

Schema 1. (*R*)-4 und (*S*)-4 als neue chirale Bausteine (nur die (*S*)-Enantiomere sind dargestellt). a) H_2O_2 (6.0 Äquiv.), LiOH (3.0 Äquiv.), wäßriges EtOH , 80°C , 90 min; b) K_2CO_3 (1.2 Äquiv.), MeI (1.2 Äquiv.), Aceton, 60°C , 90 min; c) LiAlH_4 (1.0 Äquiv.), Et_2O , 20°C , 1 h; d) $(\text{COCl})_2$ (1.5 Äquiv.), NEt_3 (5.0 Äquiv.), Dimethylsulfoxid, (2.4 Äquiv.), $-70 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 15 min (Swern-Oxidation); e) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$ (1.70 Äquiv.), LDA (1.05 Äquiv.), THF , 35°C , 1 h; f) TosOH (katal.), Toluol, 20°C , 15 h.

Verbindung konkurrenzieren^[20]. Die Tatsache, daß keine Racemisierung nachweisbar ist, spricht eindeutig für das Ausbleiben einer Deprotonierung des Thioesters (*S*)-4 während dieser Reaktion. Das Spektrum möglicher Umsetzungen ausgehend von (*R*)- und (*S*)-4 vergrößert sich dadurch beachtlich.

Experimentelles

(*S*)-4: Eine Lösung von (*R*,*S*)-4 (40.0 g, 153.8 mmol) in THF (450 mL) wurde auf -100 bis -110°C gekühlt (Et_2O , N_2 (l)) und mit 1.92 M $n\text{BuLi}$ in Hexan (120.2 mL, 230.8 mmol) versetzt (40 min, $\alpha \leq -100^\circ\text{C}$). Unter Röhren wurde die Mischung 2 h zwischen -105 und -100°C gehalten. Danach wurde innerhalb von 50 min bei -100°C eine Lösung von (*-*)-7 (63.7 g, 307.7 mol) in THF (100 mL) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde zunächst 1 h zwischen -102 und -100°C gehalten und dann in ca. 25 min auf -10°C erwärmt. Die Mischung wurde in kräftig gerührte Sproz. wäßrige NaOH gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, Sproz. HCl , Wasser, gesättigter NaHCO_3 - und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und anschließend eingeeignet. Destillation 110°C /0.02 Torr lieferte (*S*)-4 (34.92 g, 87%, $\geq 97\%$ laut GC; 99% ee^[12], $[\alpha]_D^{20} = -421$ (CHCl_3 , $c = 0.04$)). Die vereinigten sauren wäßrigen Phasen wurden alkalisch gemacht (10proz. wäßrige KOH) und mit Ether extrahiert. Destillation (90°C/2 Torr) lieferte zurückgewonnenes (*-*)-7 (62.4 g, 98%). (*S*)-4: $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 0.96$ (s, 3 H); 1.05 (s, 3 H); 1.21 (m, 1 H), 1.79 (br.s, 3 H), 1.91 (m, 1 H), 1.98–2.18 (m, 2 H), 2.86 (br.s, 1 H), 5.64 (br.s, 1 H), 7.38 (s, 5 H). IR (in Substanz): $\tilde{\nu} = 2970$, 1705, 1480, 1440, 980 cm^{-1} . MS (70 eV): m/z (%): 151 (13), 123 (100), 109 (12), 107 (10), 91 (9), 81 (33). (*R*)-4 ($\geq 97\%$ laut GC; 99% ee^[12], $[\alpha]_D^{20} = +427$ (CHCl_3 , $c = 0.06$)) wurde entsprechend erhalten, wenn (+)-7 eingesetzt wurde.

Eingegangen am 26. Januar 1993 [Z 5832]

- [1] a) C. Fehr, *Chimia* **1991**, *45*, 253; b) C. Fehr, J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6909.
- [2] S. Takeuchi, N. Miyoshi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1992**, 551; S. Takeuchi, N. Miyoshi, H. Hirata, H. Hayashida, Y. Ohgo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2001; O. Piva, J.-P. Pete, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5157; D. Potin, K. Williams, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1420.
- [3] a) E. Vedejs, N. Lce, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5483; b) F. Henin, J. Muzart, J.-P. Pete, A.M'Boungou-M'passi, H. Rau, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 416; K. Matsumoto, H. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4729; A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 485; U. Gerlach, S. Hünig, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1313; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1283; L. Duhamel, P. Duhamel, S. Fouquai, J. Eddine, O. Pescard, J.-C. Plaquevent, A. Ravard, R. Solliard, J.-Y. Valnot, H. Vincens, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5495, zit. Lit.; c) enzym- oder antikörperkatalysierte enantioselektive C-Protonierung von Enolen (bis zu 96% ee): J.-L. Reymond, K. D. Janda, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2257; K. Matsumoto, S. Tsutsumi, T. Ihori, H. Ohta, *ibid.* **1990**, *112*, 9614. Übersicht: H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, *39*, 413.
- [4] Zur Spaltung von racemischem 1 siehe D. J. Bennet, G. R. Ramage, J. L. Simonsen, *J. Chem. Soc.* **1940**, 418; Lit. [5b].

- [5] a) T. Matsumoto, S. Usui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 212; R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, C. Tscharner, C. H. Eugster, G. Uhde, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2548; T. Matsumoto, S. Usui, *Chem. Lett.* **1978**, 105; Y. Masaki, K. Hashimoto, H. Iwai, K. Kaji, *ibid.* **1978**, 1203; b) T. Oritani, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 1271; Lit. [1a].

- [6] (*R*)-2 ist ein kostbarer blumiger, fruchtiger, damasonartiger Duftstoff, während (*S*)-2 eine grüne, metallische, minzartige, campherähnliche Note hat; siehe C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo (Firmenich SA), Schweizerische Patentanmeldung vom 13. Oktober 1992.

- [7] C. Fehr, J. Galindo, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1828.

- [8] Die *E/Z*-Verhältnisse wurden durch NOE-Experimente an den entsprechenden Me_3Si -Ketenacetalen bestimmt.

- [9] Eine Komplexierung des Enolats **2(Li)** mit (*-*)-7(Li) oder (*-*)-7(MgCl) (metalliertes (*-*)-7) vor der Protonierung mit (*-*)-7[1b] brachte keine Verbesserung (36% ee bzw. $< 5\%$ ee).

- [10] Die Enantiomerenreinheit wurde gaschromatographisch mit permethyliertem β -Cyclodextrin in OV-1701 als chiraler stationärer Phase bestimmt; Säulenlänge: 12 m. Zum Einsatz kürzerer Säulen siehe M. Lindström, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1991**, *14*, 765.

- [11] Über -80°C setzen sich die erhaltenen Enolate **3(Li)**–**6(Li)** via Keten **8**[7] zu 1-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexenyl)-1-pentanon um.

- [12] Durch Überführung von **3**–**6** in (2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexenyl)-methylacetat [1] LiAlH_4 , Et_2O ; 2) AcCl , Pyridin, Et_2O und gaschromatographische Messungen mit permethyliertem β -Cyclodextrin in OV-1701 als chiraler stationärer Phase bestimmt.

- [13] Abspalten von **4(Li)** mit Me_3SiCl liefert nahezu ausschließlich (*Z*)-Keten-thioether ($Z/E \geq 98$; 2: laut GC). Nach Destillation beträgt das *Z/E*-Verhältnis 83:17 (laut GC und NOE-Experimenten).

- [14] Siehe C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1093; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, Nr. 7.

- [15] Der pK_a -Wert des Substrats und die nucleofugen Eigenschaften von X sind ebenfalls von Bedeutung: Protonierung von *n*-Butyl- α -cyclothiogeraniansäure-Enolat, **2(Li)** mit X = *SnBu*, erfolgte mit geringer Enantioselektivität (30% ee).

- [16] E. M. Arnett, M. A. Nichols, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7059.

- [17] Andere Bedingungen erwiesen sich als nicht effizient (wässrige LiOH , Dimethoxyethan, 85°C ; wässrige NaOH , THF , 65°C).

- [18] Ähnliche Bedingungen wurden bereits früher zur Verseifung von Estern und Amiden angewendet: E. J. Corey, S. Kim, S. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. Tribulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620; D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellmann, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141; W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767.

- [19] K. Schank, A. Frisch, B. Zwanenburg, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4580.

- [20] C. Fehr, J. Galindo, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 228.

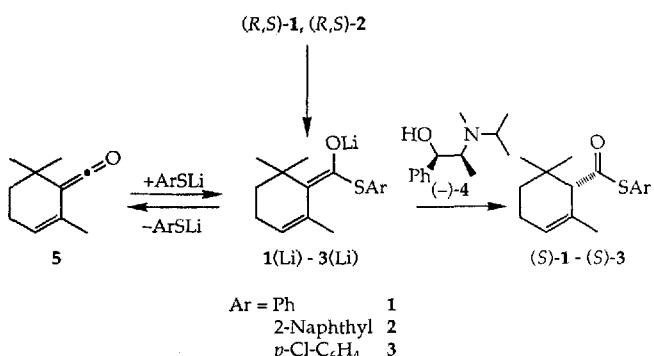
Enantioselektive Addition von aromatischen Thiolen an ein Keten

Von Charles Fehr*, Isabelle Stempf und José Galindo

In der vorausgehenden Zuschrift haben wir unter anderem über die enantioselektive Protonierung der *Z*-Thioesterenolate **1(Li)** und **2(Li)** mit 99% ee unter Verwendung von (+)- oder (*-*)-*N*-Isopropylephedrin (+)-**4** bzw. (*-*)-**4** als chiraler Protonenquelle berichtet^[1]. Voraussetzung für den Erfolg dieses Verfahrens ist die hochselektive Bildung eines *Z*-Thioesterenolats bei tiefer Temperatur, um die Bildung des Ketens **5** zu verhindern. Präparative und mechanistische Gesichtspunkte haben daraufhin unser Interesse an dem bisher nicht beschriebenen Reaktionsweg einer enantioselektiven Addition eines Thiolats an ein Keten (z.B. **5** → **1(Li)** → (*-*)-**1** oder (+)-**1**) in Gegenwart eines chiralen Protonendonors geweckt^[2, 3]. Wir beschreiben nun die erfolgreiche Realisierung dieses Verfahrens (bis zu 97% ee) und seine Erweiterung um eine katalytische Variante (bis zu 90% ee mit 2–5 Mol-% chiralem Katalysator).

[*] Dr. C. Fehr, Dr. I. Stempf^{†+1}, J. Galindo
Firmenich SA, Forschungslabore
Postfach 239, CH-1211 Genf 8 (Schweiz)
Telefax: Int. + 22/7803 334

[+] Postdoktorandin bei Firmenich (1990–1991)



Schema 1. Enantioselektive Addition von Thiolen an **5**. Die Deprotonierung von racemischem **1** und **2** ist in [1] beschrieben.

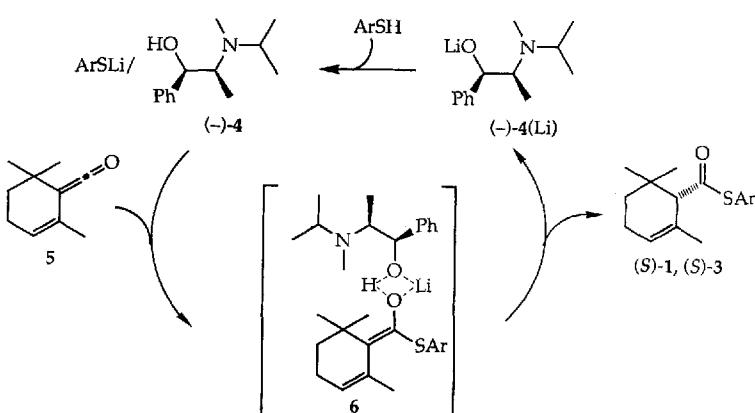
Langsame Zugabe (3–4 h) von $(-)\text{-4}$ zu einer Lösung von **5** und Lithiumthiophenolat in THF bei -55°C lieferte den Thioester $(S)\text{-1}$ in einer Ausbeute von 84 % und mit 95 % *ee* (Tabelle 1, Nr. 1). Analog wurde der Thioester $(S)\text{-3}$ in 83 % Ausbeute und mit 97 % *ee* aus **5** und Lithium-*p*-chlorthiophenolat gewonnen (Tabelle 1, Nr. 2). Da unter diesen Bedingungen das Gleichgewicht zwischen **5** und **1(Li)** (oder **3(Li)**) auf der Seite von **5** liegt, wird der Reaktionsablauf durch die Zugabe von $(-)\text{-4}$ bestimmt. Diese ermöglicht eine rasche und irreversible C-Protonierung des gebildeten Enolats. Da bei dieser Art der Reaktionsführung die Konzentration von $(-)\text{-4}$ in der Reaktionsmischung niedrig gehalten wird, bleibt das Risiko einer Protonierung des Thiolats gering^[4].

Bei dem anschließend unternommenen Versuch, einen katalytischen Prozeß zu verwirklichen, sollte das aromati-

sche Thiol ArSH in Gegenwart einer katalytischen Menge $(-)\text{-4(Li)}$ sowohl als Nucleophil als auch als Protonenquelle dienen. Wir nahmen an, daß ein Katalysezyklus entsprechend Schema 2 möglich sein sollte, sofern die Geschwindigkeit der Zugabe von ArSH zu einer Lösung von **5** und katalytischen Mengen $(-)\text{-4(Li)}$ in THF klein genug gehalten wird, um eine Anreicherung von ArSH zu vermeiden ($[\text{ArSH}] \leq [(-)\text{-4(Li)}]$), und falls das hinzugegebene Thiol selektiv durch $(-)\text{-4(Li)}$ und nicht durch das intermediär gebildete Thioesterenolat deprotoniert wird. Wir gingen davon aus, daß das gemischte Reagens $\text{ArSLi}/(-)\text{-4}$ in einem möglicherweise reversiblen Schritt an das Keten **5** addiert. Rasche und irreversible C-Protonierung des Enolatkomplexes **6** würde dann $(-)\text{-4(Li)}$ freisetzen, das erneut in den Katalysezyklus eintreten könnte.

Tatsächlich erwies sich dieses Konzept als fruchtbar. Langsame, stetige Zugabe von 1 Moläquivalent PhSH zu einer auf -27°C gekühlten Mischung von **5** und 5 Mol-% $(-)\text{-4(Li)}$ in THF lieferte $(-)\text{-1}$ (Ausbeute 86 %) mit 89 % *ee* (Tabelle 1, Nr. 3). Die Temperatur von -27°C erwies sich als optimal, denn bei tieferer Temperatur verläuft die Reaktion zu langsam und bei 0°C fällt die Enantioselektivität beträchtlich ab (ca. 50 % *ee*). Dies ist hauptsächlich eine Folge des Verbrauchs von $(-)\text{-4(Li)}$ durch Addition an **5** und der Anreicherung von PhSH . Wurden 2 Mol-% $(-)\text{-4(Li)}$ eingesetzt, so fiel der *ee*-Wert von $(-)\text{-1}$ auf 77 % (Nr. 4). Danach wandten wir die katalytischen Bedingungen (5 Mol-% $(-)\text{-4(Li)}$) auf die Addition von *p*-Chlorthiophenol an **5** an (Nr. 5) und erhielten den Thioester $(S)\text{-3}$ mit 90 % *ee*. Die langsame Zugabe der Thiole (3 h) erwies sich als Voraussetzung für das Erreichen hoher Enantioselektivitäten: Der *ee*-Wert sank auf 53 %, als *p*-Chlorthiophenol innerhalb 1 h zugegeben wurde. Herabsetzen des Gehalts an $(-)\text{-4(Li)}$ auf 2 Mol-% führte ebenfalls zu einem Verlust an enantiofacialer Differenzierung (57 % *ee*, Nr. 6), was vermutlich durch noch längere Zugabezeiten kompensiert werden müßte.

Erstaunlicherweise sind die Trends in den Enantioselektivitäten unabhängig davon, ob die Ester aus **5** oder aus den racemischen Estern via Deprotonierung/Protonierung erzeugt wurden^[1, 4]. Daher ist der Mechanismus des die Chiralität induzierenden Schritts vermutlich in beiden Verfahren gleich. In Anbetracht der erfolgreichen katalytischen Varianten, bei der mehr als 95 % der Protonen von einem achiralen aromatischen Thiol stammen, schließen wir darüber hinaus, daß ein kompakter, dem Übergangszustand ähnelnder Komplex wie **6** einer irreversiblen stereokontrollierten C-Protonierung unmittelbar vorausgeht^[5–7]. Aus Tabelle 1 und Lit.^[4] läßt sich eine auffallende Parallele zwischen den *ee*-Werten und dem pK_a -Wert des Nucleophils erkennen. Stärker saure Thiole wie *p*-Chlorthiophenol dürften vollständiger zum Thiolat deprotoniert sein^[8]. Daneben scheint der niedrigere pK_a -Wert der aromatischen Thioester **1–3** eine langsamere und selektivere Protonierung des Thioesterenolats zu gestatten.



Schema 2. Katalysierte enantioselektive Addition von aromatischen Thiolen an **5**.

Arbeitsvorschriften

a) $(S)\text{-1}$ unter stöchiometrischen Bedingungen (1 Moläquiv. $(-)\text{-4}$; Tabelle 1, Nr. 1): Eine farblose Lösung von PhSH (1.47 g, 1.36 mL, 13.33 mmol) in THF (10 mL), die einen Kristall 1,10-Phenanthrolin enthält, wurde ohne Kühlung ($35\text{--}40^\circ\text{C}$) solange mit 1.60 M $n\text{BuLi}$ (8.35 mL, 13.33 mmol) versetzt, bis sie sich violett färbte. Dann wurde sie durch Zugabe eines Tropfens $(-)\text{-4}$ entfärbt, mit THF (40 mL) verdünnt und bei -55°C mit dem Keten **5** versetzt. Innerhalb von 3 h wurde $(-)\text{-4}$ (2.76 g, 13.33 mmol in 5 mL THF) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (Fa. Bioblock Scientific) zugegeben (Temperatur: -55°C). Nach 30 min Rühren wurde die Mischung in kräftig gerührte 5proz. wäßrige NaOH gegossen und mit Et_2O extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, 5proz. wäßriger HCl , Wasser, gesättigter NaHCO_3 - und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeelegt. Kugelrohrdestillation (Ostentemperatur $130^\circ\text{C}/0.05$ Torr) lieferte $(S)\text{-1}$ (2.90 g,

84%; 95% ee [1]). Die vereinigten sauren wäßrigen Phasen wurden alkalisch gemacht (10proz. wäßrige KOH) und mit Et_2O extrahiert. Destillation lieferte zurückgewonnenes (–)-4 (2.70 g, 98%).

b) (S)-1 unter katalytischen Bedingungen (5 Mol-% (–)-4; Tabelle 1, Nr. 3): Eine farblose Lösung von (–)-4 (322 mg, 0.67 mmol) in THF (5 mL), die einen Kristall 1,10-Phenanthrolin enthielt, wurde mit 1.60 M $n\text{BuLi}$ (0.42 mL, 0.67 mmol) versetzt, bis sie sich violett färbte. Bei Zugabe des ersten Tropfens PhSH (55 mg, 0.05 mL, 0.50 mmol in 0.2 mL THF) entfärbte sich die Lösung wieder. Sie wurde mit THF (35 mL) verdünnt, auf -27°C (Kryostat bei -30°C) gekühlt und mit dem Keten 5 (2.00 g, 13.33 mmol) versetzt. Innerhalb von 3 h wurde PhSH (1.35 g, 1.25 mL, 12.30 mmol) (Gesamtmenge: 12.80 mmol, 0.96 Moläquiv.) in 5 mL THF mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugegeben (Temperatur: -27°C). Nach 30 min Röhren lieferte analoges Aufarbeiten wie bei a) beschrieben (S)-1 (2.98 g, 90% bezogen auf PhSH (86% bezogen auf 5); 89% ee).

Eingegangen am 26. Januar 1993 [Z 5833]

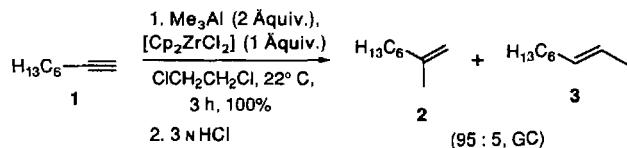
- [1] C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1091; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, Nr. 7.
- [2] a) Zu enantioselektiven, durch Amine katalysierten Additionen von Alkoholen an Ketene siehe H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9; H. Pracejus, G. Kohl, *ibid.* **1969**, *722*, 1; A. Tille, H. Pracejus, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 196; b) zu diastereoselektiven Additionen chiraler Alkohole an Ketene siehe U. Salz, C. Rüchardt, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4017; J. Jähme, C. Rüchardt, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 919; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 885; R. D. Larsen, E. G. Corley, P. Davis, P. J. Reider, E. J. J. Grabowsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7650; c) Übersichten über Additionen an Ketene: T. T. Tidwell, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 273; H. Buschmann, H. D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 480; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 477.
- [3] Für die Thio-Michael-Addition/enantioselektive Protonierung siehe A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 485.
- [4] So lieferte dreistündiges Röhren von 5 mit einer äquimolaren Mischung aus dem Lithiumthiolat und (–)-4 in THF bei -60°C (S)-1 oder (S)-3 mit einer geringeren Enantioselektivität von 81 bzw. 94% ee. Geringe enantiofaciale Differenzierungen (10–40% ee) resultierten auch aus den Umsetzungen von 5 mit BnSH oder $n\text{BuSH}$ bei -70°C und mit PhOH , MeOH oder (–)-4 bei 20°C .
- [5] Für eine enantioselektive Protonierung mit intramolekularer Protonenrückkehr siehe E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5483.
- [6] Der vorgeschlagene Mechanismus ist in Einklang mit dem ähnlichen nucleophileren Additionen an Ketene, siehe [2a, c].
- [7] Katalysierte enantioselektive Additionen von Thiolen an Cycloalkenone beschreiben H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417.
- [8] *p*-Chlorthiophenol: $\text{p}K_a = 6.96$, Thiophenol: $\text{p}K_a = 7.76$; siehe F. G. Bordwell, H. M. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6019. Aminkatalysierte Additionen von Thiolen an Maleinsäureanhydrid verlangen ebenfalls eine vorherige Dissoziation des Thiols: Die Geschwindigkeit der Addition von Thiolen ist proportional zur Säurestärke des Thiols; so reagiert *p*-Chlorthiophenol rascher als $n\text{BuSH}$ ($\text{p}K_a = 12.4$); siehe B. Dmochovsky, B. D. Vineyard, F. B. Zienty, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2874.

Schnelle Carbaluminierung von Alkinen in Gegenwart von Wasser**

Von Peter Wipf* und Sungtaek Lim

Die Carbaluminierung von Alkinen gehört zu den vielseitigsten Wegen zur Synthese von Olefinen definierter Konfiguration^[1]. Diese Methode wurde in neuerer Zeit z. B. zur Synthese von Teilstrukturen von Lophotoxin^[2], Macbecin^[3] und FK-506^[4] verwendet. Während die unkatalysierte Carbaluminierung nicht funktionalisierter Alkine selbst bei erhöhter Temperatur langsam ist, verläuft die Zirconium-katalysierte Variante^[5] unter milden Bedingungen. Die Methylaluminierung von 1-Octin 1 in Gegenwart von einem Äqui-

valent $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$ z. B. liefert nach 3 h bei 22°C ein 95:5-Gemisch von 2-Methyl-1-octen 2 und 2-Nonen 3^[6].



Bei Transmetallierungsreaktionen von Alkenylalananen^[7] fanden wir nun, daß die Zugabe von ein bis zwei Äquivalenten Wasser zur Reaktionsmischung der Carbaluminierung zu einer beachtlichen Reaktionsbeschleunigung führt. Selbst bei -70°C war die Methylaluminierung von 1-Hexin 4 in Gegenwart von 1.5 Äquivalenten H_2O innerhalb von 10 min abgeschlossen!

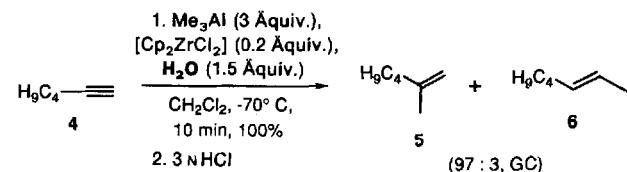


Tabelle 1 demonstriert den Anwendungsbereich dieses neuartigen Wassereffekts bei Carbaluminierungen^[8]. Einer Lösung von Me_3Al in Hexan oder Toluol wird erst $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$ sowie H_2O und dann das Alkin 4 zugesetzt. Abspangen des in 10 min bei -23°C gebildeten Vinylalan-Intermediats mit Iod führt zu 1-Iod-2-methyl-1-hexen 7 und 3-Iod-2-hepten 8, die nach chromatographischer Reinigung im Verhältnis von 98:2 in 89% Ausbeute isoliert wurden (Nr. 1). Abspangen mit Propenoxid 12 ergab den Homoallylalkohol 13 in 80% Ausbeute (Nr. 3)^[9]. Im Vergleich mit den Ergebnissen der Methylaluminierung nach Standardvorschriften, die 4–12 h bei Raumtemperatur zur Vervollständigung der Reaktion vorschreiben (Versuch Nr. 2 und 4), sind die Ergebnisse der durch Wasser beschleunigten Reaktionen beeindruckend.

Die Gegenwart von entfernten funktionellen Gruppen, z. B. Silylthern^[10] oder Hydroxygruppen, stört den Wassereffekt nicht. Die Methylaluminierung von 16 ist nach weniger als 10 min bei -23°C abgeschlossen (Nr. 6). Für Propargyl- und Homopropargylalkohole sind jedoch erhöhte Temperaturen oder längere Reaktionszeiten erforderlich. Die Methylaluminierung von 18 ergibt nach 2 h bei $-23^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$ und Abspangen mit Chlorameisensäureethylester den Ester 19 in 52% Ausbeute, 20 ergibt nach 18 h bei -23°C und Hydrolyse den silylierten Methallylalkohol 21 in 61% Ausbeute (Nr. 7 bzw. 8). Die Umsetzung des Alkohols 22 mit 0.33 Äquivalenten Me_3Al , gefolgt von Wasserbeschleunigter Carbaluminierung bei $-23^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$ (1 h) und Abspangen mit I_2 führt zum Alkenyliodid 23 in 85% Ausbeute (Nr. 9). Bei Abwesenheit von Wasser erfordert die Umwandlung von 22 zum Iodid 23 für den Carbaluminierungsschritt^[5a] 12 h bei Raumtemperatur und ergibt eine beträchtlich niedrigere Ausbeute an Abspangprodukt (Nr. 10).

Die Standard-Methylaluminierung mit Me_3Al in Gegenwart von $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$ liefert im allgemeinen recht zufriedenstellende Regioselektivitäten^[5]. Sehr langsame Reaktionen und mäßige Regioselektivitäten werden jedoch bei der Carbaluminierung mit Alanen mit größeren Alkylgruppen, z. B. mit Et_3Al , beobachtet. Daher haben wir den Einfluß von Wasser bei Ethylaluminierungen des Alkins 4 untersucht. Wie erwartet wird die Umsatzzahl drastisch erhöht: Nach

[*] Prof. Dr. P. Wipf, S. Lim
Department of Chemistry, University of Pittsburgh
Pittsburgh, PA 15260 (USA)
Telefax: Int. + 412/624-8552

[**] Diese Arbeit wurde von der University of Pittsburgh gefördert. Wir danken Professor H. Yamamoto für anregende Diskussionen.