aachen

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken den Firmen Degussa AG, Schering AG, BASF AG, Bayer AG und Hoechst AG für Chemikalienspenden.