

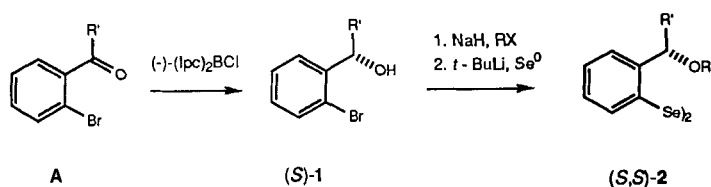
Asymmetrische Umsetzung von Arylalkenen mit Diseleniden**

Thomas Wirth*

Im Repertoire der Syntheschemiker haben Reaktionen zur Funktionalisierung nicht aktivierter CC-Doppelbindungen einen festen Platz, jedoch gibt es nicht viele stereoselektive Varianten dieser Reaktionen^[1, 2]. Stöchiometrische Additionsreaktionen chiraler Reagentien können zur asymmetrischen Synthese vorteilhaft eingesetzt werden, zumal einige dieser Addukte auch weiteren Funktionalisierungen zugänglich sind. Insbesondere bieten Funktionalisierungen nicht aktivierter Alkene mit Selenverbindungen attraktive Möglichkeiten. Bisher sind aber nur wenige asymmetrische Varianten dieser Reaktionen bekannt, da die chiralen Ausgangsverbindungen nur über vielstufige Synthesen mit schlechten Gesamtausbeuten hergestellt werden können^[3, 4].

Nachfolgend werden neue und einfach zugängliche chirale Diselenide beschrieben, die bei der Addition an Alkene interessante Stereoselektivitäten zeigen. Nach Aktivierung der Diselenide durch Überführung in Selen-Kationen werden die Alkene in Gegenwart eines Nucleophils zugegeben; die Additionsprodukte lassen sich in guten Ausbeuten isolieren. Die so erhaltenen Selenverbindungen sind attraktiv für weitere Umsetzungen^[5]. Da sie potentielle Radikalvorläufer sind, steht die gesamte Palette radikalischer Reaktionen zur Verfügung. Deprotonierung der Selenide in α -Position zum Selen bietet ebenso wie die oxidative Eliminierung Möglichkeiten zu weiteren Funktionalisierungen.

Die Synthese der Diselenide (*S,S*)-**2** gelingt über die chiralen Alkohole (*S*)-**1**^[6], die durch Reduktion der Ketone **A** mit (–)-*B*-Chloridiisopinocampheylboran [(*Ipc*)₂BCl] in Enantiomerenüberschüssen von 93 bis 96%^[7] erhältlich sind. Die Ketone können durch Grignard-Reaktion aus 2-Brombenzaldehyd und nachfolgende Oxidation mit Chrom(VI)-oxid^[8] gewonnen werden. Nach Alkylierung von **1** (nur wenn **2**, R ≠ H, erzeugt werden soll) wird mit *t*BuLi lithiiert und nach Zugabe von elementarem Selen oxidativ aufgearbeitet. Die chiralen Diselenide **2** lassen sich in Gesamtausbeuten von 50–60% isolieren.



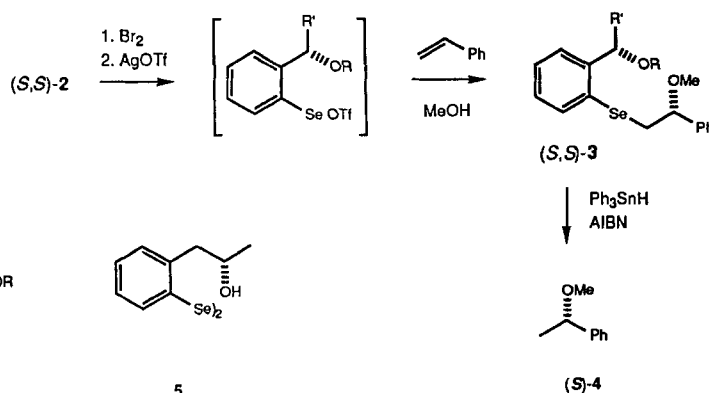
Die Diselenide **2** werden zunächst mit Brom zu den Bromiden umgesetzt, die mit Silbertriflat die reaktiveren Triflate ergeben. Durch Koordination des Sauerstoffs der OR-Gruppe an das Selen-Kation entsteht ein konformativ fixierter Heterocyclus; bei Addition des Alkens wird die Chiralität auf die neu gebildeten Asymmetriezentren übertragen. Dies wird durch die Analyse der Additionsprodukte **3** belegt. Bei den Diseleniden **2a–2d** (R' = Me, Tabelle 1) wird die Koordinationsfähigkeit des

Tabelle 1. Reaktion von (*S,S*)-Diseleniden mit Styrol zu Additionsprodukten **3**.

| Di-selenid | R | R' | δ (⁷⁷ Se) | T [°C] | Ausb. 3 [%] | de [a] 3 [%] |
|------------|-------------------------------------|----|------------------------------|--------|--------------------|---------------------|
| 2a | H | Me | 446 | –78 | 70 | 77 |
| 2a | H | Me | 446 | –100 | 67 | 83 |
| 2b | Me | Me | 428 | –78 | 63 | 74 |
| 2c | Et | Me | 425 | –78 | 58 | 74 |
| 2d | <i>t</i> Bu | Me | 414 | –78 | 68 | 36 |
| 2e | CH ₂ CH ₂ OMe | Et | 429 | –78 | 54 | 70 |
| 5 | | | 447 | –78 | 63 | 60 |

[a] Die durch GC [7] bestimmten *ee*-Werte von **4** unterscheiden sich nur wenig ($\pm 3\%$) von den *de*-Werten der Additionsprodukte **3**.

Sauerstoffs durch die Größe der Substituenten R beeinflusst: Je größer der Substituent R, desto schwächer ist die Koordination von Sauerstoff an Selen und damit der induzierende Effekt auf die neu aufgebauten Stereozentren. So zeigt bei der Addition an Styrol Verbindung **2a** mit R = H die höchste Diastereoselektivität. Einen weiteren Hinweis auf den koordinativen Effekt geben die ⁷⁷Se-NMR-Verschiebungen der Diselenide: Das Signal des Diselenides **2a** bei $\delta = 446$ ist gegenüber dem von **2d** ($\delta = 414$) um etwa 30 ppm tieffeldverschoben. Die Diastereomerenverhältnisse der Additionsprodukte **3** werden ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch sowie durch GC-Analyse^[7] der Spaltungsprodukte **4** bestimmt^[9]. Durch unabhängige Synthese von (*S*)-**4**^[10] konnte gezeigt werden, daß das *S*-konfigurierte Zentrum in **2** eine *S*-Konfiguration des neuen Asymmetriezentrums in **3** induziert, das Hauptdiastereomer der Additionsprodukte **3** also (*S,S*)-konfiguriert ist. Wird die Reaktionstemperatur von –78 °C auf –100 °C erniedrigt, so erhöht sich die Diastereoselektivität der Additionsreaktion.



Ungeschützte Hydroxygruppen (R = H) scheinen demnach die intermediären Selen-Kationen gut zu koordinieren. Ein Ethoxymethoxy-Substituent in **2e** mit im Prinzip zwei zur Koordination an Selen befähigten Sauerstoffatomen bewirkt keine erhöhte Diastereoselektivität bei der Addition. Beim Diselenid **5** ist die Position der Hydroxygruppe in der Seitenkette verändert; die Koordination findet nun nicht mehr unter Bildung eines fünf-, sondern eines sechsgliedrigen Ringes statt. Durch offensichtlich größere konformative Flexibilität sinkt der Diastereomerenüberschuß bei der Addition an Styrol auf etwa 4:1 (60% *de*).

Verändert man dagegen den sterischen Anspruch von R' in den Diseleniden **2** mit R = H, so ergeben **2f** mit R' = Et und **2g** mit R = *n*Pr bei der Addition an Styrol eine bessere Seitenselektivität als **2a**, und das Diastereomerenverhältnis steigt auf bis zu 16:1 (88% *de*) (Tabelle 2). Bei **2h** mit R = *t*Bu sinkt dieses

[*] Dr. T. Wirth

Institut für Organische Chemie der Universität
St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)
Telefax: Int. + 61/322-6017
E-mail: wirth@ubacul.unibas.ch

[**] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie mit einem Liebig-Stipendium gefördert. Ich danke Professor B. Giese für großzügige Unterstützung.

Tabelle 2. Reaktion von (S,S)-Diseleniden mit Styrol zu Additionsprodukten 3. $T = -100^\circ\text{C}$.

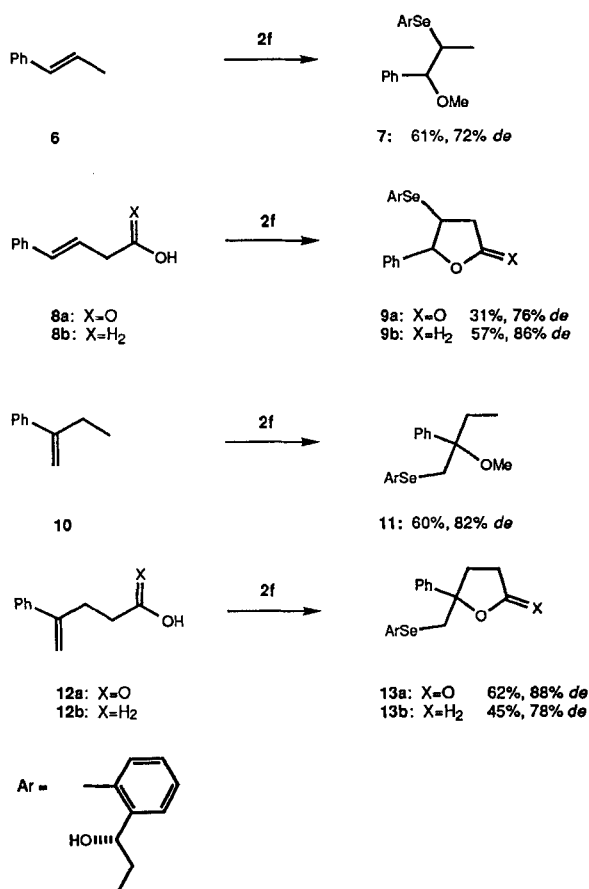
| Di-selenid | R | R' | $\delta(^{77}\text{Se})$ | Ausb. 3 [%] | de [a] 3 [%] |
|------------|---|-----|--------------------------|-------------|--------------|
| 2a | H | Me | 446 | 67 | 83 |
| 2f | H | Et | 456 | 53 | 88 |
| 2g | H | nPr | 456 | 54 | 87 |
| 2h [b] | H | tBu | [c] | 33 | 35 |

[a] Siehe Tabelle 1. [b] 2h wurde als Racemat eingesetzt [11]. [c] Nicht bestimmt.

Verhältnis auf etwa 2:1 (35% *de*). Dies beruht vermutlich auf der sterischen Belastung des fünfgliedrigen Ringes, der sich durch die Koordination des Sauerstoffs an Selen bildet.

Auch andere Arylalkene wurden mit 2f erfolgreich umgesetzt: 2f reagiert mit (*E*)-1-Phenylprop-1-en 6 in 61% Ausbeute und 72% *de* zum Additionsprodukt 7; mit 2-Phenylbut-1-en 10 wird in 60% Ausbeute und 82% *de* die Verbindung 11 gebildet.

Ein intramolekulares Abfangen der durch Addition der elektrophilen Selen-Spezies entstehenden Selenonium-Verbindungen ist ebenfalls möglich. So reagieren die Carbonsäuren 8a^[12] und 12a^[13] zu den Lactonen 9a bzw. 13a; die Alkohole^[14] 8b und 12b liefern die substituierten Tetrahydrofurane 9b bzw. 13b. Die intramolekulare Addition des Nucleophils ist bevorzugt: Auch bei Zugabe von 6 Äquivalenten Methanol bilden die Alkene 8 und 12 keine selenhaltigen Produkte mit Methoxygruppen. Wie die Produkte 11 und 13 zeigen, können durch die Titelreaktion auch quartäre Kohlenstoffzentren mit guter asymmetrischer Induktion aufgebaut werden. Alkene ohne Arylgruppen liefern teilweise Gemische von Regioisomeren mit niedrigeren Diastereoselektivitäten.



Es werden neue chirale Diselenide vorgestellt, die in wenigen Schritten leicht zugänglich sind. Bei der Addition an Arylalkene können Diastereoselektivitäten bis zu 88% erreicht werden. Durch die weiteren Funktionalisierungsmöglichkeiten der Additionsprodukte öffnen die chiralen Diselenide neue Türen zu asymmetrischen Synthesen. Die Verwendung anderer Nucleophile bei den Additionsreaktionen sowie die Synthese von Diseleniden mit anderen koordinierenden Heteroatomen werden zur Zeit untersucht.

Experimentelles

Synthese der Diselenide 2: 10 mmol des 1-(2-Bromphenyl)alkohols 1 oder -ethers 1, OR statt OH, werden in 100 mL wasserfreiem THF unter Argon bei -78°C vorgelegt und langsam mit 30 mmol *t*BuLi versetzt. Nach 30 min Rühren bei 0°C werden 1.18 g (15 mmol) Selen (grau) zugegeben. Es wird weitere 3 h bei 20°C gerührt; dann werden 100 mL 1 N HCl zugegeben. Man extrahiert dreimal mit *tert*-Butylmethylether, trocknet die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 , setzt 100 mg KOH zu und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan: *tert*-Butylmethylether 2:1) liefert die Diselenide 2 in 50–60% Gesamtausbeute als gelbe Öle. – Ausgewählte spektroskopische Daten für 2f: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.65 (dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 4H), 2.28 (s, 2H), 4.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.3, 31.3, 74.7, 126.4, 128.3, 129.1, 130.0, 135.3, 146.5$; $^{77}\text{Se-NMR}$ (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 456.1$; $[\alpha]_D^{20} = +262.0$ ($c = 1$, CHCl_3); korrekte Elementaranalyse für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Se}_2$.

Addition der Diselenide 2 an Styrol: 0.1 mmol 2 werden in 4 mL wasserfreiem Diethylether unter Argon bei -78°C vorgelegt und mit 0.11 mmol Brom (0.11 mL einer 1 M Lösung in CCl_4) versetzt. Nach 10 min werden 72 mg (0.28 mmol) Silbertriflat in 0.1 mL Methanol zugegeben, und es wird 20 min bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf -100°C gekühlt und mit 0.046 mL (0.4 mmol) Styrol versetzt. Nach 2 h Rühren gibt man 0.04 mL (0.3 mmol) *sym*-Collidin zu, erwärmt auf 20°C und wäscht mit 5 mL 7proz. wässriger Citronensäure-Lösung. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet; nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das Additionsprodukt 3 an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Pentan: *tert*-Butylmethylether 3:1). – Ausgewählte spektroskopische Daten für 3f: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.79 (quin, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.41 (s, 1H), 3.10–3.30 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 4.36 (dd, $J = 8.5, 5$ Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 7.13–7.51 (m, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.4, 31.2, 36.2, 57.0, 74.7, 83.0, 126.4, 126.7, 127.6, 128.0, 128.2, 128.6, 129.7, 133.7, 140.8, 146.0$; korrekte Elementaranalyse für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Se}_2$.

Eingegangen am 30. März,
veränderte Fassung am 28. April 1995 [Z 7848]

Stichworte: Arylalkene · Asymmetrische Synthesen · Chirale Diselenide · Selenverbindungen

- [1] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [2] a) E. N. Jacobsen in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, S. 159–202; b) B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4378–4380.
- [3] a) S. Tomoda, K. Fujita, M. Iwaoka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 129–131; b) K. Fujita, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Chem. Lett.* **1994**, 923–926.
- [4] R. Déziel, S. Goulet, L. Grenier, J. Bordeleau, J. Bernier, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3619–3621.
- [5] C. Paulmier, *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1986**.
- [6] M. Srebnik, P. V. Ramachandran, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2916–2920.
- [7] Bestimmung durch GC, chirale Säule: Chrompack, β -CD-permethyliert, 25 m.
- [8] F. Bickelhaupt, C. Jongsma, P. de Koe, R. Lourens, N. R. Mast, G. L. van Mourik, H. Vermeer, R. J. M. Weustink, *Tetrahedron* **1976**, 32, 1921–1930.
- [9] Die Anreicherung eines Diastereomers bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung wird ausgeschlossen, da die NMR-Spektren der Rohprodukte übereinstimmende Diastereomerenverhältnisse zeigen.
- [10] H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1539–1546.
- [11] Bei der Synthese des Diselenids 2h konnte das Keton mit (–)-(Ipc)₂BCl nicht reduziert werden. 2h wurde daher als Racemat eingesetzt; auf die zusätzliche Bestimmung der Diastereoselektivität durch den *ee*-Wert des Ethers 4 wurde verzichtet.
- [12] T. R. Hoye, W. S. Richardson, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 688–693.
- [13] S. Handa, K. Jones, C. G. Newton, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3841–3844.
- [14] Synthese der Alkohole durch Reduktion der Carbonsäuren mit LiAlH_4 .