

Stereokontrolle in der organischen Synthese durch Verwendung der Diphenylphosphorylgruppe

Jonathan Clayden* und Stuart Warren

Im Jahr 1959 zeigte Horner, daß metallierte Alkyldiphenylphosphphanoxide mit Aldehyden oder Ketonen zu Alkenen reagieren. Mit dieser Reaktion hielt die Diphenylphosphorylgruppe Einzug in die organische Synthese. Die intensive Forschung in den seither vergangenen Jahren ergab, daß diese Olefinierung – die Horner-Wittig-Reaktion – einzigartige Eigenschaften aufweist, die sie zu mehr machen als nur einfach der Phosphinoxid-Variante der bekannteren, auf Phosphorreagentien basierenden Olefinierungen – der Wittig-Reaktion (mit Phosphoniumsalzen) und der Wadsworth-Emmons-Reaktion (mit Phosphonsäureestern). Der Schwerpunkt der frühen Arbeiten zur Horner-Wittig-Reaktion lag auf der Reaktivität der Phosphinoxide und der Regioselektivität ihrer Umsetzungen; seit kurzem ist das

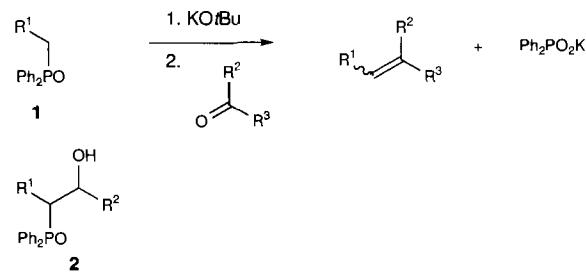
Potential der Ph_2PO -Gruppe, die Konfiguration von Alkenen zu kontrollieren, um das jeweils gewünschte Stereoisomer mit hoher stereochemischer Reinheit zu erhalten, in den Vordergrund getreten. Aus den Untersuchungen dieser stereokontrollierten Horner-Wittig-Reaktionen wuchs die Erkenntnis, daß mit der Ph_2PO -Gruppe nicht nur die zweidimensionale Konfiguration von Alkenen kontrolliert werden kann, sondern ganz allgemein dreidimensionale. Nach einer kurzen Einführung in die Chemie der Phosphinoxide werden wir uns hier mit der Horner-Wittig-Reaktion sowohl in ihrer ursprünglichen Form als auch mit „stereokontrollierenden“ Varianten befassen. Anschließend werden wir über den stereoselektiven Aufbau von Molekülen berichten, die eine Ph_2PO -Gruppe enthalten, wobei die Schwerpunkte auf

dem Einfluß der Ph_2PO -Gruppe auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion sowie auf der Rolle der einzigartigen Kombination ihrer Eigenschaften – sterischer Anspruch, Elektronegativität und Lewis-Basizität – bei der Kontrolle dieser Reaktionen liegen werden. Schließlich werden wir einen praktischen Ratgeber zu dieser Chemie präsentieren, in dem alle Arten von funktionalisierten Alkenen behandelt werden, die mit Hilfe der Ph_2PO -Gruppe hergestellt wurden, und allgemeine Richtlinien enthalten sind, die, wie wir hoffen, dem präparativ arbeitenden Chemiker helfen werden, das Beste aus dem zu machen, was die Ph_2PO -Gruppe zu bieten hat.

Stichworte: Alkene · Asymmetrische Synthesen · Horner-Wittig-Reaktionen · Phosphinoxide · Synthetische Methoden

1. Einführung

Bei Horners ersten Olefinierungen mit Phosphinoxiden^[1–3] wurden Benzylidiphenylphosphphanoxide **1** ($\text{R}^1 = \text{Ar}$) mit einer Kaliumbase ($\text{KO}t\text{Bu}$) metalliert, und nach Zugabe eines Aldehyds oder Ketons erhielt man das Alken in einem Schritt (Schema 1). Im Unterschied dazu lieferte die Reaktion mit Lithiumbasen nicht das Alken, sondern kam am Zwischenprodukt **2** zum Erliegen^[1–4]. Diese β -Hydroxyphosphinoxid-Zwischenstufen sind im allgemeinen sogar bei 20 °C stabil, und da sie normale, isolierbare und gewöhnlich kristalline Verbindungen sind, ist im Vergleich zur Wittig-^[5–7] und zur Wadsworth-Em-



Schema 1. Horner-Olefinierung mit Phosphinoxiden.

mons-Variante^[7, 8] ein bestimmtes Maß an Kontrolle über die Horner-Wittig-Reaktion möglich. Wie wir erkennen werden, lassen sich unsere Möglichkeiten, durch Wahl von Ausgangsverbindungen mit einer bestimmten Konfiguration und von Reaktionsbedingungen, die die Bildung des gewünschten Stereoisomers begünstigen, in die Horner-Wittig-Reaktion einzugreifen, mit den Feineinstellungen vergleichen, die ein Mechaniker am Motor eines Autos vornehmen kann. Dagegen erscheint die ste-

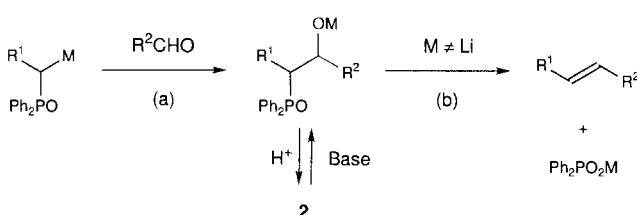
[*] Dr. J. Clayden

Department of Chemistry, University of Manchester
Oxford Rd., GB-Manchester M13 9PL (Großbritannien)
Telefax: Int. + 161/275-4598
E-mail: j.p.clayden@man.ac.uk

Dr. S. Warren
University Chemical Laboratory
Lensfield Rd., GB-Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)

reochemische Kontrolle bei den Wittig- und Wadsworth-Emmons-Reaktionen eher wie das Drücken von Knöpfen am Armaturenbrett oder die Wahl, welcher Kraftstoff in den Tank gefüllt wird.

Es wird nur selten von der Horner-Wittig-Reaktion die Rede sein, sondern eher von ihren beiden getrennt durchführbaren Teilschritten, der Horner-Wittig-Addition eines lithiierten Alkyldiphenylphosphanoxids an einen Aldehyd und der Horner-Wittig-Eliminierung, der konzertierten Entfernung von Diphenylphosphinsäure aus einem β -Hydroxyphosphonoxid (Schema 2).



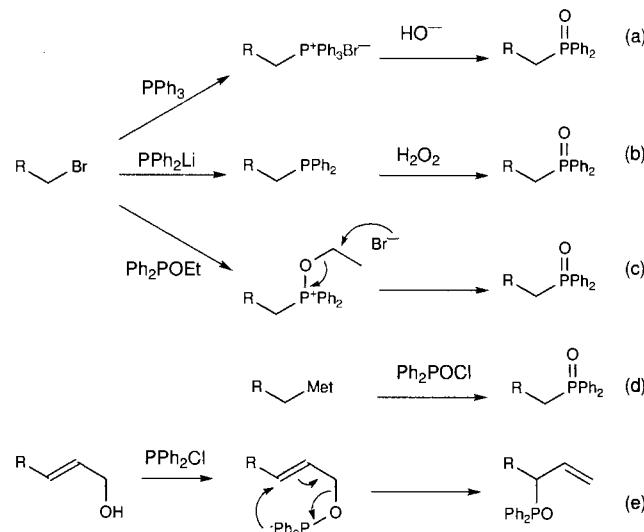
Schema 2. Die Horner-Wittig-Reaktion; a) Horner-Wittig-Addition, b) Horner-Wittig-Eliminierung.

Viele der noch zu diskutierenden Horner-Wittig-Eliminierungen werden nicht von β -Hydroxyphosphonoxiden ausgehen, die durch direkte Horner-Wittig-Additionen hergestellt wurden. Jede Reaktionssequenz, die zu einem Alkohol mit einer β -Ph₂PO-Gruppe führt, kann verwendet werden, um eine Horner-Wittig-Zwischenstufe zu bilden. Wir werden uns auf die häufig durch die besonderen Eigenschaften der Ph₂PO-Gruppe induzierten stereochemischen Kontrollmechanismen dieser Umsetzungen konzentrieren.

Der Nutzen der Ph₂PO-Gruppe in der Synthese ergibt sich nicht nur aus der Stereoselektivität der Reaktionen mit Phosphonoxiden. Verbindungen, die die Ph₂PO-Gruppe enthalten, sind oft kristallin, was für die synthetische Anwendung von stereoselektiven Reaktionen wichtig ist, da die Stereoisomere dann durch Kristallisieren getrennt und gereinigt werden können^[9]. Wegen der Elektronegativität der Ph₂PO-Gruppe bestimmt deren stereochemische Anordnung relativ zu den anderen polaren Gruppen in einem Molekül dessen Gesamtpolarität, was die chromatographische Trennung der Diastereomere erheblich vereinfacht^[9].

Die Fähigkeit der Ph₂PO-Gruppe, Anionen zu stabilisieren, erleichtert die Anionisierung. Komplizierte Moleküle lassen sich so rasch durch Metallierung und Alkylierung, Hydroxyalkylierung oder Acylierung von einfachen Alkyldiphenylphosphan-

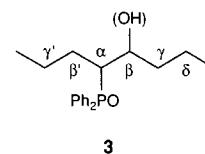
oxiden erhalten. Die gängigsten Methoden zur Herstellung der Ausgangsverbindungen für eine solche Sequenz sind in den Gleichungen (a)–(e) in Schema 3 gezeigt: a) nucleophile Substitution mit Triphenylphosphan und nachfolgende Hydrolyse des Phosphoniumsalzes^[9], b) nucleophile Substitution mit Lithium-diphenylphosphanid und anschließende Oxidation des Phosphans^[10–12], c) die Arbuzov-Reaktion^[13, 14], d) Phosphorylierung einer Organometallverbindung mit Ph₂POCl sowie e) (für Allylphosphonoxide) die Arbuzov-Umlagerung^[15]. Dar-



Schema 3. Methoden zur Herstellung von einfachen Phosphonoxiden.

über hinaus wurden die Ausgangsverbindungen durch Addition eines Phosphor-Nucleophils an Aldehyde^[16] sowie durch Wittig-Reaktion von cyclischen Phosphoniumsalzen^[17–22] hergestellt. Diese Verfahren können auch zu einem späteren Zeitpunkt in einer Synthese angewendet werden, um die Ph₂PO-Gruppe in ein anspruchsvolleres Kohlenstoffgerüst einzuführen^[11, 23, 24].

Anhand von Verbindung **3** ist gezeigt, wie wir die chiralen Zentren und Substituenten in einem Phosphonoxid benennen werden. Die beiden Ketten am Ph₂PO-substituierten C-Atom unterscheiden sich durch die Anwesenheit der Hydroxygruppe, die schließlich eliminiert wird, und die griechischen Buchstaben bezeichnen die Position in bezug auf das Phosphoratom.



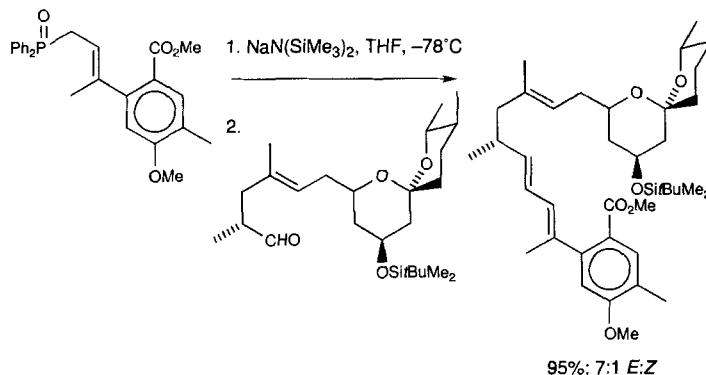
Jonathan Clayden wurde 1968 in Kampala (Uganda) geboren und wuchs in Bradwell-on-sea an der Ostküste von Essex (Großbritannien) auf. 1989 schloß er an der University of Cambridge sein Chemiestudium ab, wo er unter der Leitung von Dr. Stuart Warren Untersuchungen an Phosphonoxiden durchführte und 1992 promoviert wurde. Anschließend verbrachte er 18 Monate an der École Normale Supérieure, Paris (Frankreich), wo er bei Prof. Marc Julia übergangsmetallkatalysierte Reaktionen von Sulfonen untersuchte. 1994 wurde er am Department of Chemistry der University of Manchester zum Lecturer ernannt. Zu seinen Forschungsgebieten gehören die Stereoselektivität bei organischen Reaktionen sowie die Organische Chemie der Hauptgruppenelemente.

2. Zweidimensionale Stereokontrolle mit der Ph_2PO -Gruppe: die Horner-Wittig-Reaktion

Die Diphenylphosphoranylgruppe ist für die Synthese von Molekülen mit C-C-Doppelbindungen sehr gut geeignet. Die frühen Arbeiten auf diesem Gebiet konzentrierten sich auf die Knüpfung der Bindung sowie die Regioselektivität dieser Synthesen, später fanden die Möglichkeiten, mit der Ph_2PO -Gruppe die zweidimensionale Konfiguration von Alkenen zu kontrollieren und wahlweise jedes Stereoisomer mit hoher stereochemischer Reinheit herzustellen, größeres Interesse. Die stereochemische Kontrolle der Doppelbindungskonfiguration durch die Ph_2PO -Gruppe ist nur ein Spezialfall der asymmetrischen Stereokontrolle, die wir in Abschnitt 3 eingehender behandeln werden.

2.1. Die einstufige Horner-Wittig-Reaktion

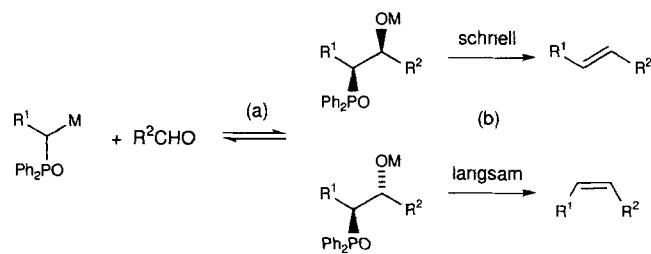
Metallierte Alkyldiphenylphosphorane **1** mit funktionellen Gruppen in α -Stellung, wie $\text{R}^1 = \text{Benzyl}^{[4, 25]}, \text{Allyl}^{[10, 12, 26-31]}, \text{CN}^{[32]}, \text{Isoxazol}^{[33]}, \text{NR}_2^{[14]}, \text{OR}^{[34, 35]}, \text{SR}^{[36]}$, können mit Aldehyden und Ketonen eine einstufige Horner-Wittig-Reaktion eingehen (Schema 1). Die Horner-Wittig-Eliminierung folgt unmittelbar nach der Horner-Wittig-Addition ohne Isolierung einer Zwischenstufe. Diese Reaktionen wurden von Lythgoe et al. ^[10, 26, 37] sowie anderen ^[29-31] in Synthesen von Vitamin D und seinen Analoga breit angewendet. Ein wichtiges neueres Beispiel ist der vorletzte Schritt in Smith's Synthese von Milbemycin β_3 ^[38] (Schema 4).



Schema 4. Ausschnitt aus Smith's Synthese von Milbemycin β_3 .

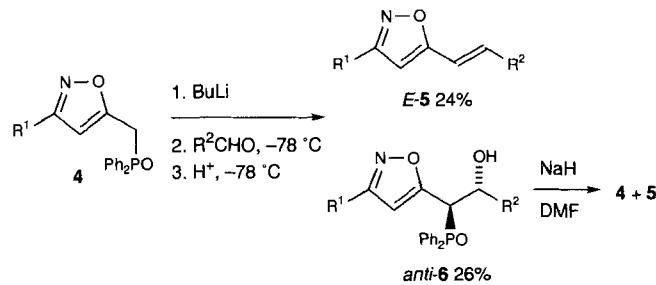
Einstufige Horner-Wittig-Reaktionen sind wie die entsprechenden Wadsworth-Emmons-Reaktionen gewöhnlich (*E*)-selektiv ^[7] (Schema 5).

Das metallierte Horner-Wittig-Addukt zerfällt bei diesen Einstufenprozessen leicht, da R^1 die Konjugation begünstigt oder die negative Ladung stabilisiert und die Aktivierungsenergie für die Eliminierung verringert. Die (*E*)-Stereoselektivität ist höchstwahrscheinlich eine Folge der Reversibilität der Addition eines Alkyldiphenylphosphorans mit einer zusätzlichen anionenstabilisierenden Gruppe R^1 an eine Carbonylgruppe. Durch diese Reversibilität können sich die beiden diastereomeren Addukte ineinander umwandeln, und die schnellere Eliminierung beim *syn*-Addukt bedingt die selektive Bildung des (*E*)-Alkens (Schema 5). Vedejs ^[5] hat eine analoge Erklärung für die (*E*)-Se-



Schema 5. Die (*E*)-selektive einstufige Horner-Wittig-Reaktion; a) reversibel, wenn R^1 anionenstabilisierend ist, b) Reaktionsgeschwindigkeit ist erhöht, wenn R^1 anionenstabilisierend oder zur Konjugation fähig ist. (In diesen sowie in allen folgenden Formeln (mit Ausnahme einiger in den Abschnitten 3.3.2, 3.3.3 und 4.5) ist jeweils nur die relative Konfiguration wiedergegeben.)

lektivität von Wittig-Olefinierungen mit stabilisierten Phosphonium-Yliden abgelehnt, da er die Existenz von intermedienen Betainen bezweifelt. Für Horner-Wittig-Reaktionen ist bekannt, daß „Betaine“ gebildet werden, da sie isoliert werden können, so daß kein Grund besteht, diese Erklärung auszuschließen. Tatsächlich ergab die Behandlung des Horner-Wittig-Addukts *anti*-**6** mit NaH in DMF ein Gemisch aus dem Ausgangsphosphorane **4** und dem Alken (*E*)-**5**, was zeigt, daß die Äquilibrierung während der Eliminierung eintreten kann: Die stereospezifische Eliminierung ausgehend von *anti*-**6** würde zu (*Z*)-**5** führen ^[33].



Viele dieser Einstufenreaktionen haben direkte Analoga in der Wittig- und der Wadsworth-Emmons-Reihe und ziehen keinen Vorteil aus den besonderen Eigenschaften der Ph_2PO -Gruppe. In vielen Fällen, in denen die einstufige Horner-Wittig-Reaktion in Synthesen angewendet wurde, wählte man die Phosphorane-Variante lediglich, weil sie besser verlief als die alternativen Verfahren ^[35, 37, 39]. Ein Vorzug, den die Horner-Wittig-Reaktion mit der Wadsworth-Emmons-Reaktion gemeinsam hat, ist die Wasserlöslichkeit des eliminierten Produktes, einem Diphenylphosphinsäuresalz, das durch einfaches Waschen mit Wasser entfernt werden kann. Demgegenüber ist die Abtrennung des eliminierten Triphenylphosphorans von den Alkenen allgemein ein praktisches Problem der Wittig-Reaktion.

2.2. Die zweistufige Horner-Wittig-Reaktion

Bei den in Abschnitt 2.1 beschriebenen und in Schema 5 zusammengefaßten Umsetzungen sind sowohl die Horner-Wittig-Addition des lithiierten Phosphorans an den Aldehyd und die Rückreaktion als auch die sterisch bevorzugte Horner-Wittig-

Eliminierung von Lithiumdiphenylphosphinat aus dem *syn*-Addukt unter Bildung eines (*E*)-Alkens schnelle Reaktionen. Bei einfachen „nichtstabilisierten“ lithiierten Phosphanoxiden ist das nicht der Fall. Mit R^1 = Alkyl oder H finden weder die Rückreaktion noch die Eliminierung statt, und durch Zusatz von Wasser zu einem Horner-Wittig-Reaktionsgemisch bei 0 oder 20 °C wird nicht das Alken, sondern ein stabiles, oftmals kristallines β -Hydroxyphosphanoxid erhalten^[9]. Sogar die Horner-Wittig-Addukte von stabilisierten Lithiumderivaten von Phosphanoxiden **1** (R^1 = Benzyl^[9, 25], Allyl^[40–42], Isoazol^[33], NR_2 ^[39, 43], OR^[44, 45], SR^[46]) können vor der Eliminierung isoliert werden, wenn die Bedingungen sorgfältig gewählt sind (beispielsweise können die Addukte **2** von Benzylidiphenylphosphanoxid **1** (R^1 = Ph) unterhalb von –50 °C abgefangen werden)^[25]. Entscheidend für diese Kontrolle ist die Verwendung einer Lithiumbase: Das Lithium-Gegenion bindet sich stark an das während der Reaktion gebildete Oxyanion und verhindert damit dessen Angriff auf die elektrophile Ph_2PO -Gruppe. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die Phosphanoxide von ihren Phosphonium- und Phosphonat-Analoga und machen Alkene mit sehr hoher stereochemischer Reinheit zugänglich. Die diastereomeren Horner-Wittig-Addukte **2**, die typischerweise in einem *anti:syn*-Verhältnis von 85:15 entstehen, lassen sich gewöhnlich leicht flashchromatographisch oder durch Kristallisation trennen^[9]. Die Umsetzung jedes Diastereomers mit einer Natrium- oder Kaliumbase in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel (im allgemeinen NaH in Dimethylformamid (DMF) oder KOH in Dimethylsulfoxid (DMSO))^[47] liefert ein wesentlich nucleophileres Oxyanion und führt dann stereospezifisch^[47] über eine *syn*-Eliminierung von Natrium- oder Kaliumdiphenylphosphinat zu einem Stereoisomer^[9, 20, 48, 49]. Diese mehrstufige Sequenz aus Horner-Wittig-Addition, Reinigung des Intermediats und Horner-Wittig-Eliminierung bezeichnen wir als stereokontrollierte Horner-Wittig-Reaktion^[9] (Schema 6).

Bedingt durch die *anti*-Selektivität der Horner-Wittig-Addition (die Diastereomere *anti*-**2** können gewöhnlich in reiner Form in 60–80 % Ausbeute isoliert werden) eignet sich diese Route im allgemeinen nur für die Synthese von (*Z*)-Alkenen. Für eine praktikable Synthese von (*E*)-Alkenen durch Horner-Wittig-Eliminierung ist ein Zugang zum *syn*-Diastereomer *syn*-**2** in hohen Ausbeuten erforderlich^[50]. Der übliche Weg^[9, 13, 51]

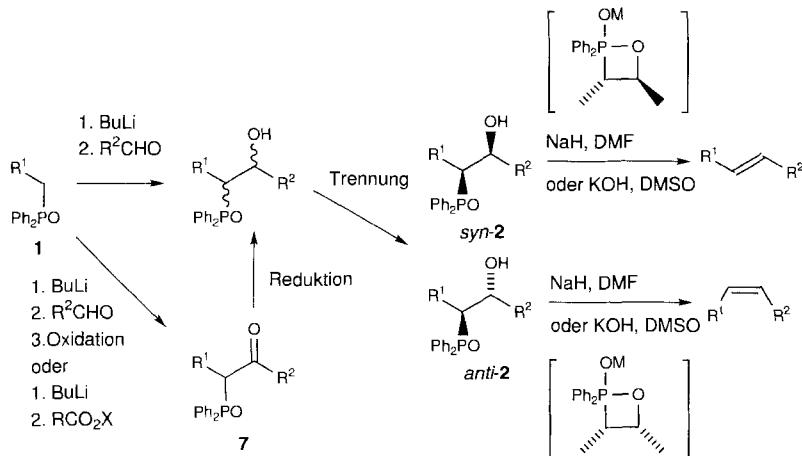
geht aus von einem β -Oxophosphanoxid **7**, das leicht durch Acylierung eines Alkyldiphenylphosphanoxids oder durch Oxidation der durch Horner-Wittig-Addition im Gemisch erhaltenen Diastereomere **2** zugänglich ist. Die Reduktion des Ketons **7** mit $NaBH_4$ und nachfolgende Reinigung liefern im allgemeinen wieder das *syn*-Diastereomer des Adduktes **2** in einer Ausbeute von 80–95 %^[9, 51].

Die Horner-Wittig-Eliminierung der *syn*- oder *anti*- β -Hydroxyphosphanoxide **2** wird gewöhnlich mit NaH in DMF oder mit KOH in DMSO durchgeführt. Mit NaH/DMF bildet sich während der Reaktion normalerweise ein dicker, lockerer Niederschlag von Natriumdiphenylphosphinat. Nach neueren Ergebnissen ist KOH/DMSO in einigen Fällen vorteilhafter, da die Bildung von Nebenprodukten (beispielsweise durch Fragmentierungsreaktionen^[52]) verringert und die Stereospezifität der Eliminierung erhöht ist^[42].

Die relative Konfiguration des Horner-Wittig-Addukts **2** und damit die *syn*-Spezifität der Eliminierung wurden durch Kristallstrukturanalyse bestätigt. Da sich die NMR-Spektren der *syn*- und *anti*-Addukte deutlich unterscheiden, können auch die Konfigurationen weiterer Verbindungen NMR-spektroskopisch zuverlässig zugeordnet werden^[47]. Die Eliminierung ist im allgemeinen vollkommen stereospezifisch: Aus reinen *anti*- β -Hydroxyphosphanoxiden erhält man reine (*Z*)-Alkene und aus reinen *syn*- β -Hydroxyphosphanoxiden reine (*E*)-Alkene. Diese Stereospezifität ist nur dann beeinträchtigt, wenn R^1 in **2** eine zur Konjugation fähige oder anionenstabilisierende Gruppe ist; in diesem Fall kann die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit der Horner-Wittig-Rückreaktion von *anti*-**2** zu einem „stereochemischen Leck“ führen, indem zum Teil das schneller eliminierende *syn*-Diastereomer und damit das (*E*)-Alken entstehen^[9, 25].

3. Chiralitätskontrolle mit der Ph_2PO -Gruppe

Wie wir bereits gesehen haben, sind β -Hydroxyphosphanoxide stabile, oftmals kristalline Verbindungen. Zusammen mit der Stereospezifität der Horner-Wittig-Eliminierung bedeutet dies, daß jeder stereoselektive Weg zu einem β -Hydroxyphosphanoxid zu einem stereochemisch reinen Alken führen kann. Vor diesem Hintergrund wurde eine ganze Reihe von Reaktionen untersucht, in denen die Ph_2PO -Gruppe – oft über mehrere Schritte einer Synthese – den stereoselektiven Aufbau eines benachbarten Zentrums mit Hydroxygruppe lenkt. Aus diesen Arbeiten entwickelte sich die Idee, daß die Ph_2PO -Gruppe nicht nur bei der Kontrolle der Doppelbindungskonfiguration von Nutzen ist, sondern auch beim stereoselektiven Aufbau von Chiralitätszentren im allgemeinen. In Abschnitt 3 werden wir uns damit ausführlich befassen und zeigen, daß der stereochemische Einfluß der Ph_2PO -Gruppe in einem Molekül sehr viel weiter reichen kann, als bis zu einem benachbarten OH-substituierten Kohlenstoffatom, und daß die Chemie der Ph_2PO -Gruppe somit die Grundlage für die stereoselektive Synthese von Verbindungen bilden kann, bei denen sowohl die



Schema 6. Die stereokontrollierte Horner-Wittig-Reaktion.

Chiralität als auch (E)/(Z)-Konfigurationen kontrolliert werden müssen.

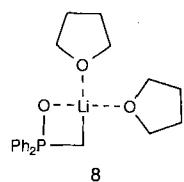
Die von der Ph_2PO -Gruppe ausgeübte Stereokontrolle kann anhand ihrer drei wesentlichen Eigenschaften verstanden werden: ihrer Größe, ihrer Elektronegativität und ihrer Fähigkeit, Wasserstoffbrückenbindungen sowie Lewis-Säure-Base-Komplexe zu bilden.

3.1. Additionsreaktionen lithiiierter Alkyldiphenylphosphinoxide

Die anionenstabilisierende Wirkung der Ph_2PO -Gruppe erleichtert α -Metallierungen, und die Umsetzung eines α -lithiierten Alkyldiphenylphosphinoxids mit einem Carbonyl-Elektrophil ist oft stereoselektiv, was die Reaktion zu einem wertvollen Verfahren für den Aufbau von Verbindungen mit einer Ph_2PO -Gruppe macht.

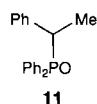
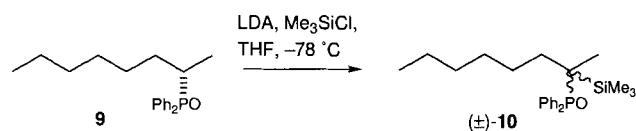
3.1.1. Die Struktur lithiiierter Alkyldiphenylphosphinoxide

Um die Reaktionen lithiiierter Phosphinoxide erklären zu können, müssen wir ihre Struktur betrachten. Ab-initio-Rechnungen legen nahe, daß lithiierte Alkyldiphenylphosphinoxide in THF als Monomere mit viergliedrigen P-C-Li-O-Ringen vorliegen und mit ein oder zwei Molekülen THF-komplexiert sind:



Für das lithiierte Methyldiphenylphosphinoxid wird Struktur **8** vorgeschlagen^[53a].

Neuere Arbeiten^[54a] haben ergeben, daß lithiierte Phosphinoxide nicht konfigurationsstabil sind, wenn das stereogene Kohlenstoffatom Phosphor und Lithium trägt. Setzte man beispielsweise enantiomerenreines ($>95\% ee$) Phosphinoxid **9** mit BuLi oder Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei -78°C und dann unter Grignard- oder Barbier-Bedingungen mit Elektrophilen um, erhielt man das Produkt **10** als Racemat. Vedejs und Garcia-Rivas^[55] haben berichtet, daß Benzylphosphinoxide wie **11** lithiiert und anschließend mit chiralen Protonenquellen wieder zu den Ausgangsphosphinoxiden mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen protoniert werden können.



3.1.2. Additionen an Aldehyde und Ketone – die Horner-Wittig-Addition

Wie in Abschnitt 2.2 erwähnt, entsteht bei der Horner-Wittig-Addition gewöhnlich bevorzugt das *anti*-Diastereomer des Produktalkohols. In Tabelle 1 sind die in einigen repräsentativen Horner-Wittig-Additionen von Phosphinoxiden **12** an Aldehyde und Ketone erhaltenen Stereoselektivitäten aufgeführt.

Mit den Selektivitäten unter Nr. 1–5 (etwa 85:15) als Standard ist festzustellen, daß die *anti*-Selektivität nahezu unabhängig ist von R^2 und nur bei sehr großem (Nr. 6) oder sehr kleinem R^2 (Nr. 7, 8) leicht abnimmt, beträchtlich verringert ist bei großem R^1 (Nr. 9–12) und wenn R^1 eine funktionelle Gruppe trägt, die Li^+ komplexieren kann (Nr. 13–18). In einem Spezialfall dieser Situation war die Selektivität invertiert: Wenn die komplexierende Gruppe ein lithiiertes Stickstoffatom enthält (Nr. 19), wurde eine sehr gute *syn*-Selektivität festgestellt.

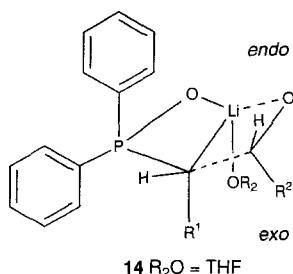
Tabelle 1. Horner-Wittig-Additionen.

Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	Ausb. [%]	<i>anti</i> : <i>syn</i>	Lit.
1	Me	Ph	H	H	88	88:12	[9]
2	Et	Ph	H	H	86	85:15	[9]
3	Bu	Ph	H	H	84	84:16	[9]
4	<i>i</i> Bu	Ph	H	H	81	80:20	[9]
5	Ph	Ph	H	H	88	83:17	[9]
6	Me	C_6H_{11} , [a]	H	H	86	79:21	[9]
7	Me	Me	H	H	93	75:25	[9]
8	Ph	Me	H	H	97	72:28	[9]
9	<i>i</i> Pr	<i>n</i> Pr	H	H	84	57:43	[82]
10	<i>i</i> Pr	Ph	H	H	79	67:33	[82]
11	C_6H_{11} , [a]	<i>n</i> Pr	H	H	100	53:47	[82]
12	C_6H_{11} , [a]	Ph	H	H	80	80:20	[82]
13	C_6H_{11} , [a]	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	H	79	50:50	[44]
14	$(\text{CH}_2)_2\text{OSiMe}_2\text{iBu}$	Et	H	H	—	50:50	[75]
15		Pr	H	H	67	69:31	[117]
16	$(\text{CH}_2)_2\text{OLi}$	Ph	H	H	—	75:25	[62, 75]
17		Et	H	H	59	60:40	[42]
18		Me	H	H	68	55:45	[60]
19		Ph	H	H	80	5:95	[60]
20	$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	Me	Me	H	81	47:53	[63]
21	CH_2Ph	Et	H	Me	79	53:47	[63]
22		H	Me	Me	57	98:2	[63]

[a] Cyclohexyl.

Sekundäre Phosphinoxide **12** ($\text{R}^3 \neq \text{H}$) reagieren mit nur geringer Stereoselektivität (Nr. 20); ähnlich sind auch Additionen an Ketone ($\text{R}^4 \neq \text{H}$) unselektiv (Nr. 21), wenn sich die beiden Gruppen R^2 und R^4 nicht stark in ihrer Größe unterscheiden (Nr. 22).

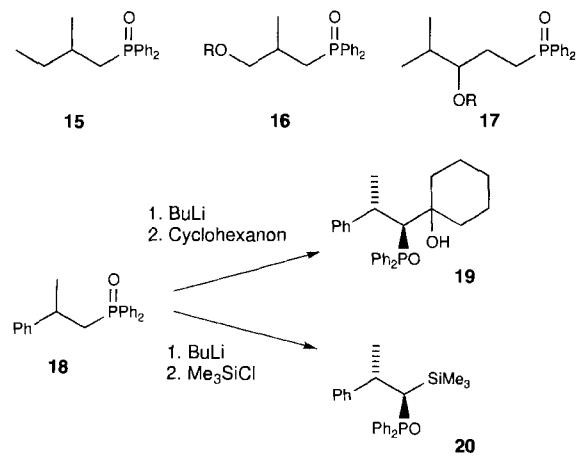
Das von uns bevorzugte Modell für den Übergangszustand der Horner-Wittig-Reaktion hilft, diese Befunde zu verstehen. Ab-initio-Rechnungen zu dem aus nichtkomplexiertem $\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})\text{H}_2$ und H_2CO gebildeten reaktiven Komplex und Erkenntnisse, die wir aus Strukturuntersuchungen mit lithiiertem



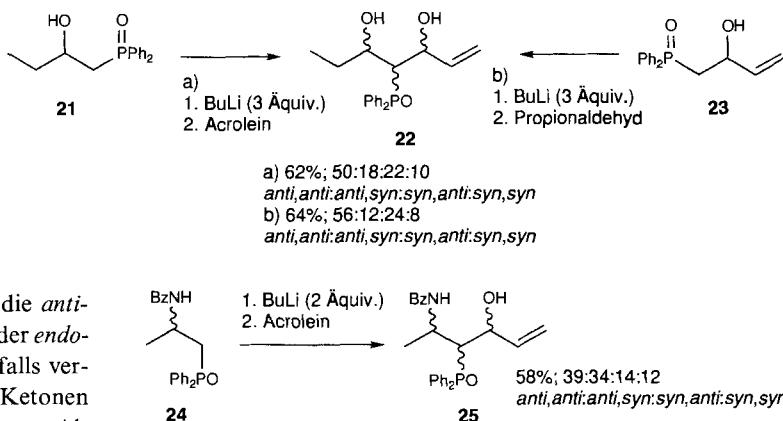
ten Alkyldiphenylphosphanoxiden gewonnen haben, deuten darauf hin, daß die Reaktion über einen schmetterlingsförmigen Übergangszustand **14** verläuft^[53]. Sowohl R^1 als auch R^2 besetzen die sterisch günstigeren *exo*-Positionen; was zur *anti*-Selektivität führt. Bei zunehmender

Größe von R^1 werden die sterischen Wechselwirkungen zwischen R^1 und R^2 sowie zwischen R^1 und dem *exo*-Phenylring größer, so daß R^1 stärker dazu neigt, in die pseudoäquatoriale *endo*-Position zu wechseln, weshalb die *anti*-Selektivität bei verzweigtem R^1 abnimmt. Für R^2 unterscheiden sich die pseudoäquatoriale *exo*-Position und die pseudoaxiale *endo*-Position (die wegen der 1,3-diaxialen Wechselwirkung mit dem *endo*-Phenylring stark benachteiligt ist) wesentlich stärker, so daß R^2 in nahezu jedem Fall die *exo*-Lage bevorzugen wird. Nur sehr kleine Gruppen R^2 können die *endo*-Position einnehmen und so die *anti*-Selektivität senken. Sehr große Reste R^2 können R^1 in der *endo*-Position begünstigen und so die *anti*-Selektivität ebenfalls verringern. Die geringe Selektivität mit unsymmetrischen Ketonen oder mit Alkyldiphenylphosphanoxiden mit α -verzweigtem Alkylrest ist eine Folge davon, daß eine Alkylgruppe *endo*-ständig sein muß. Die Abnahme der Selektivität in Gegenwart von koordinierenden funktionellen Gruppen ist quantitativ schwieriger zu erklären – offensichtlich wird die Struktur des Komplexes durch die Koordination des Lithiumatoms verändert und damit notwendigerweise auch das stereochemische Resultat der Reaktion.

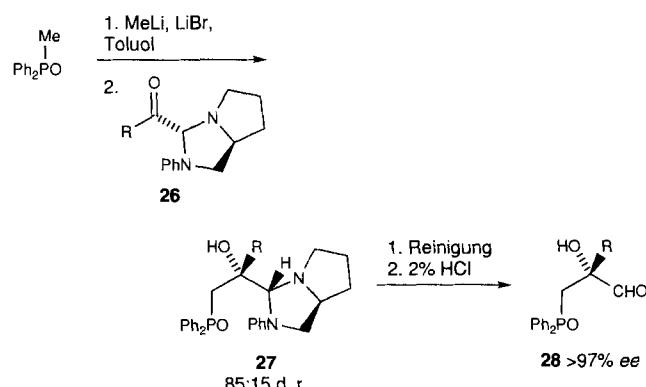
Von einigen bemerkenswerten Ausnahmen abgesehen, üben bereits vorhandene chirale Zentren im Phosphoroxid oder im Aldehyd bei der Bildung der neuen C-C-Bindung und den beiden neuen chiralen Zentren nur eine geringe chirale Induktion aus. Beispielsweise entstehen bei Additionen von lithiertem **15**^[42], **16**^[56, 57], **17**^[58] und **18**^[57] an Aldehyde im allgemeinen alle vier möglichen Diastereomere in mehr oder weniger gleichen Mengen. Allerdings liefert **18** bei Lithiierung und Addition an Cyclohexanon oder Me_3SiCl jeweils nur ein Diastereomer der Produkte **19** bzw. **20**^[58, 59]. Eine β -LiO-Gruppe induziert



bezüglich der bestehenden C-C-Bindung eine schwache *anti*-Selektivität und vermindert die *anti*-Selektivität bei der Bildung der neuen Bindung auf etwa 70:30. So reagiert lithiertes **21** mit Acrolein und lithiertes **23** mit Propionaldehyd zu den Produkten **22** mit nahezu gleicher Diastereomerenverteilung^[42]. Eine β -Amidogruppe hat ähnliche Auswirkungen^[60]: Die Addition von lithiertem **24** an Acrolein liefert hauptsächlich die *anti*-Diastereomere von **25**^[52]. Eine zuverlässige Kontrolle dieses chiralen Zentrums in β' -Position erreicht man durch Acyltransfer (Abschnitt 3.1.4) oder Alkylierung von Ph_2PO -Lactonen (Abschnitt 3.3.5).



Aus Ketonen, die chirale Hilfsgruppen enthalten, können optisch aktive funktionalisierte Phosphoroxide hergestellt werden^[54b]. Beispielsweise führt die Lithiierung von Methyldiphenylphosphanoxid mit $MeLi/LiBr$ in Toluol und Addition an die chiralen Ketone **26** ($R = Me, Ph$) zu den Addukten **27** mit einem Diastereomerenverhältnis d.r. von 85:15. Trennung und Hydro-

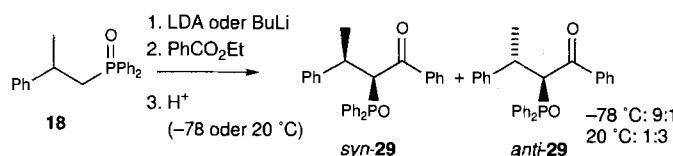


lyse lieferten **28** mit >97% ee. Ein alternatives Verfahren mit THF als Lösungsmittel lieferte die Diastereomere im Verhältnis von 35:65, wobei die Richtung der Induktion durch Aufhebung der Chelatisierung, die für die Selektivität in Toluol entscheidend ist, umgekehrt wurde.

3.1.3. Acylierung mit Estern, Lactonen, Säurechloriden und Säureanhydriden

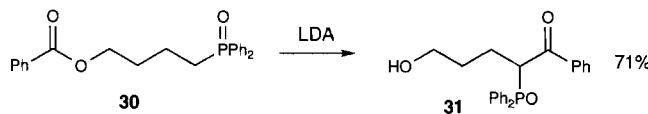
Die durch Acylierung eines Alkyldiphenylphosphanoxids gebildeten β -Oxophosphorane **7**, sind wichtige Ausgangsverbindungen für die in Abschnitt 3.2 beschriebenen stereoselektiven

Additionen und Reduktionen. Die saubersten Acylierungen erreicht man durch Umsetzung des lithiierten Phosphinoxids mit einem Säureanhydrid, einem Ester^[61] oder einem Lacton^[40, 58, 62, 63] oder durch Umsetzung eines Kupferderivats mit einem Säurechlorid^[64]. Da bei diesen Reaktionen nur ein chirales Zentrum gebildet wird, stellt sich die Frage der Stereokontrolle gewöhnlich nicht. Interessanterweise kann allerdings das Phosphinoxid **18** mit Ethylbenzoat stereoselektiv acyliert werden^[58]; welches Diastereomer des Produkts **29** hierbei hauptsächlich entsteht, hängt davon ab, bei welcher Temperatur die Reaktion abgebrochen wird^[58, 65]: Bei tiefer Temperatur erhält man das kinetisch kontrollierte, bei höheren Temperaturen das thermodynamisch kontrollierte Produkt.



3.1.4. Intramolekulare Acylierung: die Acylübertragungsreaktion

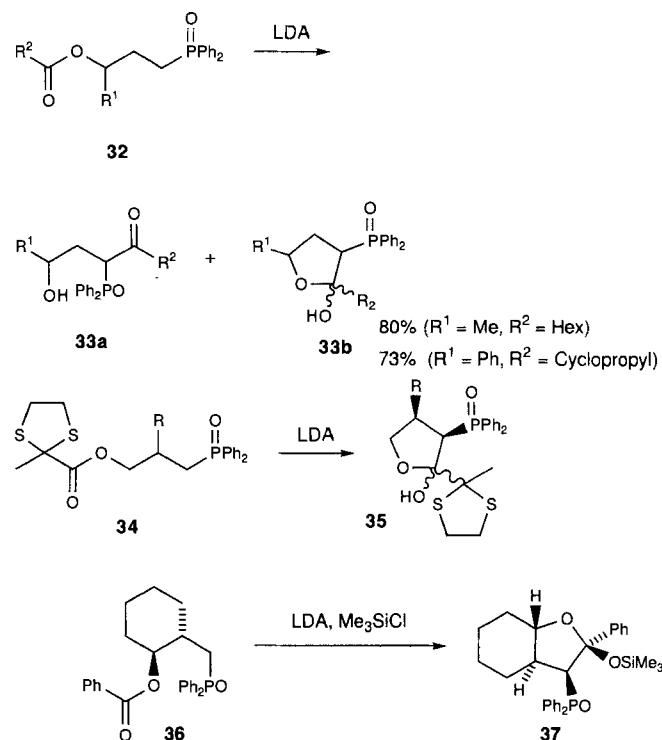
Phosphinoxide können auch intramolekular acyliert werden: Beispielsweise liefert die Umsetzung des Esters **30** mit LDA den Oxoalkohol **31** in hoher Ausbeute^[66, 67]. Die Reaktion wurde als Methode zur Ringerweiterung verwendet^[68], wichtiger



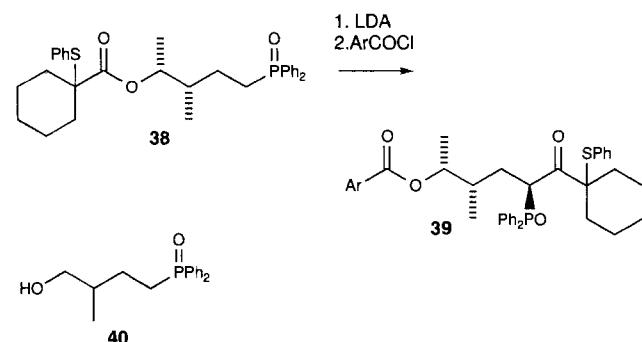
sind allerdings ihre Aspekte zur Stereoselektivität. Anders als ihr intermolekulares Gegenstück verläuft sie mit vielen Substraten stereoselektiv^[19, 58, 67, 69], so daß bis zu drei chirale Zentren in einem Schritt kontrolliert aufgebaut werden können. Wegen des cyclischen Übergangszustands der Reaktion üben die bereits vorhandenen chiralen Zentren im Molekül einen starken Einfluß auf die Konfiguration der zu knüpfenden C-C-Bindung in direkter Nachbarschaft zur Ph₂PO-Gruppe aus und ermöglichen den kontrollierten Aufbau von chiralen Zentren in großem Abstand von der Ph₂PO-Gruppe.

Die Verbindungen **32**^[66, 67] und **34**^[58] mit chiralen Zentren in γ - bzw. β -Stellung zum Phosphoratom werden durch stereoselektiven 1,4-O \rightarrow C-Acyltransfer zu nur einem Diastereomer an der neu geknüpften C-C-Bindung umgesetzt (**33a**). In beiden Fällen liegen die Produkte zum Teil als Anomerengemische der Halbacetale **33b** bzw. **35** vor. In einer analogen Acylübertragung mit **36** wurde das Intermediat intramolekular unter Bildung von **37** abgefangen, was darauf hindeutet, daß es auch bezüglich des anomeren Zentrums nur als ein Diastereomer vorliegt^[70]. Die thermodynamische Äquilibrierung zum Gemisch aus den Halbacetalen (wie **33b** und **35**) muß also erst später eintreten.

Auch mit **38**, das in γ - und δ -Stellung zum Phosphoratom chirale Zentren aufweist, verläuft die 1,5-O \rightarrow C-Acylübertrag-



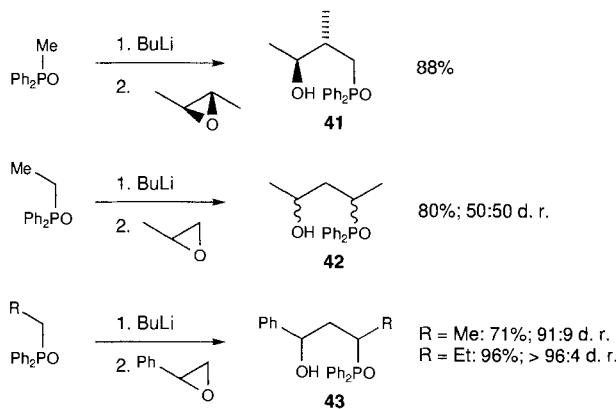
ung stereoselektiv, nicht aber mit **40**, das nur in γ -Stellung ein chirales Kohlenstoffzentrum hat^[58]. Das Acyltransferprodukt konnte durch Acylierung mit 2,4-Dinitrobenzoylchlorid leicht als Oxoester **39** abgefangen werden. Andere Versuche, die Bildung des Halbacetals durch Schützen der Hydroxygruppe zu verhindern, waren selten so erfolgreich^[71].



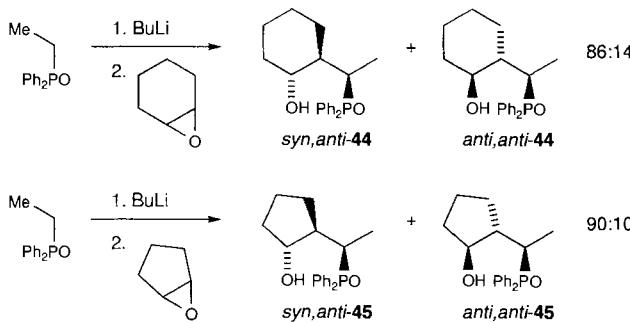
Acylierungsreaktionen lassen sich am besten auf nicht-enolisierbare Ester anwenden, mit α, β -ungesättigten Estern sind die Ausbeuten gering^[58, 72].

3.1.5. Additionen an Epoxide

Lithiierte Alkyldiphenylphosphinoxide können unter Bildung von γ -Hydroxyphosphinoxiden in guten Ausbeuten an Epoxide addiert werden. Der stereochemische Verlauf der Umsetzung von lithiiertem Methylidiphenylphosphinoxid zum Addukt **41** ist lediglich eine Folge der notwendigen Inversion am elektrophilen Kohlenstoffatom^[67]. Doch kann ein neues chirales Zentrum in α -Stellung zur Ph₂PO-Gruppe auch mit exzellerter Selektivität kontrolliert aufgebaut werden: Während lithiiert-



tes Ethyldiphenylphosphonoxid ein 50:50-Gemisch aus den beiden Diastereomeren von **42** liefert, werden die Diastereomere von **43** durch Umsetzung von lithiertem Ethyl- oder Propyl-diphenylphosphonoxid mit Styroloxid im Verhältnis von 91:9 bzw. >96:4 erhalten^[67]. Eine hohe Stereoselektivität wurde auch bei der Reaktion von Ethyldiphenylphosphonoxid mit cyclischen Epoxiden zu **44** und **45** festgestellt^[73, 74].



3.2. Ph₂PO-gelenkte Addition an eine Carbonylgruppe

Abschnitt 3.1 konzentrierte sich auf die stereokontrollierte Bildung von C-C-Bindungen, wobei die Ph₂PO-Gruppe ursprünglich an ein chirales Zentrum gebunden war. Bei der Knüpfung der neuen C-C-Bindung wurde neben der anionenstabilisierenden Wirkung der Ph₂PO-Gruppe die sich aus ihrer Größe und ihrer Fähigkeit, über das Sauerstoffatom ein Lithiumatom zu koordinieren, ableitende Stereoselektivität genutzt. Dieser und der folgende Abschnitt wenden sich dem Aufbau von neuen chiralen C-Zentren zu, der durch ein bereits vorhandenes Ph₂PO-substituiertes chirales Zentrum gelenkt wird. Abschnitt 3.2 wird sich mit stereokontrollierten nucleophilen Additionen an Carbonylgruppen befassen und Abschnitt 3.3 mit stereokontrollierten elektrophilen Additionen an Alkene.

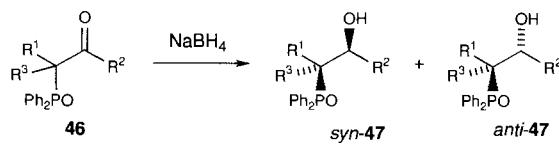
3.2.1. Reduktion von β -Oxophosphonoxiden

Wie in Abschnitt 2.2 beschrieben, ist die Reduktion von β -Oxophosphonoxiden **46** ($R^3 = H$) mit Natriumborhydrid gewöhnlich stereoselektiv, wobei die Bildung des *syn*-Isomers bevorzugt ist. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Abhängigkeit dieser Selektivität vom Substitutionsmuster des Ketons.

Die Selektivität ist oft höher und hängt weniger von der Größe und Art der Substituenten ab als die komplementäre *anti*-Selektivität bei der Horner-Wittig-Addition. Mit nichtfunktionalisierten Alkyl- oder Arylsubstituenten für R^1 und R^2 ist die *syn*-Selektivität gewöhnlich im Bereich von 85:15 bis 90:10 (Nr. 1–5). Sie ist leicht erniedrigt, wenn R^1 sehr groß ist (Nr. 6–9) – besonders bei gleichzeitig kleinem R^2 –, und auch wenn R^1 oder R^2 eine Lewis-basische funktionelle Gruppe (außer Hydroxy) entlang der Kette tragen (Nr. 10–17). Die *syn*-Selektivität ist ebenfalls niedriger, wenn R^1 eine Hydroxy- (oder Carboxy-)gruppe enthält (Nr. 18, 19), wobei der Effekt zunimmt, je weiter die Hydroxygruppe von der Ph₂PO-Gruppe entfernt ist (Nr. 20–23). Für bestimmte R^1 kann die Selektivität sogar erhöht sein, wenn die Hydroxy- oder die Carboxygruppe in der Nähe (γ) der Ph₂PO-Gruppe ist (Nr. 18, 19). Auch wenn R^2 eine Hydroxygruppe enthält ist die *syn*-Selektivität niedriger (Nr. 24–27). Mit den Ketonen **46**, die sich von sekundären Phosphonoxiden ableiten ($R^3 \neq H$), ist die Selektivität ebenfalls verringert (Nr. 28), es sei denn, es liegt eine γ -Hydroxygruppe vor (Nr. 29).

Höhere Selektivitäten (nahezu 100 %) erhält man bei Hydrierungen an PtO₂ oder mit einigen sterisch gehinderten Hydriden; der Umsatz ist hierbei allerdings gering^[19]. Die meisten anderen

Tabelle 2. Borhydrid-Reduktionen.

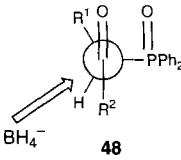


Nr.	R ¹	R ²	R ³	Ausb.	syn-47:anti-47	Lit. [%]
1	Me	Ph	H	89	89:11	[51]
2	Me	C ₆ H ₁₁ [a]	H	87	91:9	[51]
3	Et	Ph	H	88	89:11	[51]
4	Bu	Ph	H	81	89:11	[51]
5	iBu	Ph	H	77	89:11	[51]
6	iPr	nPr	H	71	54:46	[82]
7	iPr	Ph	H	75	83:17	[51, 81]
8	C ₆ H ₁₁ [a]	nPr	H	74	62:38	[82]
9	C ₆ H ₁₁ [a]	Ph	H	71	76:24	[81, 82]
10	(CH ₂) ₂ OSi _i BuPh ₂	Me	H	–	62:38	[75]
11	(CH ₂) ₄ OSi _i BuPh ₂	Me	H	–	48:52	[75]
12		Me	H	91	78:32	[117]
13	Me	(CH ₂) ₂ OSi _i BuPh ₂	H	–	67:33	[75]
14	Me	(CH ₂) ₃ OSi _i BuPh ₂	H	–	71:29	[75]
15	Me	(CH ₂) ₁₀ OSi _i BuPh ₂	H	–	64:36	[75]
16	Me	(CH ₂) ₄ CO ₂ Me	H	–	58:42	[119, 139]
17	Me	(CH ₂) ₄ CO ₂ H	H	–	66:34	[119, 139]
18	(CH ₂) ₂ OH	Ph	H	–	92:8	[66, 67]
19	CH ₂ CO ₂ H	iPr	H	–	94:6	[95]
20	(CH ₂) ₂ OH	Me	H	–	75:25	[66, 67]
21	(CH ₂) ₃ OH	Me	H	–	64:36	[75]
22	(CH ₂) ₄ OH	Me	H	–	63:37	[75]
23	(CH ₂) ₁₀ OH	Me	H	–	37:63	[75]
24	Me	(CH ₂) ₂ OH	H	–	65:35	[75]
25	Me	(CH ₂) ₃ OH	H	–	74:26	[75]
26	Me	(CH ₂) ₅ OH	H	–	74:26	[75]
27	Me	(CH ₂) ₁₄ OH	H	–	52:48	[75]
28	(CH ₂) ₂ Ph	Me	Me	98	67:33	[63]
29	(CH ₂) ₂ OH	Ph	Me	–	80:20	[62, 67]

[a] Cyclohexyl.

Reduktionsmittel (z.B. $Zn(BH_4)_2$, $LiBHET_3$, $LiAlH_4$ oder $B_2H_6^-$)^[9, 69, 75] lieferten die Produkte in geringeren Ausbeuten oder mit niedrigen Selektivitäten.

Die *syn*-Selektivität der Borhydrid-Reduktion lässt sich leicht mit einem Felkin-Anh-Übergangszustand^[76, 77] **48**^[51] erklären,



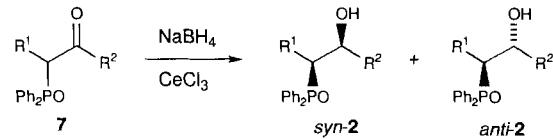
in dem die große, elektronegative Ph_2PO -Gruppe eine zur Carbonylgruppe senkrechte Position besetzt, wobei der größere der beiden verbleibenden Reste, R^1 , die von R^2 am weitesten entfernte Position einnimmt. Größere Gruppen R^2 erhöhen diese Bevorzugung, dagegen haben kleinere Gruppen R^1 einen geringen Einfluss, es sei denn, sie konkurrieren wie die iPr -Gruppe mit der Ph_2PO -Gruppe hinsichtlich ihrer angulären Ausdehnung. Komplexierende funktionelle Gruppen können die Selektivität beeinflussen, indem sie kleine Änderungen in der Struktur des Übergangszustandes begünstigen; diese Effekte (ähnliche treten bei der Horner-Wittig-Addition auf) lassen sich allerdings schwer quantitativ fassen^[62].

Die *syn*-Selektivität der Borhydrid-Reduktion von β -Oxophosphinanoxiden ist in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Selektivität ist abhängig von der Konformation des Übergangszustands **49** und der Art der Substitution am Phosphoratom.

3.2.2. Luche-Reduktion von β -Oxophosphinanoxiden

$CeCl_3$ ^[78-80] kann dramatische und unerwartete Auswirkungen auf die Stereoselektivität von Borhydrid-Reduktionen haben. In Tabelle 3 sind die bei $NaBH_4/CeCl_3$ -Reduktionen von

β -Oxophosphinanoxiden **7** erhaltenen Selektivitäten mit denen der $NaBH_4$ -Reduktion vergleichend zusammengestellt. In den meisten Fällen, abgesehen von solchen, in denen die Situation durch eine weitere koordinierende Hydroxygruppe im Molekül komplizierter wird, führt der Zusatz von $CeCl_3$ zu einer Änderung der Stereoselektivität zugunsten des *anti*-Produkts. Ist R^1



eine einfache, nichtverzweigte Alkylgruppe, ist dieser Effekt wenig ausgeprägt, und die Reaktion ist etwas *syn*- oder *anti*-selektiv (Nr. 1-3). Wenn R^1 β' -verzweigt ist, verschiebt sich die Stereoselektivität dramatisch zugunsten des *anti*-Diastereomers. Diese Verbindungen werden mit $NaBH_4/CeCl_3$ selektiv zu *anti*-**2** reduziert, oftmals ohne daß eine Spur des *syn*-Isomers festgestellt werden kann (Nr. 4-14).

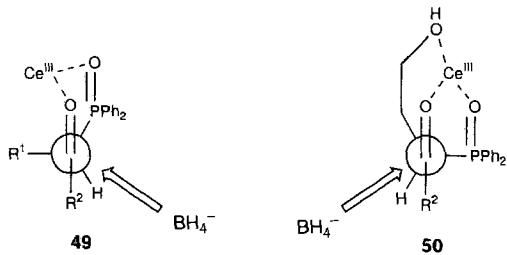
Die Verschiebung der Selektivität zugunsten des *anti*-Produkts, die durch eine β' -Verzweigung stark erhöht wird, kann verstanden werden, wenn man eine Chelatisierung der Cer-Ionen durch die Carbonyl- und die Ph_2PO -Gruppe in Form des Übergangszustands **49** annimmt^[81, 82]. Ist R^1 groß und β' -verzweigt (in diesem Fall ist die Konformation von **49** gegenüber

Tabelle 3. Luche-Reduktionen von β -Oxophosphinanoxiden 7.

Nr.	R^1	R^2	$NaBH_4$ Ausb [%]	$NaBH_4/CeCl_3$ Ausb [%]	$NaBH_4$ <i>syn</i> - 2 : <i>anti</i> - 2	$NaBH_4/CeCl_3$ <i>syn</i> - 2 : <i>anti</i> - 2	Lit.
1	Me	Ph	—	—	89:11	70:30	[51, 81]
2	Et	Ph	—	—	89:11	77:33	[51, 81]
3		Et	97	95	53:47	50:50	[42]
4	<i>iPr</i>	Me	71	83	65:35	23:77	[82]
5	<i>iPr</i>	Et	84	100	61:39	7:93	[82]
6	<i>iPr</i>	<i>nPr</i>	71	77	54:46	11:89	[82]
7	<i>iPr</i>	Ph	75	96	83:17	5:95	[51, 81]
8	<i>iPr</i>	4-MeOC ₆ H ₄	82	100	72:28	3:97	[82]
9	<i>iPr</i>	2-Furyl	75	96	83:17	<2:98	[82]
10	C ₆ H ₁₁ [a]	<i>nPr</i>	74	84	62:38	<4:96	[82]
11	C ₆ H ₁₁ [a]	Ph	71	100	76:24	5:95	[81, 82]
12	<i>iPr</i>		—	—	—	<5:95	[81]
13			—	—	—	<5:95	[81]
14			—	—	—	<5:95	[81]
15	(CH ₂) ₂ OH	Me	—	—	67:33	>95:5	[75]
16	(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	64	77	69:31	>95:5	[69, 81]
17			—	—	—	100:0	[58]
18	(CH ₂) ₃ OH	Me	—	—	64:36	55:45	[75]
19	(CH ₂) ₃ OH	Me	—	—	63:37	56:44	[75]
20	(CH ₂) ₁₀ OH	Me	—	—	37:63	72:28	[75]
21	Me	(CH ₂) ₂ OH	—	—	65:35	41:59	[75]
22	Me	(CH ₂) ₅ OH	—	—	74:26	48:52	[75]
23	(CH ₂) ₂ OSi <i>t</i> BuPh ₂	Me	—	—	62:38	73:27	[75]
24	Me	(CH ₂) ₂ OSi <i>t</i> BuPh ₂	—	—	67:33	50:50	[75]

[a] Cyclohexyl.

der von **48** stark begünstigt, da R^1 sowohl R^2 als auch dem komplexierenden Carbonyl-Sauerstoffatom ausweichen kann), so ist die linke Seite der Carbonylgruppe in **49** stärker gehindert als die rechte, und es wird überwiegend das *anti*-Produkt gebildet. Bei kleinem R^1 führt die Chelatisierung lediglich dazu, daß die blockierende Ph_2PO -Gruppe etwas aus dem Weg des eintretenden Nucleophils geschoben wird, wodurch der *syn*-dirigierende Effekt der Gruppe abgeschwächt wird. Eine *anti*-selektive $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ -Reduktion von Verbindungen mit unverzweigtem R^1 kann nur mit einem modifizierten Analogon der Ph_2PO -Gruppe, der Dibenzophospholgruppe^[83], erreicht werden, auf die wir hier aber nicht weiter eingehen wollen.



Zu Ausnahmen von diesen Regeln gehören Verbindungen mit einer freien γ' -Hydroxygruppe, die im Unterschied zum oben beschriebenen Effekt in Gegenwart von Cerchlorid mit hervorragender *syn*-Selektivität reduziert werden, unabhängig davon, ob eine β' -Verzweigung vorliegt oder nicht (Tabelle 3, Nr. 15–17). Die freie γ' -Hydroxygruppe ist für diesen Selektivitätswechsel unerlässlich: Verbindungen mit weiter entfernten OH-Gruppen (Nr. 18–20), mit OH-Gruppen in R^2 (Nr. 21, 22) oder mit als Ether geschützten OH-Gruppen (Nr. 23, 24) werden wie die Verbindungen unter Nr. 1–3 mit niedrigeren *syn*-Selektivitäten reduziert. Durch Chelatisierung der Cer-Ionen durch die γ -OH-Gruppe wird R^1 aus der blockierenden Position auf der linken Seite der Carbonylgruppe in **49** weg bewegt, so daß der Angriff des Hydrids von der der Ph_2PO -Gruppe abgewandten Seite möglich wird (**50**) und so zum *syn*-Produkt führt^[81].

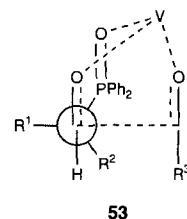
3.2.3. Pinakol-Kupplung von Aldehyden mit α - Ph_2PO -Gruppe

Die Vanadium(II)-unterstützte Kupplung der Aldehyde **51** an $R^3\text{CHO}$ führt zu den Diolen **52** in exzellenten Ausbeuten (Tabelle 4)^[84]. Mit $R^1 \neq R^2$ wird die Konfiguration des dritten chi-

Tabelle 4. Pinakol-Kupplung von **51**^[84].

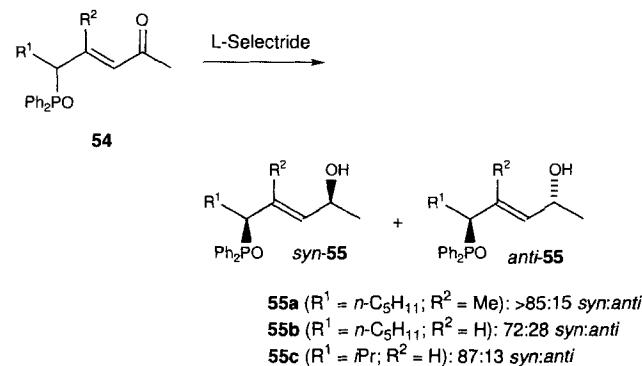
Nr.	R^1	R^2	R^3	Ausb. [%]	$syn\text{-}52:anti\text{-}52$	
1	Me	Me	<i>i</i> Pr	84	–	
2	Et	Me	PhCH_2CH_2	82	93:7	
3	Bn	Me	PhCH_2CH_2	89	98:2	
4	<i>i</i> Pr	Me	<i>i</i> Bu	94	>99:1	
5	<i>i</i> Pr	Et	Pr	81	88:12	

ralen Kohlenstoffatoms in α -Stellung zur Ph_2PO -Gruppe bemerkenswert gut kontrolliert, sogar bei sich normalerweise nur geringfügig unterscheidenden Gruppen wie Et und Me (Nr. 2) oder Et und *i*Pr (Nr. 5). Wie bei den CeCl_3 -katalysierten Reduktionen läßt sich die Richtung der chiralen Induktion mit einem Chelat-Übergangszustand, **53**, erklären, wobei sich $R^3\text{CHO}$ von der Seite nähert, auf der sich der kleinere der beiden Substituenten R^1 und R^2 befindet.



3.2.4. Eine vinyloge Cram-Regel – Reduktion von Enonen mit γ - Ph_2PO -Gruppe

Der lenkende Einfluß der Ph_2PO -Gruppe beschränkt sich nicht auf nahegelegene chirale Zentren. Eine eindrucksvolle Demonstration von der Größe der Einflußsphäre der Ph_2PO -Gruppe in einem Molekül geben die bemerkenswert stereoselektiven Reduktionen der Enone **54** zu den *syn*- δ -Hydroxyphosphonoxiden **55**^[85]. Mit dem sperrigen Reduktionsmittel L-Selectride verläuft die Reaktion besser als mit NaBH_4 , wobei die Ph_2PO -Gruppe durch ihre Größe nicht nur die Stereoselektivität, sondern auch die Regioselektivität der Reduktion durch



Abschirmen des Enons lenkt. Dieser induktive Effekt wirkt über die gesamte Länge einer *trans*-Doppelbindung und folgt der von Fleming et al. postulierten und diskutierten „vinylogen Cram-Regel“^[86]. Einen weiteren, noch bemerkenswerteren Gesichtspunkt der Reaktion liefern Ergebnisse aus IR-Untersuchungen, nach denen sowohl die *s-cis* als auch die *s-trans*-Konformation der Enone **54** ($R^2 = \text{Me}$) populiert sind^[87].

In Abschnitt 3.2 haben wir festgestellt, daß die Ph_2PO -Gruppe bei einem nucleophilen Angriff auf eine Carbonylfunktion eine hohe Stereoselektivität bewirken kann. Das geschieht 1) wegen ihrer Größe, was eindrucksvoll durch die Reduktionen in Abschnitt 3.2.4 demonstriert wird, 2) wegen ihrer Elektronegativität, durch die die reaktive Konformation der Felkin-*artigen* Additionen (siehe Abschnitt 3.2.1) stabilisiert wird, und 3) wegen ihrer Fähigkeit zur Koordinierung von Metallkationen, wodurch die Reduktionen in Abschnitt 3.2.2 sowie die Kupplungen in Abschnitt 3.2.3 kontrolliert werden. Durch die $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ -Reduktionen von gehinderten Ketonen (Abschnitt 3.2.2) wird belegt, daß diese Eigenschaften der Ph_2PO -Gruppe in einigen Fällen entgegengesetzte Wirkungen haben

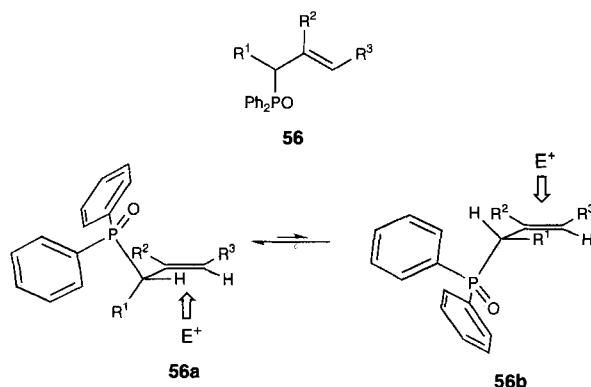
können; das stereochemische Ergebnis einer Reaktion kann durch die Wahl, welcher dieser Effekte zum Tragen kommen soll, festgelegt werden.

In Abschnitt 3.3 werden wir weitere durch die Ph_2PO -Gruppe gelenkte stereokontrollierte Reaktionen von C-C-Doppelbindungen diskutieren, wobei die bereits behandelten Themen wieder von Bedeutung sein werden. So ist in Abschnitt 3.3.1 ein weiteres schönes Beispiel für die Komplementarität des sterischen und des koordinierenden Effekts der Ph_2PO -Gruppe aufgeführt.

3.3. Ph_2PO -gesteuerte Additionen an C-C-Doppelbindungen

Die Reaktionen von Alkenen mit einem chiralen Zentrum in Allylposition sind gut untersucht und gehören zu den effektivsten Verfahren zum stereokontrollierten Aufbau von zusätzlichen chiralen Zentren in einem Molekül. Trägt das allylische chirale Zentrum eine Ph_2PO -Gruppe, können einige bemerkenswerte Beispiele für Stereokontrolle durch das allylische Zentrum festgestellt werden.

In den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 werden wir den stereochemischen Verlauf elektrophiler Additionen an Allylphosphinanoxide diskutieren. Wir werden diese Reaktionen im Sinne der von Houk et al.^[88] vorgeschlagenen und von Fleming et al.^[89, 90] aufgeklärten Konformationen der Übergangszustände für einen elektrophilen Angriff auf chirale Alkene deuten. Für die Umsetzungen der Allylphosphinanoxide **56** wird **56a** als Konformation mit der niedrigsten Energie angenommen, wobei das allylische H-Atom (die kleinste Gruppe) und die Doppelbindung eklip-



tisch angeordnet sind. Die Bildung des Hauptdiastereomers jeder Umsetzung von **56** kann durch Reaktion aus dieser Konformation erklärt werden, wobei sich das Elektrophil E^+ der Doppelbindung von der sperrigen Ph_2PO -Gruppe gegenüberliegenden Seite nähert. Ist R^1 klein (z.B. $R^1 = \text{Me}$), kann auch die Konformation **56b** mit der zweitniedrigsten Energie an Bedeutung gewinnen. Diese Konformation ist nur dann stark benachteiligt, wenn durch eine große Gruppe R^1 die 1,3-Allylspannung mit dem *cis*-ständigen vinylischen Wasserstoffatom der Doppelbindung zu groß wird. Ein elektrophiler Angriff von der weniger gehinderten Seite der Doppelbindung in dieser Konformation kehrt den stereochemischen Verlauf der Reaktion um. Der Übergangszustand **56b** erlangt auch dann an Bedeutung, wenn das Elektrophil sterisch anspruchsvoll ist und in **56a** stark mit

R^1 wechselwirkt. Wie bei den in Abschnitt 3.2 diskutierten Beispielen kann auch hier die Selektivität durch Koordinationseffekte unter Beteiligung des Phosphorylsauerstoffatoms stark beeinflusst werden.

3.3.1. Epoxidierung mit Persäure

Die Epoxidierung von Allylphosphinanoxiden **56** mit *m*-Chlorperbenzoësäure (*m*-CPBA) ist *anti*-selektiv (Tabelle 5), wobei das Hauptdiastereomer des Produkts **57** über den Übergangszustand **56a** mit einer Selektivität von etwa 6:1 für R^1 größer als Me gebildet wird (Nr. 2 und 3). Mit $R^1 = \text{Me}$ beträgt die *anti*-Selektivität nur ca. 2:1 (Nr. 1), vermutlich weil dann die Energie der alternativen Konformation **56b** niedrig genug ist, so daß

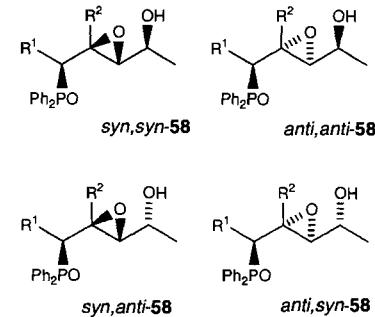
Tabelle 5. Epoxidierung von **56**.

Nr.	R^1	R^2	R^3	<i>anti</i> - 57 : <i>syn</i> - 57	Lit.
1	Me	H	Me	66:34	[92]
2	Pr	H	Me	85:15	[92]
3	iPr	H	$\text{CH}_2\text{OSi}^+\text{BuMe}_2$	86:14	[92, 127]

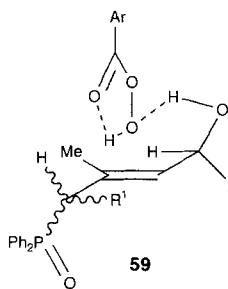
eine signifikante Menge an *syn*-Produkt entsteht. Magnesium-monoperoxyphthalat (MMPP) epoxidiert Allylphosphinanoxide ebenfalls mit *anti*-Selektivität^[91].

Enthält das Allylphosphinanoxid eine δ -Hydroxygruppe, ergeben sich einige interessante und ungewöhnliche Effekte (Tabelle 6)^[92]. Hydroxygruppen begünstigen bei Persäure-Epoxidierungen durch Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zum Epoxidierungsreagens einen *syn*-Angriff auf die Doppelbindung^[93]. Wie erwartet, werden daher sowohl *syn*-**55a** als auch *anti*-**55a** mit hoher Stereoselektivität in *syn*-Position zur Hy-

Tabelle 6. Persäure-Epoxidierung von *syn*-**55** und von *anti*-**55** [92].

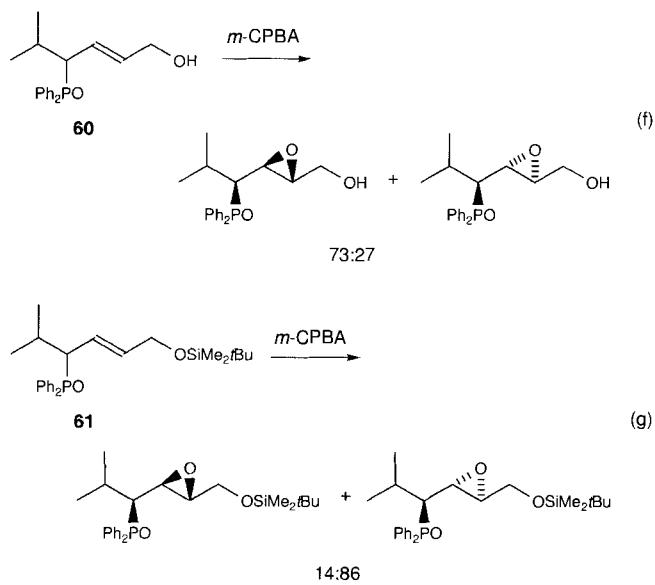


Nr.	Ausgangs- verb.	R^1	R^2	Epoxidierung von <i>syn</i> - 55 : <i>syn,syn</i> - 58 : <i>anti,anti</i> - 58	Epoxidierung von <i>anti</i> - 55 : <i>anti,syn</i> - 58 : <i>syn,anti</i> - 58
1	55a	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	Me	93:7	100:0
2	55b	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	H	73:27	56:44
3	55c	iPr	H	81:29	53:47



droxygruppe epoxidiert (Nr. 1). Jeder lenkende Einfluß, der vom chiralen Kohlenstoffatom in α -Stellung zum Phosphoratom ausgeht, wird vollständig vom Einfluß des OH-substituierten chiralen Zentrums in δ -Position überdeckt, da die zu diesem C-Atom *cis*-ständige Methylgruppe ($R^2 = Me$) die reaktive Konformation **59** fixiert. Anhand der

Epoxidierungen von *syn*- und *anti*-**55b** sowie von *syn*- und *anti*-**55c** wird deutlich, daß ohne diese Methylgruppe beide chirale Zentren eine Rolle bei der Lenkung der Epoxidierung spielen können, wobei sich die Einflüsse der beiden chiralen Zentren gleichsinnig („matched“) oder gegeneinander („mismatched“) auswirken können (Nr. 2 und 3). Unerwarteterweise ist das „matched“-Diastereomer dasjenige, bei dem die Epoxidierung *syn* zur OH-Gruppe und *syn* zur Ph_2PO -Gruppe erfolgt, und nicht *anti* zur Ph_2PO -Gruppe, wie man aus den Ergebnissen mit einfacheren Allylphosphinoxiden erwarten würde (Tabelle 5). Dieser Einfluß bleibt auch dann bestehen, wenn sich die Hydroxygruppe nicht am chiralen Zentrum befindet, und verschwindet bei geschützter OH-Funktion. So wird **60** mit einer *syn*-Selektivität von 73:27 und **61** mit einer *anti*-Selektivität von 86:14 epoxidiert [Gl. (f), (g)]. Verringert man die Größe der Gruppe R^1 in **62**, nimmt die *syn*-Selektivität ab, und mit $R^1 = Me$ überwiegt das *anti*-Produkt (Tabelle 7)^[92].



Die *syn*-Selektivität in Gegenwart einer allylischen Hydroxygruppe ist wahrscheinlich die Folge einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Ph_2PO -Gruppe und dem aciden Wasserstoffatom der Persäure, wodurch die reaktive Konformation **64** begünstigt wird^[92] – ein weiteres Beispiel dafür, daß die koordinierende Fähigkeit der Ph_2PO -Gruppe deren sterischen Einflüssen entgegenwirken kann. Warum die freie Hydroxygruppe die Bildung dieser cyclischen Anordnung begünstigt, ist nicht klar, wenngleich ein ähnlicher Effekt von Johnson und

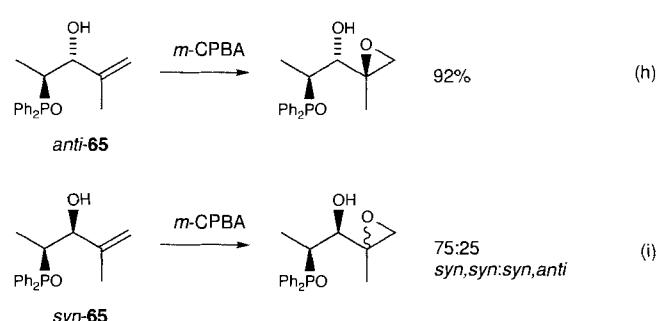
Tabelle 7. Persäure-Epoxidierung von **62**^[92].

Nr.	R^1	syn-63:anti-63	
		syn-63	anti-63
1	<i>i</i> Pr	73:27	
2	$C_6\text{H}_{11}$ [a]	69:31	
3	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	54:46	
4	Et	53:47	
5	Me	29:71	

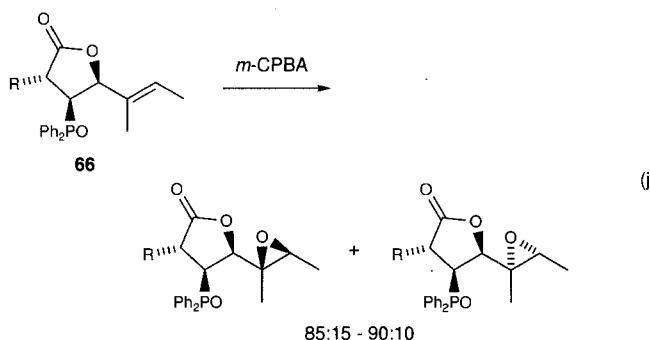
[a] Cyclohexyl.

Kishi bei der Epoxidierung von Benzylethern festgestellt wurde^[94]. Generell ist die Stereoselektivität der Epoxidierung von **60** zwar bemerkenswert, aber doch relativ gering, und wir leiten daraus ab, daß die Reaktion – ohne vorherige Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung zur Ph_2PO -Gruppe – in beträchtlichem Maß auf der *anti*-Seite der Doppelbindung stattfindet. Für die Verbindungen **62** mit kleinerem R^1 wird wegen der erhöhten Population der ekliptischen Konformation **56b** eine größere Menge an *anti*-Epoxid gebildet.

Die Ph_2PO -Gruppe kann auch die Epoxidierung einer entfernten Doppelbindung beeinflussen. Während beispielsweise der Allylalkohol *anti*-**65** ausschließlich zum *anti*-Produkt epoxidiert wird [Gl. (h)], beträgt die Selektivität der Epoxidierung des Diastereomers *syn*-**65** nur 75:25 zugunsten des *anti*-Epoxids [Gl. (i)]^[157]. Offenbar bewirken die beiden beteiligten chiralen

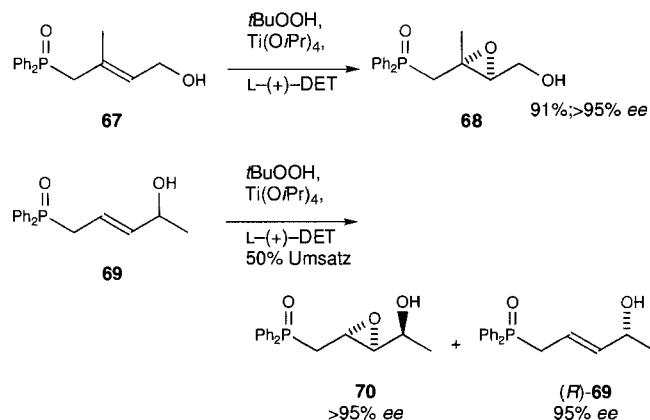


Zentren einen „match/mismatch“-Effekt, obwohl in der Tat die Selektivitäten beider Diastereomere bemerkenswert sind, wenn man bedenkt, daß die Epoxidierungen von Allylalkoholen mit diesem Substitutionsmuster nahezu unselektiv sind^[193]. Die Lactone **66** mit ihren geschützten Hydroxygruppen und eingeschränkter konformativer Beweglichkeit werden *syn*-selektiv (85:15 bis 90:10) epoxidiert [Gl. (j)]^[95].

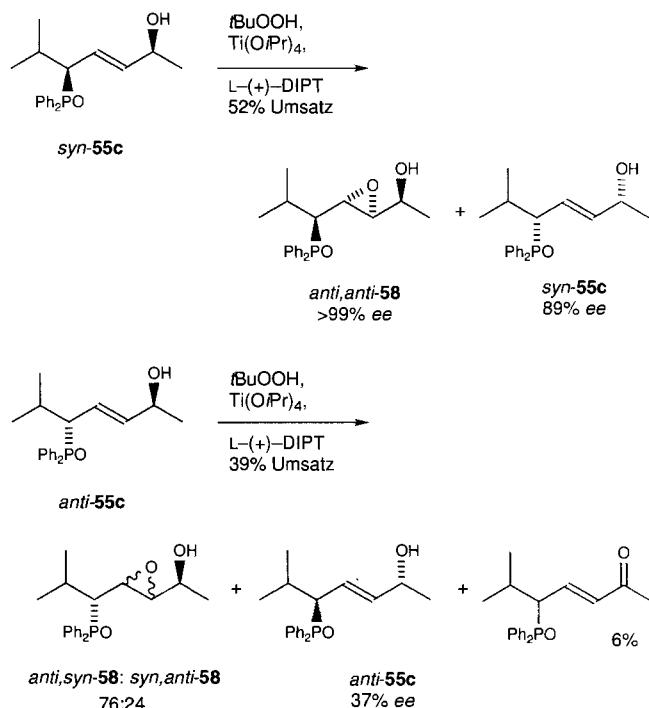


3.3.2. Asymmetrische Epoxidierung

Die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung^[96-99] ist eine wichtige Methode zur enantioselektiven Funktionalisierung von Alkenen. Allylphosphonoxide können nach diesem Verfahren epoxidiert werden, wenn sie zugleich Allylalkohole sind: Die Epoxidierung von **67** unter den Standardbedingungen der stöchiometrischen asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung (*t*BuOOH, Ti(O*i*Pr)₄, L- oder D-Diethyltartrat (DET))^[96] ließte **68** in hoher Ausbeute und mit hohem Enantiomerenüberschuss^[100]. Ähnliche Verbindungen, in denen das OH-substituierte allylische C-Atom chiral ist, unterliegen unter diesen Bedingungen einer kinetischen Racematspaltung: Bei der Umsetzung von **69** erhält man bei 50 % Umsatz nur das *anti*-Epoxid **70** und den Ausgangs-Allylalkohol **69** mit jeweils hohem Enantiomerenüberschuss^[100]. Interessanterweise und im Unterschied

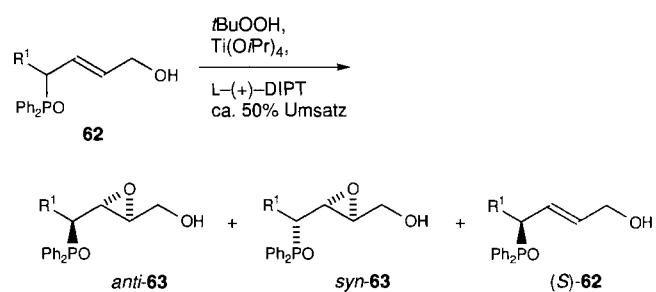


zum Präzedenzfall^[97] werden diese kinetischen Racematspaltungen durch ein zweites chirales Zentrum mit einer zur allylischen Hydroxygruppe *trans*-ständigen Ph₂PO-Gruppe beträchtlich beeinflußt. Wie bei den in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Persäure-Epoxidierungen tritt bei **55c** auch hier Zusammenwirken und Konkurrenz zwischen den beiden chiralen Zentren auf. In diesem Fall wird das „matched“-Diastereomer *syn*-**55c** (mit L-(+)-Diisopropyltartrat (DIPT)) *anti* zur OH- und Ph₂PO-Gruppe epoxidiert, und bei 52 % Umsatz erhält man durch kinetische Racematspaltung die Ausgangsverbindung *syn*-**55c** und – als einziges Epoxid – *anti,anti*-**58** mit jeweils exzellenten Enantiomerenüberschüssen. Die Epoxidierung des „mismatched“-Diastereomers *anti*-**55c** führt zu geringem Umsatz, schlechten Selektivitäten und der Bildung von Ketonen.



Für eine kinetische Racematspaltung ist ein chirales Zentrum in α -Stellung zum Phosphoratom ausreichend, wenn eine der beiden übrigen Gruppen an diesem chiralen Kohlenstoffatom ebenfalls groß ist (Tabelle 8)^[100]. Mit R¹ = *i*Pr oder Cyclohexyl kann **62** in einer effizienten, hochselektiven Reaktion zum *anti*-Epoxid **anti**-**63** und zur enantiomerenangereicherten Ausgangsverbindung umgesetzt werden (Nr. 1 und 2). Mit kleinem R¹ ist die kinetische Racematspaltung deutlich weniger effizient.

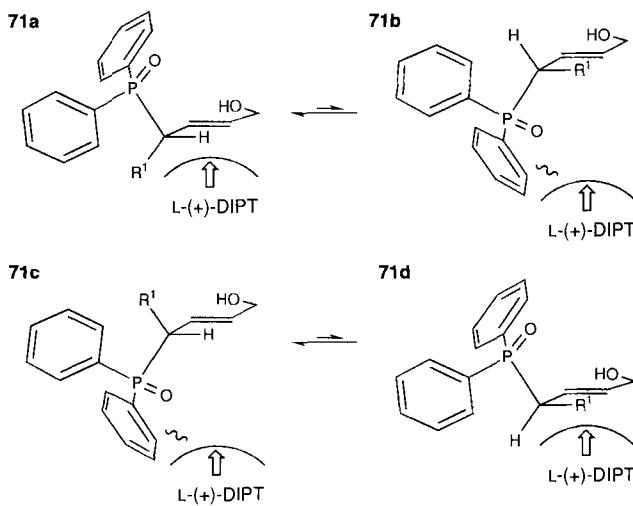
Tabelle 8. Kinetische Racematspaltung von **62**^[100].



Nr.	R ¹	<i>anti</i> - 63 : <i>syn</i> - 63	ee (<i>anti</i> - 63) [%]	ee (62 , reisol.) [%]
1	<i>i</i> Pr	90:10	75	63
2	C ₆ H ₁₁ [a]	93:7	86	65
3	n-C ₅ H ₁₁	68:32	[b]	36
4	Et	71:29	82	31
5	Me	54:46	[b]	10

[a] Cyclohexyl. [b] Nicht bestimmt.

Wieder können die Übergangszustände **56a** und **56b** herangezogen werden, um die festgestellten Selektivitäten zu erklären: In diesem Fall ist die Epoxidierung wegen der zusätzlichen Komplikation durch das enantiomerenreine Epoxidierungsreagens, wie in **71a-d** gezeigt, nur von der Unterseite der Dop-

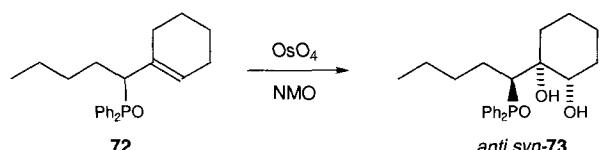


pelbindung möglich. Für die in **71a** gezeigte Konformation und Konfiguration ist daher die Annäherung des sperrigen Titan-Tartrat-Peroxid-Reagens von der nur durch R^1 blockierten Seite erforderlich, während bei der in **71c** gezeigten Konfiguration der Katalysator sich längs der viel größeren Ph_2PO -Gruppe nähern muß. Sind die Konformationen **71b** und **71d** nicht populiert (d. h. bei großen R^1), ist das Ergebnis dieses Zusammenwirkens von Effekten, daß das Enantiomer **62** in **71a** wesentlich schneller epoxidiert wird als das andere Enantiomer **62** in **71c**, so daß eine effiziente kinetische Racematspaltung resultiert. Das schneller reagierende Enantiomer von **62** führt nach diesem Modell zu *anti*-**63**.

Ist R^1 kleiner als *i*Pr oder Cyclohexyl, können die in **71b** und **71d** dargestellten Konformationen von **62** populiert sein. In diesen Konformationen sind die relativen Epoxidierungsgeschwindigkeiten der beiden Enantiomere von **62** umgekehrt: Bei der Konfiguration in **71b** muß sich das Titan-Tartrat-Peroxid-Reagens entlang der sperrigen Ph_2PO -Gruppe annähern, während es bei der Konfiguration in **71d** nur von einem Wasserstoffatom gehindert wird. Das heißt, je stärker **71b** und **71d** populiert sind, desto weniger effizient ist die kinetische Racematspaltung. Dies bestätigt die festgestellte Abnahme der Effizienz der Racematspaltung von **62** in der Reihe *sec*-Alkyl > *n*-Alkyl > Me für R^1 (Tabelle 8).

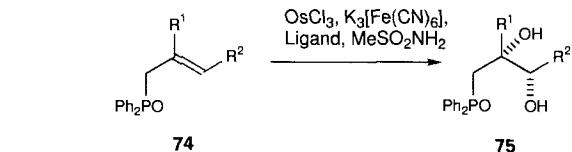
3.3.3. Dihydroxylierung mit Osmiumverbindungen

Hydroxylierungen von Allylphosphonoxiden mit Osmiumverbindungen sind *anti*-selektiv: Aus **72** entsteht mit OsO_4 und Morphinol-N-oxid (NMO) hauptsächlich das *anti,syn*-Diastereomer des Diols **73**^[91]. Nach neueren Ergebnissen hängt die *anti*-Selektivität vom Lösungsmittel und vom verwendeten Reagens ab: Mit $\text{OsCl}_3/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ bildete sich **73** mit einer Selektivität von nur 60:40^[101].



Die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) von achiralen Phosphonoxiden **74** mit kommerziell erhältlichen AD-Gemischen^[102] lieferte optisch aktive Diole **75**, wobei die Enantiomerenüberschüsse der Produkte mit großen und hydrophoben Gruppen R^1 und R^2 am höchsten waren (Tabelle 9)^[103].

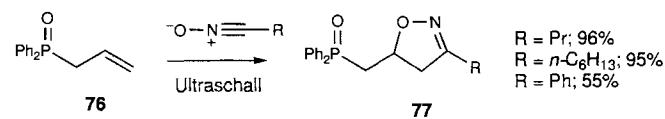
Tabelle 9. Asymmetrische Dihydroxylierung von **74**^[103].



Nr.	R^1	R^2	Ausb. (75) [%]	ee (75) [%]
1	$-(\text{CH}_2)_4-$		73	18
2	H	Me	84	10
3	H	<i>n</i> Bu	61	49
4	H	Ph	66	74
5	Me	H	75	55
6	Ph	H	74	86

3.3.4. [3+2]-Cycloadditionen mit Nitriloxiden

Allyldiphenylphosphonoxid **76** reagiert mit Nitriloxiden RCNO^- bei Ultraschallbestrahlung zu den Isoxazolen **77** in hervorragenden Ausbeuten^[15, 104]. Die Reaktion verläuft vollständig regioselektiv, wobei das Sauerstoffatom an das zur Ph_2PO -Gruppe β -ständige Kohlenstoffatom gebunden wird. Die Cycloaddition mit dem α -chiralen Phos-



phanoxid **78** ist im Unterschied zur Epoxidierung von ähnlichen Verbindungen (Abschnitt 3.3.1) nicht *anti*-selektiv, sondern liefert hauptsächlich das *syn*-Diastereomer des Isoxazolprodukts **79** (Tabelle 10)^[15, 105]. Die Stereoselektivität ist relativ unempfindlich gegenüber den Substitutionsmustern des Nitriloxids und des Phosphonoxids, obwohl sie mit zunehmender Größe

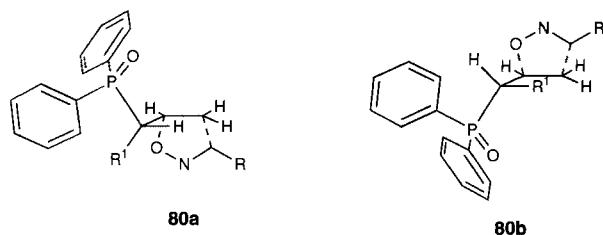
Tabelle 10. Cycloadditionen von Nitriloxiden R^2CNO^- an **78**.

Nr.	R^1	R^2	<i>syn</i> -79 : <i>anti</i> -79	Lit.
1	Me	<i>n</i> - $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$	80:20	[15, 104]
2	Et	<i>n</i> - $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$	78:22	[15, 104]
3	Pr	<i>n</i> - $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$	72:28	[15, 104]
4	<i>i</i> Pr	<i>n</i> - $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$	— [a]	[15, 104]
5	OMe	Ph	76:24	[105]
6	OEt	Ph	80:20	[105]

[a] Keine Produktbildung.

von R^1 geringfügig abnimmt (Nr. 1–3). Mit sehr großen Gruppen R^1 kommt die Reaktion zum erliegen (Nr. 4).

Die *syn*-Konfiguration der Produkte ist im Einklang mit den Ergebnissen von Houk et al.^[106] für Nitriloxid-Cycloadditionen. Sie kann im Sinne der Übergangszustände **56a** und **56b** erklärt werden, wenn man annimmt, daß das Nitriloxid ein sehr großes Elektrophil ist, und daher in den Übergangszuständen **80a** und **80b** stark mit den Allylsubstituenten R^1 wechselwirkt. Diese Wechselwirkung erhöht die Energie des Konformers **80a** und begünstigt die Reaktion über **80b**, wo R^1 ekliptisch zur Doppelbindung angeordnet ist und sich nur ein Wasserstoffatom auf der Seite des Nitriloxids befindet. Bei sehr großem R^1 ist die Reaktion aus keiner der beiden Konformationen möglich.

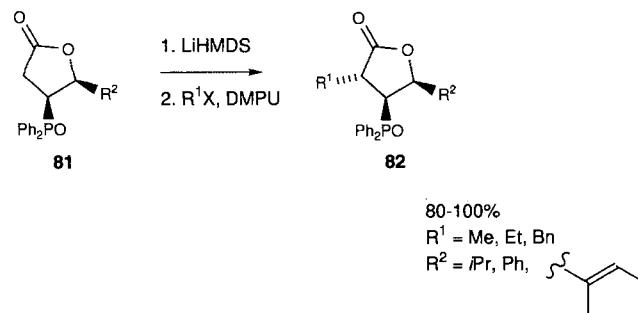


Bei Allyltheren sind die Stereoselektivitäten von Nitriloxid-Cycloadditionen wegen des elektronischen „inneren Alkoxy-Effekts“ – die Doppelbindung ist am nucleophilsten, wenn die Wechselwirkung zwischen dem π - und dem s^* -Orbital der C-O-Bindung am kleinsten ist – gewöhnlich größer^[107]. Das Fehlen dieses Effektes bei **78** mit R = OMe oder OEt (Tabelle 10, Nr. 5 bzw. 6) ist möglicherweise auf die Gegenwart von zwei elektro-negativen Gruppen am chiralen Zentrum zurückzuführen.

Cycloadditionen von Allylphosphinoxiden können auch mit Nitronen durchgeführt werden, sie sind aber nicht sehr stereoselektiv^[108].

3.3.5. Alkylierung von Ph_2PO -substituierten Lactonen

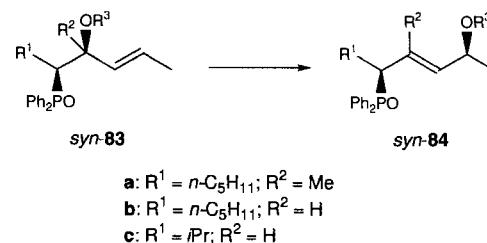
Der Einfluß der Ph_2PO -Gruppe auf die Stereoselektivität ist erhöht, wenn die Konformation durch einen Ring fixiert ist. Die Alkylierung der mit Lithiumhexamethyldisilazanid (LiHMDS) erhaltenen Enolate der Lactone **81** in Gegenwart von *N,N*'-Dimethyl-*N,N*'-propylenharnstoff (DMPU) liefert, wie NMR-spektroskopisch festgestellt wurde, jeweils ein Diastereomer der Produkte **82**, wobei das Elektrophil das Enolat von der der Ph_2PO -Gruppe abgewandten Seite angreift^[95].



3.3.6. Stereospezifische Allylumlagerungen

Bei den Epoxidierungen von **65** haben wir bereits gesehen, wie ein OH-substituiertes chirales Zentrum genutzt werden kann, um eine chirale Information entlang einer Kohlenstoffkette zu übertragen. Darüber hinaus können chirale Zentren in größerem Abstand zur Ph₂PO-Gruppe, aber mit einer definierten Konfiguration relativ dazu, durch stereospezifische Allyl-umlagerungen von einzelnen Diastereomeren ungesättigter β -Hydroxyphosphonoxide **83** (R³ = H) zu ungesättigten δ -Hydroxyphosphonoxiden **84** (R³ = H) aufgebaut werden. Mehrere Methoden mit unterschiedlichen Stereoselektivitäten wurden angewendet, um diese Verbindungen, gewöhnlich in Form ihrer Ester, umzulagern (Tabelle 11).

Tabelle 11. Umlagerung von **83** zu **84**.



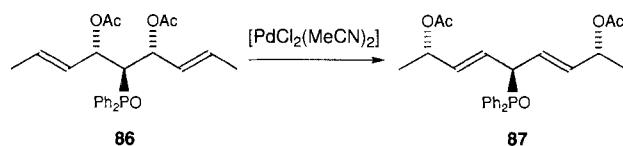
Nr.	Ausgangsverb.	R ³	Methode[b]	Produkt	R ³	<i>syn-84:anti-84</i>	Lit.
1	<i>syn-83a</i>	H	A	84a	Ac	44:56	[85]
2	<i>anti-83a</i>	H	A	84a	Ac	33:67	[85]
3	<i>syn-83b</i>	H	A	84b	Ac	65:35	[85]
4	<i>anti-83b</i>	H	A	84b	Ac	35:65	[85]
5	<i>syn-83b</i>	[a]	B	84b	[a]	90:10	[85]
6	<i>anti-83b</i>	[a]	B	84b	[a]	7:93	[85]
7	<i>anti-83b</i>	Ac	C	84c	Ac	0:100	[111,112]

[a] *p*-Nitrobenzoyl. [b] A: Ac₂O, AcOH, TsOH (kat.), 0 °C, 5 min.; B: PhCN, 190 °C, 1 h; C: [PdCl₄(MeCN)₄] (5 Mol-%), 20 °C, 2 h.

Die säurekatalysierten Umlagerungen von **83** verlaufen wahrscheinlich über die Acetate **83** ($R^3 = Ac$) unter Bildung von **84** ($R^3 = Ac$) und sind teilweise stereoselektiv (beide Diastereomere der Ausgangsverbindung bilden überwiegend das *anti*-Produkt) sowie teilweise stereospezifisch (die aus der *syn*-Ausgangsverbindung gebildete Menge an *syn*-Produkt ist größer als die aus der *anti*-Ausgangsverbindung gebildete Menge an *syn*-Produkt) (Nr. 1 und 2). Diese Umlagerung durchläuft die kationische Zwischenstufe **85**^[85]. Geht man von **83b** oder **c** aus, ist dieses Kation wegen des fehlenden Methylsubstituenten weniger stabil, so daß es als enger gebundenes Ionenpaar vorliegt. Somit findet die suprafaciale Wanderung der Acetatgruppe in größerem Umfang statt, und die Reaktion verläuft stereospezifischer (Nr. 3 und 4).

Noch stereospezifischer verläuft die thermische Umlagerung der *p*-Nitrobenzoate von **83**, da der Übergangszustand in Abwesenheit von Säure ein Ionenpaar ist (Nr. 5 und 6). Die beste Methode ist die Pd^{II} -katalysierte Allylester-Umlagerung von Overman^[109, 110]. Sie liefert nicht nur höhere Ausbeuten, son-

dern toleriert eine größere Vielfalt an Substituenten als die säurekatalysierten oder thermischen Umlagerungen^[42, 111, 112] (Nr. 7). Auch einige spektakuläre doppelte Umlagerungen wurden mit dieser Methode durchgeführt. So wurde ausgehend von **86** im Produkt **87** eine 1,7-Chiralitätsbeziehung kontrolliert aufgebaut^[42].



Die Ph_2PO -Gruppe übernimmt in diesen Reaktionen eine Doppelrolle. Zum einen wird mit ihr die Synthese und die Trennung der diastereomererenen Ausgangsverbindungen für die Umlagerungen wesentlich erleichtert, zum anderen ist sie, wahrscheinlich aus sterischen Gründen, die Triebkraft der Umlagerungen. Während beispielsweise die treibende Kraft der Umlagerung von **83a** die Zunahme des Substitutionsgrads der Doppelbindung sein kann, muß die treibende Kraft der Umlagerungen von **83b** und **83c** in der sterischen Abstoßung zwischen der Ph_2PO -Gruppe und der wandernden Acetatgruppe liegen, da Ausgangsverbindung und Produkt Alkene mit gleicher Zahl von Substituenten an ihren Doppelbindungen sind.

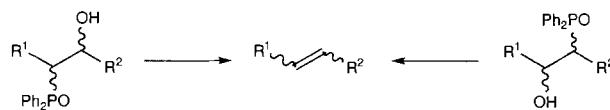
4. Stereochemisch kontrollierte organische Synthesen mit der Ph_2PO -Gruppe

Die ersten drei Abschnitte dieses Beitrags befassen sich mit Reaktionen von Verbindungen, die die Ph_2PO -Gruppe enthalten, wobei besonders die stereoselektiven Aspekte betont wurden. In diesem Abschnitt werden wir diese Reaktionen unter praktischen Gesichtspunkten aufarbeiten, und ihren Wert für den Aufbau von Molekülen, besonders von Alkenen, unter Verwendung der Ph_2PO -Chemie untersuchen. Wir werden solche Zielverbindungen herausstellen, für die diese Chemie außergewöhnlich gut geeignet ist.

Zuerst werden die einfachsten Alkene ohne weitere funktionelle Gruppen betrachtet. Die Ph_2PO -Chemie eignet sich besonders gut zur Synthese von bestimmten Typen von Alkenen, aber wir werden zeigen, daß durch eine sorgfältige Betrachtung der möglichen Reaktionssequenz die Chancen verbessert werden können, jedes beliebige Alken in guter Ausbeute und mit hoher stereochemischer Reinheit herzustellen. Alkene mit funktionellen Gruppen können nach den gleichen Verfahren hergestellt werden wie nichtfunktionalisierte Alkene, auch wenn diese funktionellen Gruppen oft die Stereoselektivität und die Stereospezifität der klassischen Horner-Wittig-Reaktion herabsetzen. Bessere Ergebnisse können erhalten werden, wenn die funktionellen Gruppen am Aufbau der Verbindungen beteiligt werden, wobei die in Abschnitt 3 beschriebenen stereoselektiven Reaktionen zum Tragen kommen. Das betrifft besonders Alkene, die zwei oder mehrere chirale Zentren aufweisen oder die in optisch aktiver Form benötigt werden.

4.1. Einfache Alkene

Mit Ausnahme von (*E*)-Alkenen mit einem stabilisierenden Substituenten (z.B. Polyene, Styrole, Vinylsulfide oder -ether; siehe Abschnitt 4.2) eignet sich die zweistufige Horner-Wittig-Reaktion (Abschnitt 2.2) gut zur Herstellung von einfachen (*E*)- oder (*Z*)-Alkenen. Wie wir bereits diskutiert haben, beschränkt sich das Problem der Herstellung von reinen (*E*)- oder (*Z*)-Alkenen wegen der Stereospezifität der Horner-Wittig-Eliminierung gewöhnlich auf die wesentlich einfache Aufgabe der Reinigung von *syn*- oder *anti*- β -Hydroxyphosphoroxiden, wobei die besten Ausbeuten erzielt werden, wenn die erforderlichen Diastereomere mit hoher Stereoselektivität hergestellt werden können. Außerdem gibt es zu jedem Alken im allgemeinen zwei β -Hydroxyphosphoroxid-Vorstufen, bei denen R^1 und R^2 vertauscht sind (Schema 7). Zunächst müssen wir nun überlegen,

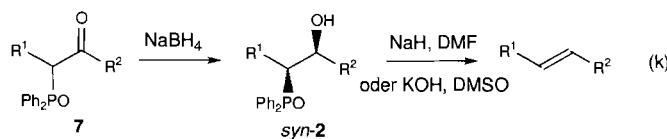


Schema 7. Zwei Wege zu einem Alken.

welcher der Wege zu den β -Hydroxyphosphoroxiden diese in den besten Ausbeuten liefern würde und dann, auf Basis dieser Ausbeuten, welche dieser beiden Vorstufen wir nutzen werden, um das Alken herzustellen. Dabei muß beachtet werden, daß einige anionenstabilisierende Gruppen an R^1 die Stereospezifität der Eliminierung durch die Bildung von (*Z*)-Alkenen mindern^[91]. In einigen Fällen werden weitere Betrachtungen wichtig sein: Werden beispielsweise reine Proben sowohl des (*E*)- als auch des (*Z*)-Isomers eines Alkens benötigt, können diese bei Verzicht auf hohe Ausbeuten durch eine besonders *unselective* Horner-Wittig-Addition und Trennung der beiden Produkte aus einer Ausgangsverbindung hergestellt werden.

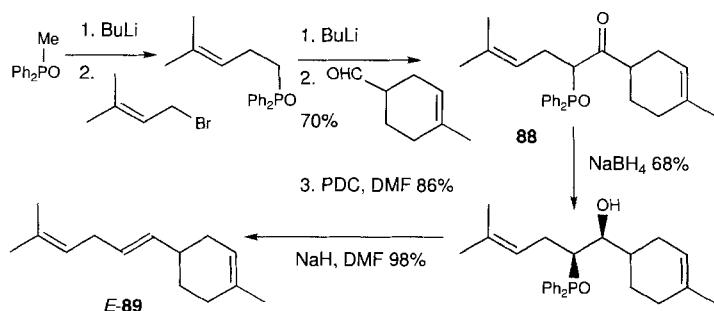
4.1.1. Disubstituierte (*E*)-Alkene

Der einzige zuverlässige Weg zu einfachen *syn*- β -Hydroxyphosphoroxiden ist die Natriumborhydrid-Reduktion eines β -Oxophosphoroxids **7**. Die Selektivität dieser Reduktion liegt, außer bei großem R^1 , üblicherweise bei *syn:anti* $\approx 90:10$ [Gl. (k)]; die besten Ausbeuten werden also erhalten, wenn man



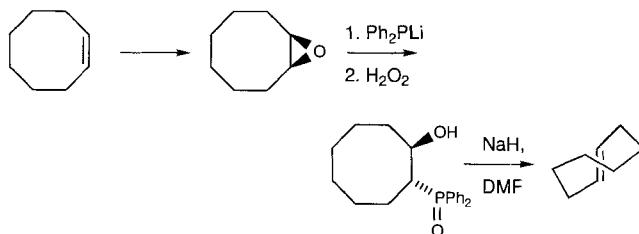
den kleineren Substituenten als R^1 vorsieht. Bei der Reduktion von **88** wurde mit $\text{R}^1 =$ Isoprenyl reines (*E*)-**89** in hoher Ausbeute erhalten (Schema 8)^[91].

Bridges und Whitham nutzten die stereospezifische Öffnung von *cis*-Epoxiden mit Phosphor-Nukleophilen als Zugang zu



Schema 8. Synthese des disubstituierten Alkens (E)-89; PDC = Pyridiniumdichromat.

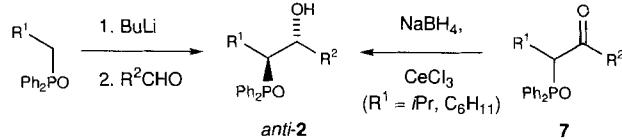
syn- β -Hydroxyphosphanoxide. Diese Methode kann verwendet werden, um die Konfiguration von Alkenen zu invertieren, und eignet sich besonders zur Kontrolle der Doppelbindungs-Konfiguration bei mittelgroßen Ringen (Schema 9)^[113].



Schema 9. Inversion der Doppelbindungs-Konfiguration.

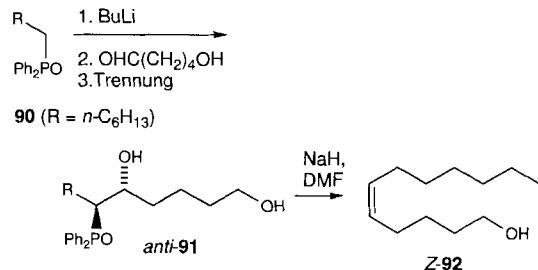
4.1.2. Disubstituierte (*Z*)-Alkene

anti- β -Hydroxyphosphanoxide *anti*-2 können selektiv auf zwei Wegen hergestellt werden: a) durch Horner-Wittig-Addition eines lithiierten β -Hydroxyphosphanoxids an einen Aldehyd und b) durch Luche-Reduktion ($\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$) von β -Oxophosphanoxiden 7 mit β -verzweigtem R^1 (Schema 10).

Schema 10. Zwei Wege zu *anti*- β -Hydroxyphosphanoxiden.

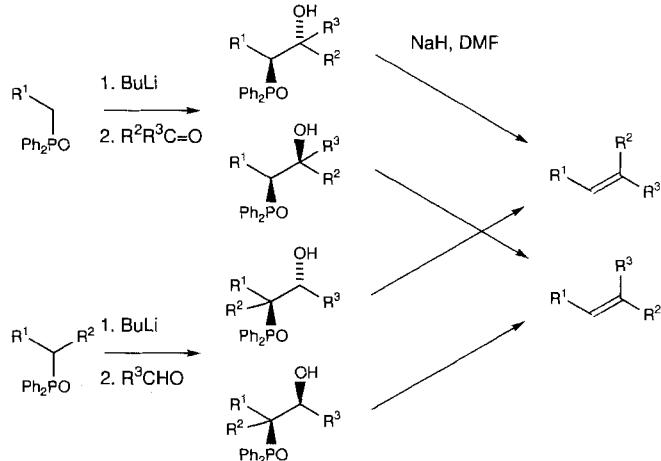
Während die Horner-Wittig-Addition allgemeiner anwendbar ist, da sie die meisten Substituenten R^1 und R^2 toleriert, liefert die *anti*-selektive Luche-Reduktion bei erfolgreicher Anwendung die *anti*-Produkte in nahezu quantitativen Ausbeuten^[82]. Wir können daraus zwei Strategien ableiten: Ist einer der Alken-Substituenten α -verzweigt (beispielsweise Isopropyl oder Cyclohexyl), sollte dieser als R^1 festgelegt und eine Luche-Reduktion durchgeführt werden; anderenfalls sollte der kleinere der beiden Substituenten R^1 sein und eine Horner-Wittig-Addition durchgeführt werden (da bei der NaBH_4 -Reduktion die Stereoselektivität durch große R^1 verringert wird)^[91].

Van den Nieuwendijk und van der Gen^[114] benötigten für eine Synthese einer ungewöhnlichen ungesättigten Fettsäure das (*Z*)-Alken (*Z*)-92. Die Addition des lithiierten Heptyldiphenylphosphanoxids 90 an 5-Hydroxypentanal mit anschließender Reinigung des Hauptdiastereomers lieferte das *anti*- β -Hydroxyphosphanoxid 91, das eine stereospezifische Eliminierung zu (*Z*)-92 einging.



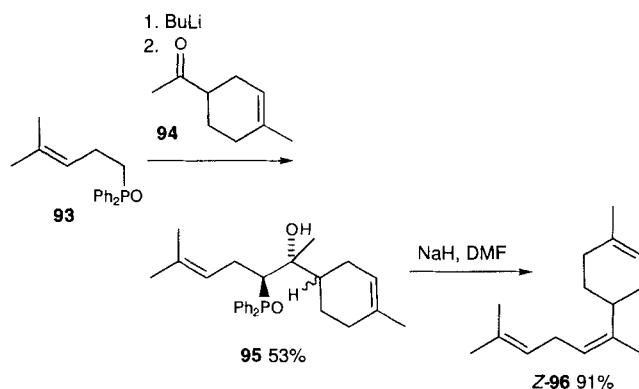
4.1.3. Trisubstituierte Alkene

Sowohl (*E*)- als auch (*Z*)-trisubstituierte Alkene können über die zweistufige Horner-Wittig-Route hergestellt werden^[63]. Zwei Kombinationen von Ausgangsverbindungen sind möglich: ein lithiiertes primäres Alkyldiphenylphosphanoxid und ein Keton sowie ein lithiiertes sekundäres Alkyldiphenylphosphanoxid und ein Aldehyd (Schema 11). Im allgemeinen verläuft

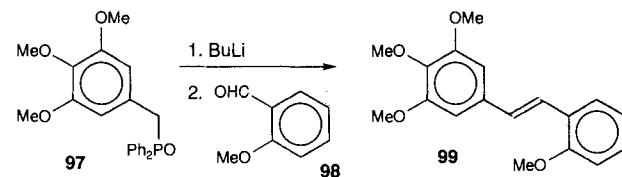


Schema 11. Wege zu trisubstituierten Alkenen.

keine der beiden Additionen mit guter Stereoselektivität, so daß die Gesamtausbeuten gewöhnlich niedrig sind. Im Eliminierungsschritt kann als zusätzliches Problem die Horner-Wittig-Rückreaktion auftreten, wenngleich Synthesen ausgehend von sekundären Phosphanoxiden diesbezüglich weniger anfällig sind. Dennoch führte die Eliminierung beim reinen *anti*- β -Hydroxyphosphanoxid 95, das aus dem Gemisch der Addukte aus 93 und 94 isoliert wurde, zum Riechstoff (*Z*)- α -Bisabolen 96. Interessanterweise beeinflußt das nichtfunktionalisierte chirale γ -C-Atom in 95 nicht die chromatographische Trennung des Gemisches in ein *syn*- und ein *anti*-Paar. Denmark und Ambur-

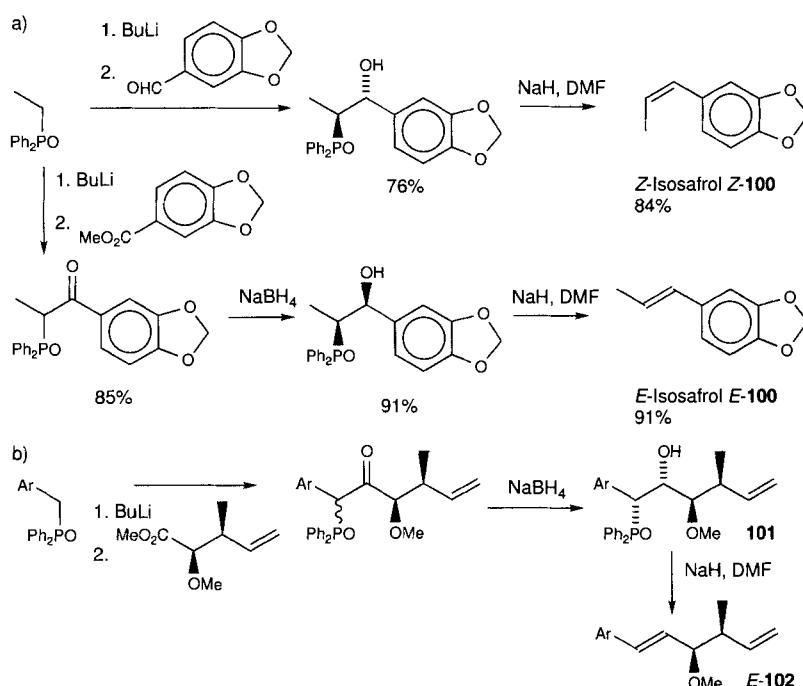


Wittig-Reaktionen erhalten^[11–31]: Beispielsweise ergab die Lithiierung des Phosphinoxids **97** und die Addition an den Aldehyd **98** das (*E*)-Stilben **99**^[16].



4.2.2. Styrole

Wegen der Gefahr einer nicht stereospezifischen Eliminierung bei β -Hydroxyphosphinoxiden mit $R^1 = \text{Ar}$ müssen (*Z*)-Styrole über zweistufige Horner-Wittig-Reaktionen mit $R^2 = \text{Ar}$ hergestellt werden^[9, 25]. So wurden beide Stereoisomere von Isosafrol **100** aus der gleichen Ausgangsverbindung durch eine zweistufige Horner-Wittig-Sequenz erhalten (Schema 12 a)^[9]. Bei (*E*)-Styrolen darf $R^1 = \text{Ar}$ sein, und Kallmerten und Wittmann^[13] erhielten bei einem Teilschritt ihrer Synthese des Oudemansins aus dem *syn*- β -Hydroxyphosphinoxid **101** nur das (*E*)-Produkt **102** (Schema 12 b).



Schema 12. Synthese von (*Z*)- und (*E*)-Isosafrol (a) sowie der Oudemansinvorstufe (*E*)-102 (b).

4.2.3. Polyene

4.2.3.1. Einstufige Horner-Wittig-Reaktionen

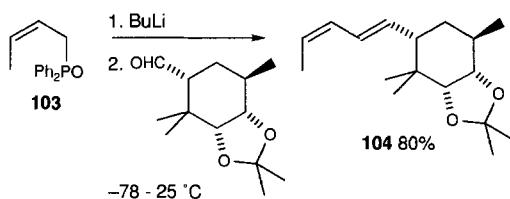
Wie in Abschnitt 2.1 diskutiert, lassen sich all-(*E*)-Polyene leicht durch Umsetzung des Lithium-, Natrium- oder Kaliumderivats eines Allylphosphinoxids mit einem Aldehyd oder Keton herstellen, wenn Reaktionszeiten und -temperaturen so gewählt werden, daß die Eliminierung vollständig ist. Besonders

4.2.1. Stilbene

Die Äquilibrierung der Horner-Wittig-Addukte aus Benzyl-diphenylphosphinoxiden ist die Ursache dafür, daß (*Z*)-Stilbene über eine Horner-Wittig-Reaktion nur sehr schwer herzustellen sind^[25]. (*E*)-Stilbene wurden dagegen durch einstufige Horner-

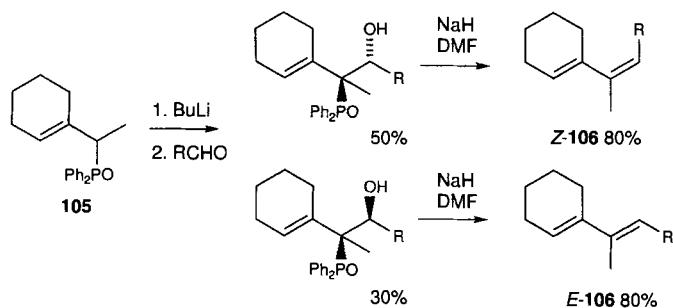
aus der Chemie des Vitamin D^[10, 26, 29–31, 37] aber auch aus anderen Gebieten^[12, 27, 28] sind einige Beispiele für C–C-Bindungsknüpfungen bei Polyensynthesen bekannt, in denen Allylphosphanoxide besser abschneiden als ihre Phosphonat- oder Phosphoniumsalz-Analoga. In fast allen diesen Synthesen wird eine einstufige Horner-Wittig-Reaktion verwendet. Sie ist unter den gegebenen Randbedingungen sehr vorteilhaft, da durch die Horner-Wittig-Rückreaktion verbunden mit einer schnellen Eliminierung nur der Anteil an (*E*)-Alken erhöht wird.

Polyene mit einer (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung können ausgehend von einem (*Z*)-Allylphosphanoxid durch eine einstufige Horner-Wittig-Reaktion hergestellt werden. Anders als Allylphosphoniumsalze reagieren Allylphosphanoxide stereospezifisch unter Erhalt ihrer Konfiguration^[7]. Ein Beispiel ist die Synthese des (*E,Z*)-Diens **104** aus dem (*Z*)-Allylphosphanoxid **103** von Dolle und Nicolaou^[28].

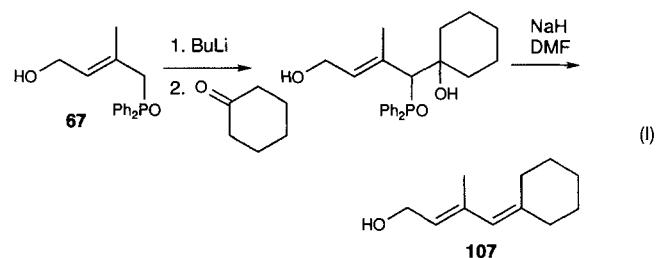


4.2.3.2. Zweistufige Horner-Wittig-Reaktionen

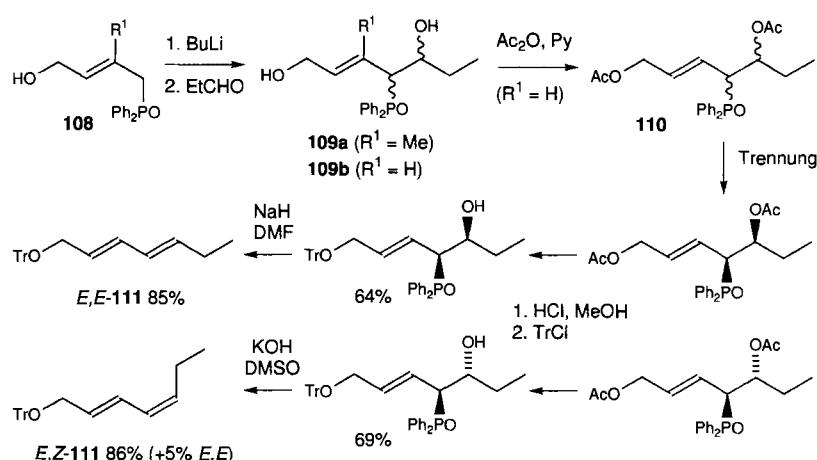
Die bei Horner-Wittig-Additionen von Allylphosphanoxiden an Aldehyde oder bei Reduktionen von Ketonen **7** ($\text{R}^1 = \text{Allyl}$) erhaltenen Stereoselektivitäten sind oft niedrig^[42]. Allerdings lassen sich die beiden Diastereomere meistens trennen, und die Eliminierung der jeweiligen Diastereomere kann zu reinen (*E,E*)- und (*E,Z*)-Dienen führen, wenn auch in geringen Gesamtausbeuten. Die Diene (*Z*)- und (*E*)-**106** wurden durch eine solche Zweistufenreaktion hergestellt^[44].



Stereochemisch reine Dienole sind als potentielle Reaktanten für intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen interessant. Die Addition von **67** an Cyclohexanon führte nach anschließender Horner-Wittig-Eliminierung zum Dienol **107** [Gl. (I)]^[40]. Einige Versuche zur stereokontrollierten Synthese von Dienolen scheiterten an Schwierigkeiten bei der Trennung der beiden Diastereomere der β -Hydroxyphosphanoxide **109**^[40, 42]. Die Dia-

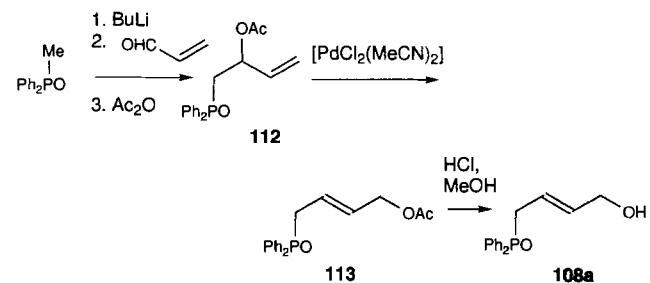


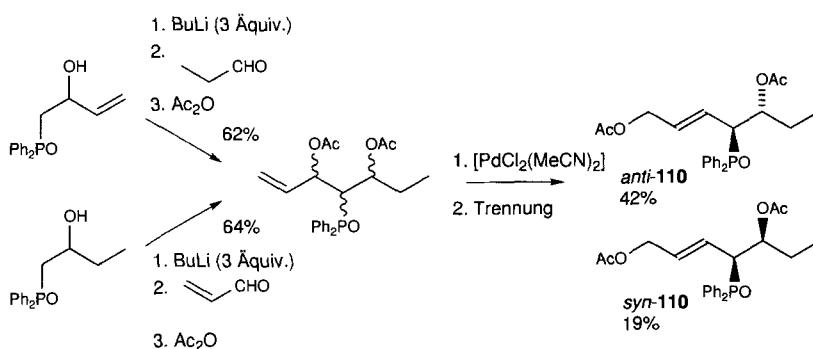
stereomerengemische der Diole, Diacetate und Bis(trimethylsilyl)ether von **109 a** waren nicht trennbar, und die Trennung der Diole **109 b** gelang nur in Form ihrer Diacetate **110**^[42]. Hydrolyse, Schutzgruppeneinführung und Eliminierung vervollständigten eine Synthese der geschützten (*E,E*)- und (*E,Z*)-Dienole **111**, die Zwischenstufen in der Synthese einiger Insektenpheromone sind (Schema 13). Die stereospezifische Eliminierung unter Bildung von (*E,Z*)-**111** war mit KOH/DMSO günstiger als die mit NaH/DMF.



Schema 13. Synthese der Diene (*E,E*)- und (*E,Z*)-**111**; Py = Pyridin, Tr = Ph₃C.

Die Allyl- und Hydroxyallylphosphanoxid-Ausgangsverbindungen für diese beiden Beispiele einer zweistufigen Horner-Wittig-Reaktion zu Dienen wurden durch Umlagerung hergestellt: die Allylphosphanoxide **105** durch säurekatalysierte Dehydratisierung^[41] und die Hydroxyallylphosphanoxide **108** durch säure-^[40, 85] oder, allgemeiner anwendbar, durch palladiumkatalysierte^[111] Umlagerung des Allylacetats **112** zu **113**. Zur Synthese von **110** (Schema 14) können die Additions- und Umlagerungsschritte unter Verwendung der Phosphanoxid-Verision von Coreys SCOOPY-Reaktion erfolgreich umgekehrt werden^[42].

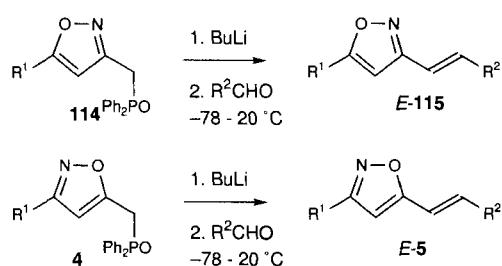




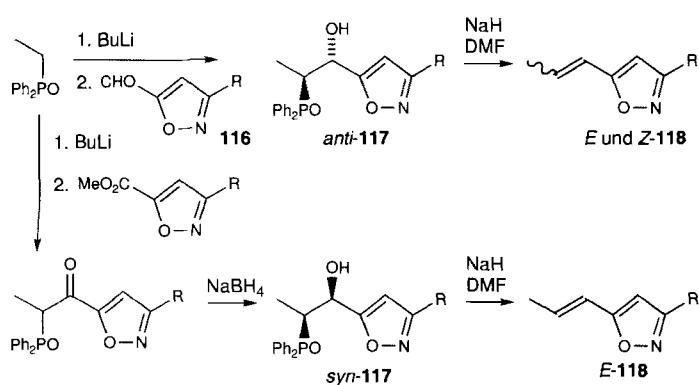
Schema 14. Synthese der Allylphosphinoxide *anti*- und *syn*-110 durch eine modifizierte SCOOPY-Reaktion [42].

4.2.4. Alkenylisoxazole

Die (*E*)-Alkenylisoxazole **115** und **5** sind als Leukotriens-Analoga interessant. Sie wurden in einer einstufigen Horner-Wittig-Reaktion aus den Phosphinoxiden **114** bzw. **4** hergestellt, die leicht durch Cycloadditionen synthetisiert werden können^[33]. Zweistufige Horner-Wittig-Reaktionen dieser Phosphinoxide



waren wegen der Horner-Wittig-Rückreaktion der intermediären β -Hydroxyphosphinoxide nicht erfolgreich (Abschnitt 2.1). Der alternative Weg, die Addition von Ethyldiphenylphosphinoxid an Aldehyde **116**, war ebenfalls unselektiv, und Eliminierungen des reinen *anti*-Isomers **117** führten zu Gemischen aus den (*E*)- und (*Z*)-Alkenen **118** (Schema 15). Die Reduktion des entsprechenden Ketons lieferte *syn*-**117**, das stereospezifisch zu (*E*)-Alkenen **118** umgesetzt wurde, allerdings war keiner dieser Wege so effizient wie die einstufige Reaktion.



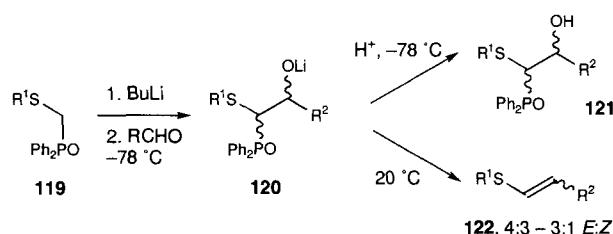
Schema 15. Synthese der Alkenylisoxazole (*E*)- und (*Z*)-**118**.

4.2.5. Heteroatome in Vinylposition

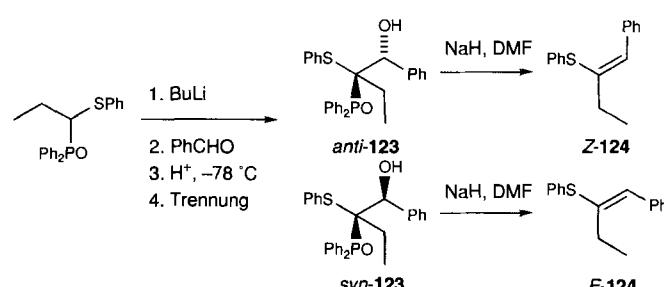
Horner-Wittig-Reaktionen unter Bildung von Alkenen mit Heteroatomen in Vinylposition sind dann erfolgreich, wenn R^1 die funktionelle Gruppe mit dem Heteroatom ist. Vinylsulfide, -ether und -amine können durch stereokontrollierte zweistufige Horner-Wittig-Routen aufgebaut werden, allerdings ist im Fall der Sulfide die Eliminierung sehr schnell, und es müssen einige Vorkehrungen getroffen werden, um die Zwischenstufen zu isolieren.

4.2.5.1. Vinylsulfide

Die Lithiierung von **119** und die Addition an einen Aldehyd liefern ein Gemisch aus den diastereomeren β -Hydroxyphosphinoxid-Addukten **120**, die nach Zugabe von Säure bei tiefer Temperatur in Form der Alkohole **121** isoliert werden können^[46]. Bei Erwärmung des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur findet eine Horner-Wittig-Eliminierung statt, und man erhält ein Gemisch aus den Stereoisomeren des Vinylsul-

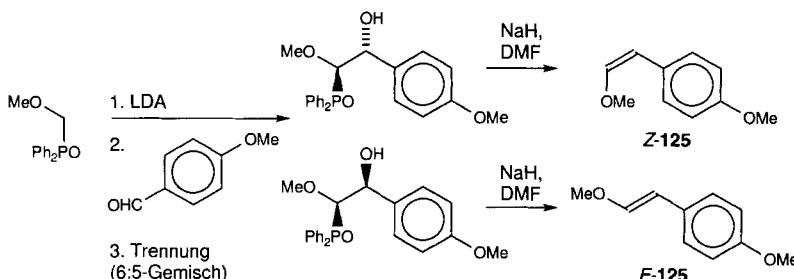


fids **122**^[36, 116]. Diese Einstufen-Olefinierung ist mäßig (*E*)-selektiv, wobei die Selektivität durch das im Additionsschritt gebildete Verhältnis der Diastereomere bestimmt wird. Reine (*E*)- und (*Z*)-Vinylsulfide **124** wurden durch Eliminierung des jeweiligen Diastereomers von **123** erhalten, die aus α -Phenylthiopropyldiphenylphosphinoxid hergestellt wurden^[46].

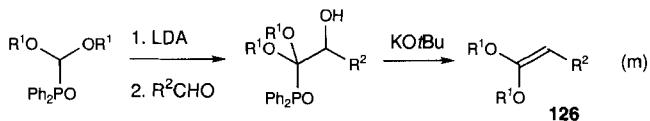


4.2.5.2. Enolether

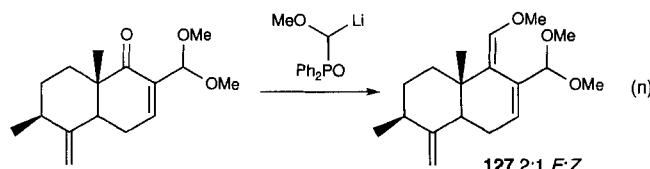
Mit LDA lithiierte Alkoxyalkyldiphenylphosphinoxide addieren sich erfolgreich an Aldehyde und Ketone^[44]. Die C-C-bindungsknüpfenden Additionen sind zwar unselektiv, doch können durch Trennung der Diastereomere und Eliminierung (*E*)- und (*Z*)-Enolether wie (*E*)- und (*Z*)-**125** stereospezifisch synthetisiert werden (Schema 16). Die Ketenacetale **126** wurden ähnlich hergestellt [Gl. (m)]^[45], wobei sich allerdings nicht die



Schema 16. Synthese der Enolether (Z)- und (E)-125.



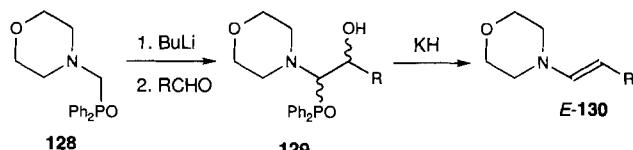
Frage nach der Konfiguration stellt, weshalb die Olefinierung durch Erwärmen des Reaktionsgemisches nach der Addition als Einstufenreaktion durchgeführt werden kann. Bosch et al. verwendeten eine einstufige Horner-Wittig-Addition zur Synthese des Enolethers 127 [Gl. (n)]^[35]. Hierbei wird die Eliminierung wahrscheinlich durch die in Konjugation tretende Doppelbindung gefördert.



Aminosubstituierte Enolether wurden durch Nitriloxid-Cycloadditionen hergestellt (Abschnitt 4.3.4)^[105].

4.2.5.3. Enamine

Van der Gen et al. haben gezeigt, daß obwohl die Addition von lithiertem Aminophosphoroxid 128 an Aldehyde zu Gemischen aus den Diastereomeren 129 führt, deren Eliminierung mit Kaliumbasen ausschließlich die (E)-Enamine 130 liefert^[14, 39]. Sie führen dies auf eine Isomerisierung des Enamins bei der Aufarbeitung zurück.



4.3. Funktionelle Gruppen in Homoallyl- und weiter entfernten Positionen

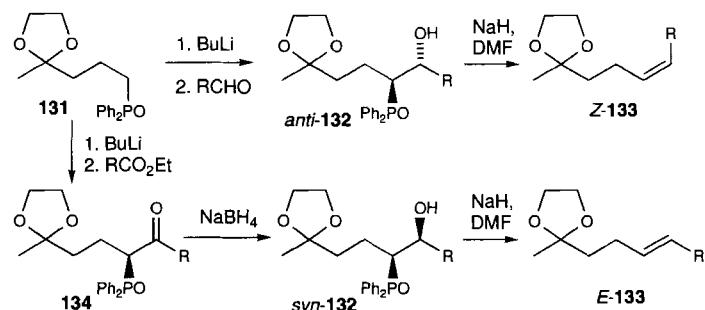
4.3.1. Ungesättigte Ketone

4.3.1.1. γ,δ -Ungesättigte Ketone

γ,δ -Ungesättigte Ketone können über die zweistufige Horner-Wittig-Reaktion hergestellt werden^[117]. Die Carbonylgruppe

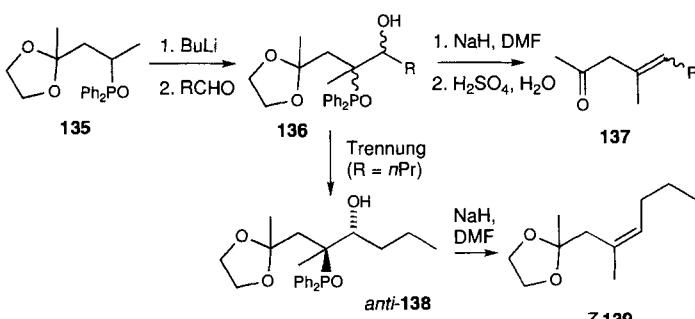
ist dabei im Alkylphosphoroxid als Acetal 131 geschützt. Anders als geschützte β -Ph₂PO-Ketone (siehe Abschnitt 4.3.1.2) addieren diese geschützten γ -Ketone an Aldehyde mit guter *anti*-Selektivität. Reinigung des *anti*-Diastereomers *anti*-132 und Eliminierung mit NaH/DMF liefert das geschützte (Z)-konfigurierte Keton (Z)-133.

(E)- γ,δ -Ungesättigte Ketone werden durch stereoselektive Reduktion der Ketone 134 mit NaBH₄ hergestellt. Reinigung des überwiegenden *syn*-Isomers und Eliminierung führt zu (E)-133.



4.3.1.2. β,γ -Ungesättigte Ketone

Horner-Wittig-Reaktionen von geschützten β -Ph₂PO-Ketenen 135 können genutzt werden, um β,γ -ungesättigte Ketone 137 – analog zur Bildung von γ,δ -ungesättigten Ketonen aus γ -Ph₂PO-Ketonen – herzustellen^[118]. Die Stereoselektivität der Addition ist allerdings schlecht, und die Diastereomere der intermediären Hydroxyphosphoroxide 136 lassen sich schwer trennen. In nur einem Fall (R = n-Propyl) war es möglich, die

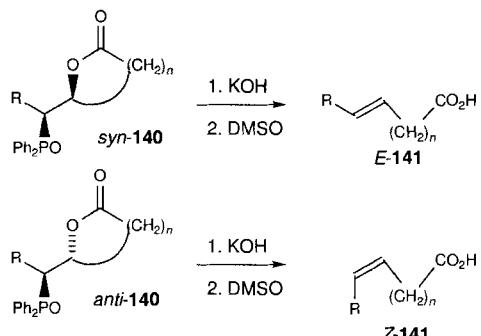


reine Zwischenstufe *anti*-138 zu isolieren: Wie erwartet lieferte deren Eliminierung das (Z)-Alken (Z)-139. Dennoch erhält man mit Diastereomerengemischen von 136, die durch Horner-Wittig-Reaktion hergestellt wurden, die Alkengemische in guten Ausbeuten; das Acetal kann dann gespalten werden, ohne daß die Doppelbindung in Konjugation tritt. Geschützte β -Ph₂PO-Ketone eignen sich daher gut als Homoenolat-Äquivalente, wenn die Alkene nicht als reine Stereoisomere benötigt werden.

4.3.2. Ungesättigte Carbonsäuren

Horner-Wittig-Eliminierungen zu Carbonsäuren 141 werden am besten direkt ausgehend von den Lactonen 140 durchge-

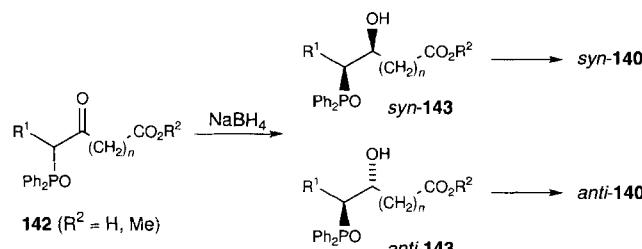
führt¹¹¹⁹. Die Lactone werden mit einem Überschuß an KOH in wäßrigem THF hydrolysiert, und nach Entfernen der Lösungsmittel durch Gefriertrocknen erhält man ein festes Gemisch aus KOH und dem Kaliumsalz der Hydroxysäure. Wird das getrocknete Salz in DMSO gelöst, findet eine stereospezifische Horner-Wittig-Eliminierung statt.



Das Problem der gezielten Herstellung eines Stereoisomers einer ungesättigten Carbonsäure beschränkt sich daher auf die Herstellung und die Trennung der beiden diastereomeren Lactone **140**. Das kann über zwei komplementäre Wege erreicht werden: der erste eignet sich besser für (*E*)- und der zweite für (*Z*)-konfigurierte ungesättigte Carbonsäuren, allerdings sind jeweils beide anwendbar.

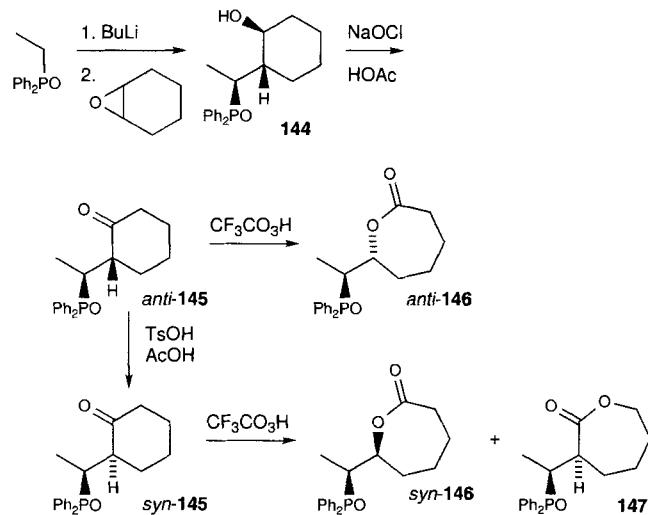
4.3.2.1. Für (*E*)-Ungesättigte Carbonsäuren empfohlener Weg

Diphenylphosphorylcabsonsäuren gehen auch als Polyanionen keine Horner-Wittig-Additionen ein¹¹¹⁹. Die NaBH₄-Reduktion der Oxosäuren oder Oxoester **142** verlaufen zwar glatt, aber nur geringfügig stereoselektiv, und die diastereomeren Produkte **143** sind schwer zu trennen. Die Lactone **140** sind hingegen kristallin und leicht trennbar, so daß durch Lactonisierung des Estergemisches **143** *syn*- und *anti*-**140** getrennt zugänglich sind und somit auch die (*E*)- und (*Z*)-ungesättigten Säuren **141**.



4.3.2.2. Für (*Z*)-Ungesättigte Carbonsäuren empfohlener Weg

Eine alternative Route geht von den cyclischen Alkoholen **144** aus (Schema 17)¹⁷³. Diese Verbindungen können hoch stereoselektiv durch Addition von lithiierten Alkyldiphenylphosphinoxiden an Epoxide erhalten werden (Abschnitt 3.1.5). Die Oxidation von **144** liefert reines *anti*-**145**, das durch Baeyer-Villiger-Oxidation in das Lacton *anti*-**146** überführt wird. Durch die oben beschriebene Hydrolyse-Eliminierungs-Prozedur ist daraus die (*Z*)-Carbonsäure (*Z*)-**141** zugänglich.



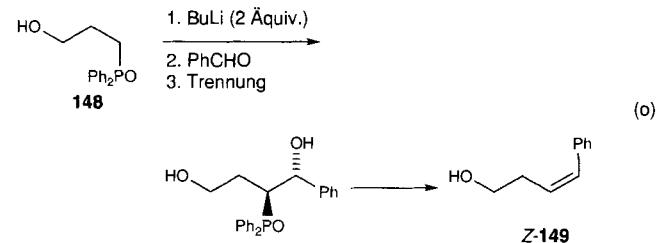
Schema 17. Synthese einer Vorstufe für eine (*Z*)-konfigurierte ungesättigte Carbonsäure; Ts = H₃CC₆H₄SO₂.

Das *syn*-Keton *syn*-**145** wird durch Epimerisierung des Ketons *anti*-**145** hergestellt: Mit TsOH/AcOH erhält man aus *anti*-**145** nach einer Woche ein 10:1-Gemisch aus *syn*-**145** und *anti*-**145**, aus dem reines *syn*-**145** in 81 % Ausbeute isoliert werden kann. Die Baeyer-Villiger-Reaktion ist in diesem Fall nicht regiospezifisch, sondern führt zu zwei nicht trennbaren Lactonen *syn*-**146** und **147**, was die Gesamtausbeute verringert. Nach Hydrolyse und Eliminierung des Gemisches kann die (*E*)-Carbonsäure von den Nebenprodukten abgetrennt werden, da nur eine der Hydroxysäuren eine Horner-Wittig-Eliminierung eingehen kann.

4.3.3. Ungleättigte Alkohole

4.3.3.1. (*Z*)-Ungesättigte Alkohole

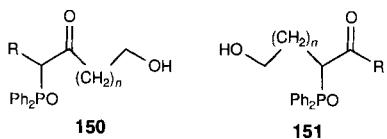
Horner-Wittig-Additionen von Alkyldiphenylphosphinoxiden mit Hydroxy- oder Silyloxygruppen sind gewöhnlich recht unselektiv und liefern die Produkte mit Diastereomerenverhältnissen im Bereich von 50:50 bis 70:30 zugunsten des *anti*-Addukts. Durch Trennung der Produkt-Alkohole und anschließende Eliminierung kann man zu reinen (*E*)- und (*Z*)-ungesättigten Alkoholen gelangen. Der (*Z*)-Homoallylalkohol (*Z*)-**149** wurde so aus dem Phosphinoxid **148** und Benzaldehyd erhalten [Gl. (o)]¹⁷⁵. Van den Nieuwendijk und van der Gen stellten den



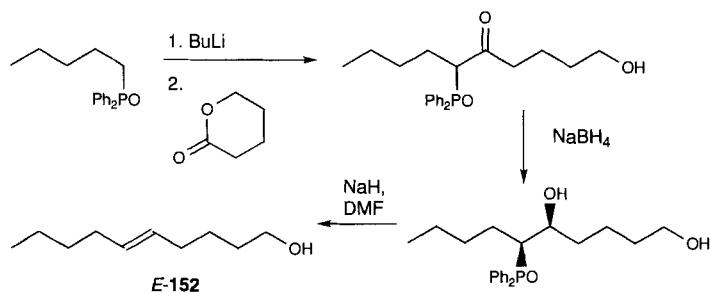
(*Z*)-ungesättigten Alkohol (*Z*)-**92** über die alternative Route, Addition eines Phosphinoxids an einen Hydroxyaldehyd, her¹¹¹⁴.

4.3.3.2. (E)-Ungesättigte Alkohole

(E)-Ungesättigte Alkohole können durch *syn*-selektive Reduktion der Oxoalkohole **150** oder **151** erhalten werden. Oxo-

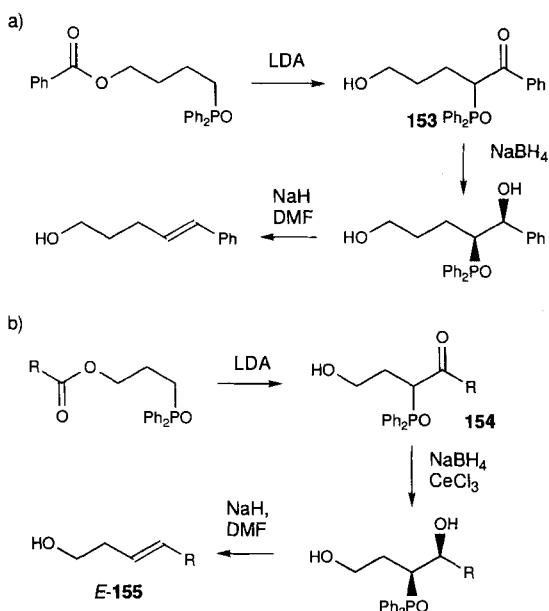


alkohole **150** sind durch Angriff eines lithiierten Phosphinoxids auf Lactone verfügbar und werden am besten mit NaBH_4 reduziert^[63, 75]. Dieser Weg wurde bei der Synthese von (*E*)-Dec-5-en-1-ol (*E*)-**152** eingeschlagen, einem Pheromon der Pfirsichzweig-Bohrmotte (Schema 18)^[63]. Die Oxoalkohole **151** sind



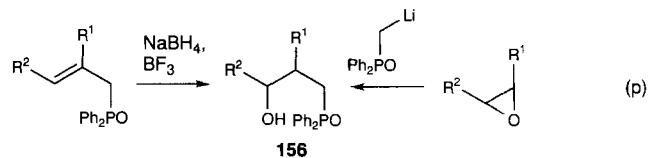
Schema 18. Synthese des Pfirsichzweig-Bohrmotten-Pheromons (*E*)-152.

durch intramolekularen Acyltransfer zugänglich und können jeweils *syn*-selektiv mit NaBH_4 ^[67] (z.B. **153**) oder bei **154** (\equiv **151**, $n = 1$) mit $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ (Luche-Bedingungen) reduziert werden (Schema 19)^[75]. (*E*)-Homoallylalkohole sind hervorragende Zielverbindungen, die durch Methoden aus der Phosphan-oxid-Chemie hergestellt werden können, da die Luche-Reduktion der Vorstufen außerordentlich *syn*-selektiv (>95:5) ist.

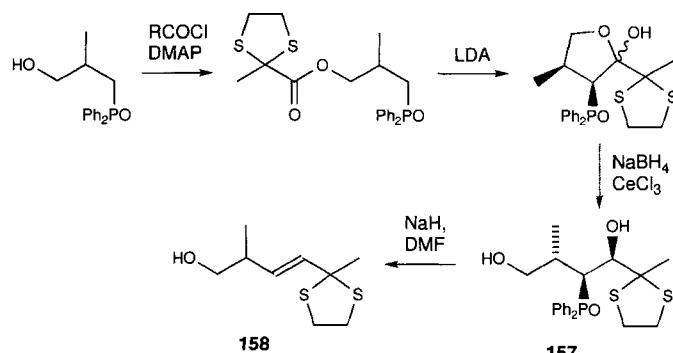


Schema 19. Synthese der (*E*)-ungesättigten Alkohole (*E*)-5-Phenylpent-4-enol-1 (a) und (*E*)-155 (b).

Die Ausgangsverbindungen für eine Synthese eines (*E*)-Homoallylkohols auf diesem Weg sind die Alkohole **156**, die entweder durch Addition eines lithiierten Phosphanoxids an ein Epoxid^[67] oder durch Hydroborierung^[58] eines Allylphosphanoxids zugänglich sind [Gl. (p)]. Enthält der Ausgangsalko-



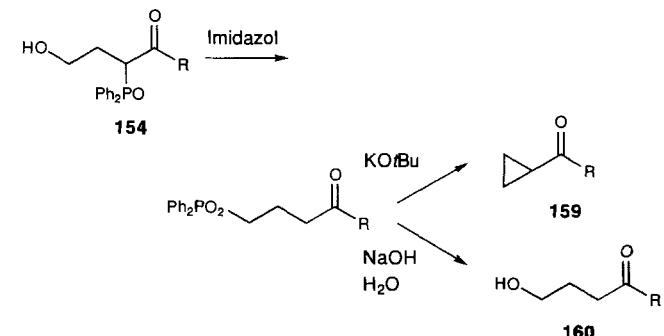
hol ein chirales Zentrum, kann der Acyltransfer stereoselektiv sein und die Synthese von Homoallylkoholen mit chiralen Substituenten, wie **158**, ermöglichen (Schema 20)^[58]. Obwohl einfache Horner-Wittig-Additionen in der Synthese von chiralen



Schema 20. Synthese des Homoallylalkohols **158**; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin

Alkenen (z.B. 96) verwendet wurden, besteht immer die Gefahr, daß ein drittes chirales Zentrum die Trennung der Diastereomere erschwert. Daraus ergibt sich bei der hier beschriebenen Methode kein Problem, da alle drei chiralen Zentren von 157 kontrolliert aufgebaut werden, wenn auch die chirale Information im Eliminierungsschritt verloren geht.

Interessanterweise kann die Behandlung der Oxoalkohole **154** mit Base zur Phosphoryl-Wanderung und Bildung von Cyclopropylketonen **159** oder γ -Hydroxyketonen **160** führen (Schema 21)^[58, 67].

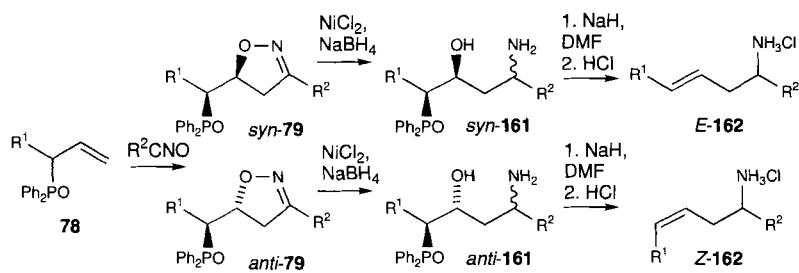


Schema 21. Basenkatalysierte Wanderung der Ph_2PO -Gruppe und Bildung von **159** oder **160**.

Bestimmte verzweigte (*E*)-Homoallylalkohole können darüber hinaus durch Öffnung von Epoxyphosphonoxiden mit Kohlenstoff-Nucleophilen hergestellt werden (Abschnitt 4.5).

4.3.4. Homoallylamine

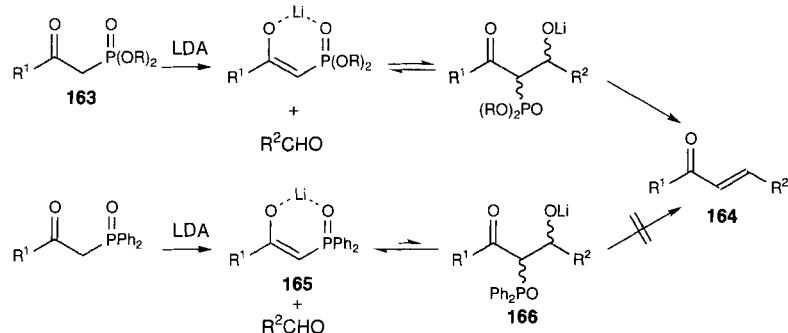
Zur Herstellung eines Homoallylamins durch Horner-Wittig-Eliminierung^[151] benötigt man Verbindungen mit Hydroxy- und Aminofunktionen; eine effektive Methode zur stereoselektiven Einführung dieser Funktionalitäten ist die Cycloaddition eines Nitriloxids an ein Allylphosphonoxid 78. Wie in Abschnitt 3.3.4 diskutiert, verläuft diese Reaktion regio- und stereoselektiv, wobei sich hauptsächlich das *syn*-Isomer *syn*-79 bildet. Die Diastereomere des Cycloaddukts 79 lassen sich leicht chromatographisch trennen und mit Nickelborid unter Freilegung der für die Horner-Wittig-Eliminierung notwendigen OH-Gruppe reduzieren. Auch diese Reaktion ist mäßig stereoselektiv, doch können die jeweiligen Diastereomere der Aminoalkohole 161 nur sehr schwer getrennt werden. Das ist unter praktischen Gesichtspunkten nicht von Bedeutung, da im abschließenden Schritt beide Diastereomere zum Homoallylamin (*E*)- oder (*Z*)-162 führen. Ausgehend von den getrennten *syn*- und *anti*-Diastereomeren der Cycloaddukte 79 können so stereospezifisch die (*E*)- bzw. (*Z*)-Homoallylamine 162 erhalten werden, die sich am leichtesten in Form ihrer Hydrochloride isolieren lassen.



4.4. Funktionelle Gruppen in Allylposition

4.4.1. α,β -Unsättigte Ketone

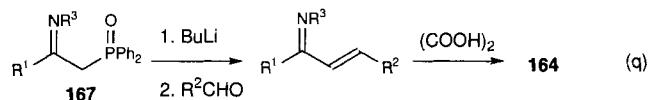
Die α,β -ungesättigten Ketone 164 sind durch die Wadsworth-Emmons-Reaktion von β -Oxophosphonaten 163 leicht zugänglich (Schema 22)^[120, 121], während das Horner-Wittig-Äquivalent dieser Reaktion hier versagt^[122]. Vermutlich wird das Gleichgewicht bei der Wadsworth-Emmons-Reaktion durch spontane Eliminierung von Phosphat auf die Produktseite verschoben. In der Horner-Wittig-Reaktion liegt das Gleichge-



Schema 22. Synthese der α,β -ungesättigten Ketone 164.

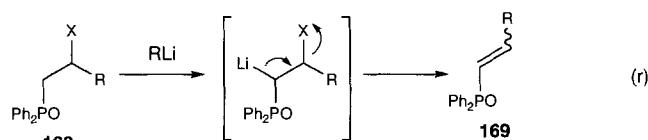
wicht zwischen dem lithiierten α - Ph_2PO -Keton 165^[61] und dem Addukt 166 klar auf der Seite der Ausgangsverbindung und da die Eliminierung des Phosphonats einen separaten Schritt erfordert, werden schließlich nur die Ausgangsverbindungen isoliert.

Aus den Iminen 167 gebildete Azaenolate liefern hingegen mit Aldehyden die Enone 164 [Gl. (q)]^[123, 124]. Um die Eliminierung zu vervollständigen, wurden die lithiierten Ph_2PO -Imine mit den Aldehyden erhitzt.



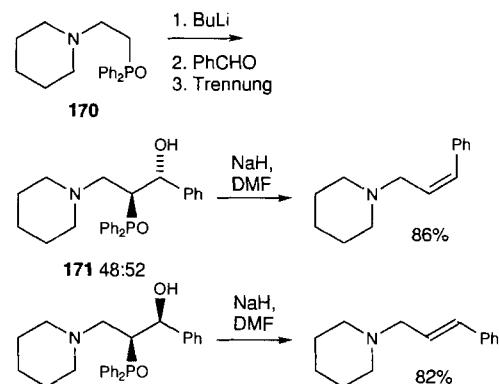
4.4.2. Allylamine und -amide

Lithiierte Alkyldiphenylphosphonoxide 168 mit funktionellen Gruppen X in der β -Position neigen zur Fragmentierung unter Bildung der Vinylphosphonoxide 169 [Gl. (r)] und sind daher als



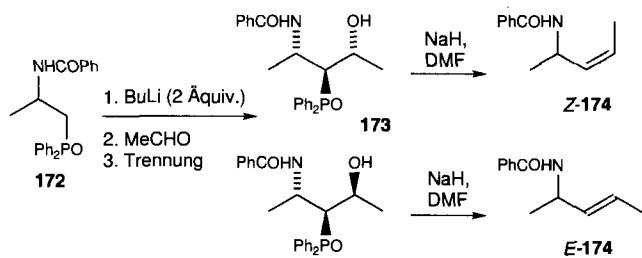
Ausgangsverbindungen für Horner-Wittig-Additionen ungeeignet. Daher wurden für die β -Hydroxyphosphonoxide, die für die Synthese von in Allylposition funktionalisierten Verbindungen benötigt werden, weniger konventionelle Syntheseewege entwickelt. Ist der β -Substituent X allerdings eine schlechte Abgangsgruppe, beispielsweise R_2N , $RCONLi$ oder OLi , sind die lithiierten Verbindungen stabil, und Horner-Wittig-Additionen sind möglich.

Funktionalisierte Phosphonoxide, die Li^+ chelatisieren können, weisen durchweg geringe Selektivitäten bei der Horner-Wittig-Addition auf. Dies bestätigte sich wie erwartet bei Additionen des Amins 170; allerdings konnten die Isomere des Produkts 171 getrennt und stereospezifisch zu den (*E*)- bzw. (*Z*)-Allylaminen umgesetzt werden (Schema 23)^[60]. Die (*E*)- und (*Z*)-Amide 174 können beginnend mit der Bis-Lithiierung der Phosphonoxide 172 auf dem gleichen Weg hergestellt werden. Trennung und Eliminierung der beiden bei der Addition an

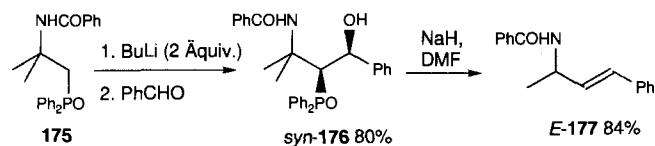


Schema 23. Synthese von Allylaminen.

Acetaldehyd gebildeten Diastereomere **173** lieferten stereospezifisch die (*E*)- bzw. (*Z*)-Amide. Interessanterweise gehen, wie bei der Umsetzung von **172** mit symmetrischen Ketonen, aus dieser Reaktion nur zwei Diastereomere von **173** hervor. Beide weisen die gleiche relative (*anti*) Konfiguration zwischen dem zweiten und dem dritten chiralen Zentrum auf, was allerdings für die Konfiguration der Allylamide **174** unerheblich ist.



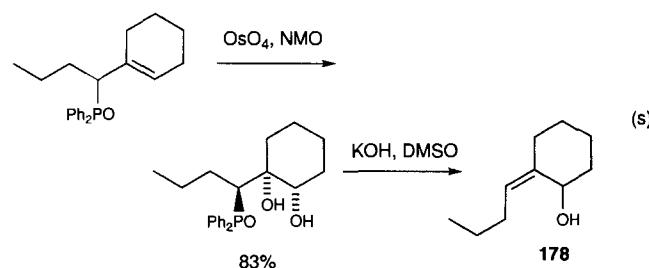
Bei Additionen des zweifach lithiierten Amids **175** an Aldehyde wurde bei der Bildung der beiden neuen chiralen Zentren eine hohe Stereoselektivität festgestellt. Außerdem war das Hauptisomer, das durch Umsetzung von **175** mit Benzaldehyd fast ausschließlich gebildet wurde, bemerkenswerterweise das *syn*-Diastereomer *syn*-**176**. Die anschließende Horner-Wittig-Eliminierung lieferte das (*E*)-Allylamid (*E*)-**177** in hervorragen-



der Gesamtausbeute bezogen auf **175**. Diese unerwarteten Ergebnisse verdeutlichen, daß die Horner-Wittig-Route zwar nicht notwendigerweise die beste Methode für die Synthese eines Allylamids ist, doch in einigen Fällen ihre Konkurrenten beträchtlich übertreffen kann.

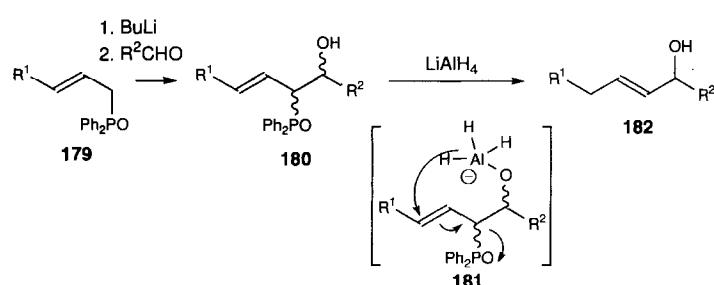
4.4.3. Allylalkohole

Die *anti*-selektive Osmiylierung von Allylphosphphanoxiden liefert *anti,syn*-Diole, die eine Horner-Wittig-Eliminierung unter Bildung von (*Z*)-Doppelbindungen eingehen. Das auf anderem Weg schwer zu erhaltende exocyclische (*Z*)-Alken **178** wurde auf diese Weise hergestellt [Gl. (s)][^{19,21}].

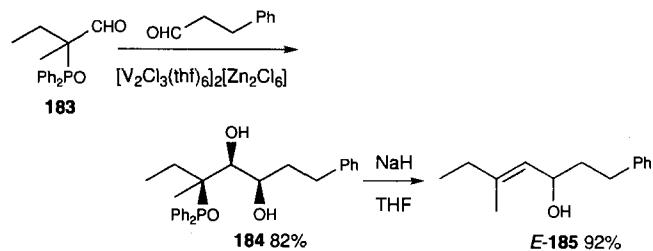


Statt durch eine Horner-Wittig-Eliminierung kann die Ph₂PO-Gruppe, die zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts gebraucht wurde, auch reduktiv entfernt werden. Die Umsetzung der durch Horner-Wittig-Addition von lithiierten Allylphos-

phanoxiden **179** an Aldehyde erhaltenen Alkohole **180** mit LiAlH₄ lieferte die (*E*)-Allylalkohole **182**^[12,25]. Man vermutet, daß die Hydroxygruppe das Reduktionsmittel zum Allylphosphphanoxid überträgt (**181**). In diesem Fall ist die (*E*)-Konfiguration die Folge der stereoselektiven Wanderung einer Doppelbindung und nicht die einer stereospezifischen Eliminierung.



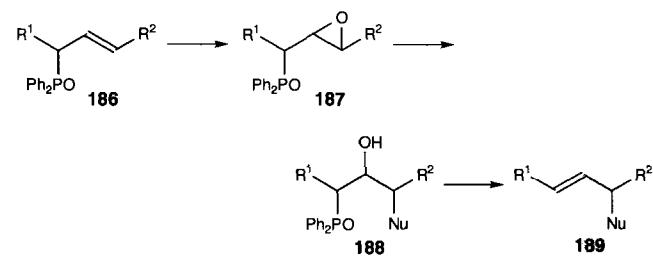
(*E*)-Allylalkohole mit trisubstituierten Doppelbindungen können aus dem Hauptdiastereomer erhalten werden, das mit exzellenter Stereoselektivität durch Vanadium(II)-unterstützte Pinakol-Reaktionen von Aldehyden wie **183** und 3-Phenylpropanal gebildet wird^[8,4]. Durch Kristallisation des Diols **184** entfernt man Spuren des unerwünschten Diastereomers, und die anschließende Eliminierung mit NaH/THF liefert den Allylalkohol **185** in sehr guter Ausbeute.



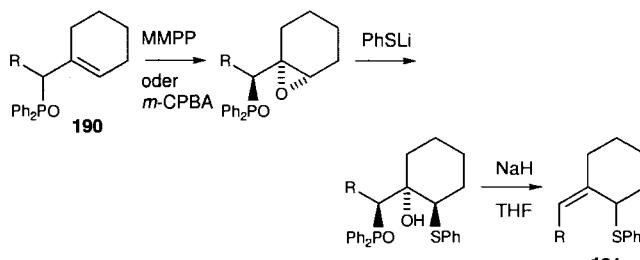
(*E*)- und (*Z*)-Allylalkohole mit Substituenten in Homoallylposition wurden aus Ph₂PO-Epoxyalkoholen hergestellt (Abschnitt 4.5).

4.4.4. Allylsulfide

Das Epoxid **187** eines Allylphosphphanoxids **186** ist ein hervorragender Ausgangspunkt für die Herstellung von vielen in Allylposition funktionalisierten Verbindungen **189**. Wie in Abschnitt 3.3 diskutiert, können Epoxidierungen *syn*- oder *anti*-selektiv und sogar enantioselektiv sein, und durch die Epoxidöffnung können unterschiedliche funktionelle Gruppen eingeführt werden. Beispielsweise wurden die Allylsulfide **191**

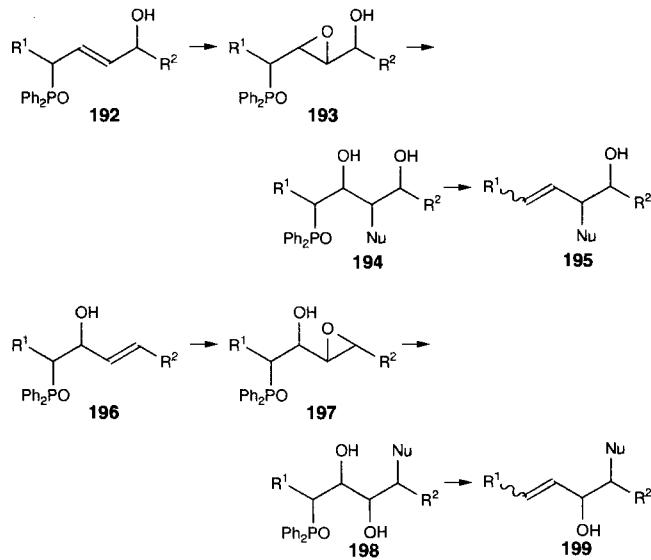


durch Epoxidierung der Allylphosphonoxide **190**, regioselektive nucleophile Ringöffnung mit einem Thiolat und Horner-Wittig-Eliminierung erhalten (Schema 24)^[91, 126]. Ähnliche Umsetzungen bilden die Grundlage für die im folgenden diskutierten Reaktionen.



4.5. Funktionelle Gruppen in Allyl- und Homoallylposition

Die in diesem Abschnitt diskutierten Verbindungen sind Produkte aus Umsetzungen der Epoxalkohole **193** und **197**. In den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurde diskutiert, wie diese Verbindungen aus **192** bzw. **196** durch diastereo- und enantioselektive Epoxidierungen hergestellt werden können. Eine regioselektive (und stereospezifische) Ringöffnung und Horner-Wittig-Eliminierung der resultierenden Alkohole **194** und **196** vervollständigt die stereokontrollierte Synthese der Alkene **195** bzw. **199**

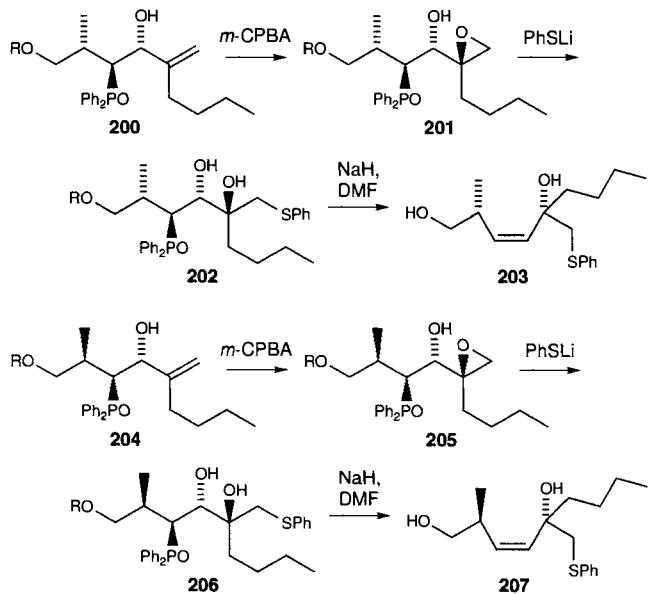


mit funktionellen Gruppen sowohl in der Allyl- als auch in der Homoallylposition. Durch Modifizierung der Reagentien oder der Route ist es möglich, beide Enantiomere eines beliebigen Diastereomers **193** getrennt herzustellen, so daß aus jedem Enantiomer **193** stereospezifisch ein enantiomerenreines Diastereomer eines definiert konfigurierten substituierten Alkens **195** erhalten werden kann. Das Hauptproblem bei der Anwendung dieser Strategie ist die Regioselektivität der Epoxidöffnung. Die

Möglichkeiten, das gewünschte Regiosommer selektiv zu synthetisieren, werden im folgenden für jede Gruppe von Zielverbindungen diskutiert.

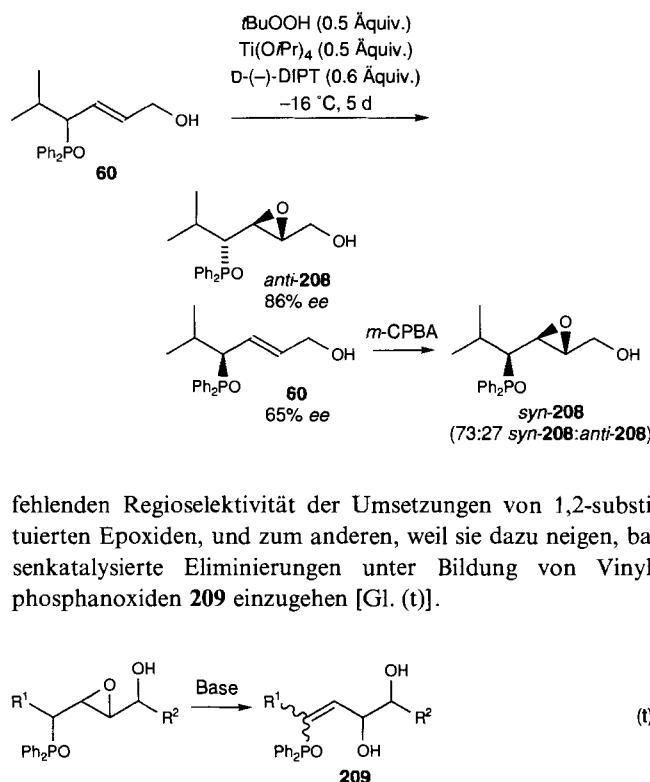
4.5.1. Ungeättigte Hydroxysulfide

Die Epoxalkohole **201** und **205**, die durch Epoxidierung der Allylalkohole **200** bzw. **204** erhalten werden (Abschnitt 3.3.1), reagieren mit Thiolat-Nucleophilen an ihrem weniger gehinderten, terminalen Kohlenstoffatom stereospezifisch zu den Sulfiden **202** bzw. **206**^[57]. Horner-Wittig-Eliminierung dieser Sulfide führte zu den (*Z*)-Allylalkoholen **203** und **207**. Nur die (*Z*)-Al-

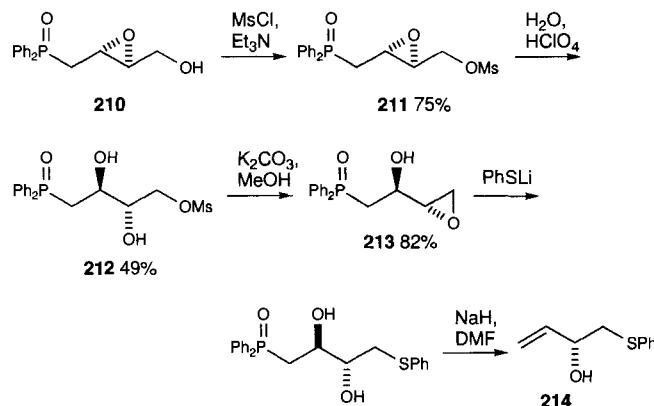


kene können auf diesem Weg hergestellt werden, da sich nur *anti*- β -Hydroxyphosphonoxide stereoselektiv epoxidieren lassen. Die Stereoselektivität der Epoxidierung ist allerdings nur wichtig, weil ein vieres chirales Zentrum im Molekül vorhanden ist, so daß eine 1,4-Chiralitätsbeziehung in diesen Alkenen resultiert (Abschnitt 4.6).

Die Epoxalkohole **193**, die formal als Payne-umgelagerte Analoga der Epoxalkohole **197** aufgefaßt werden können, sind als Intermediate von größerem Wert, da sie enantioselektiv durch asymmetrische Sharpless-Epoxidierung und kinetische Racematspaltung erhältlich sind^[100]. Durch Nutzung der komplementären Stereoselektivität von kinetischer Racematspaltung und *syn*-selektiver Persäure-Epoxidierung^[92] ist es in der Tat möglich, durch Wahl der entsprechenden Route aus der gleichen Ausgangsverbindung beide enantiomeren Diastereomere der Epoxide herzustellen^[127–129]. Beispielsweise ist das Hauptprodukt der kinetischen Racematspaltung von **60** das optisch aktive *anti*-Epoxid *anti*-**208**. Die Behandlung der hierdurch enantiomerenangereicherten Ausgangsverbindung **60** mit *m*-CPBA liefert das optisch aktive *syn*-Epoxid *syn*-**208**. Nur durch Wahl des jeweiligen Enantiomers des Weinsäureesters in der kinetischen Racematspaltung ist jedes Enantiomer eines Diastereomers von **208** zugänglich. Die Verwendung dieser Epoxide in der Synthese bereitet einige Probleme, zum einen wegen der



Die Verwendung des enantiomerenangereicherten Epoxids **210** in der asymmetrischen Synthese des Sulfids **214** (Schema 25) zielte darauf ab, das Regioselektivitätsproblem zu umgehen, indem man das Epoxid **213** durch eine Payne-Umlagerung herstellt und regioselektiv öffnet. Da die Payne-Umlagerung wegen

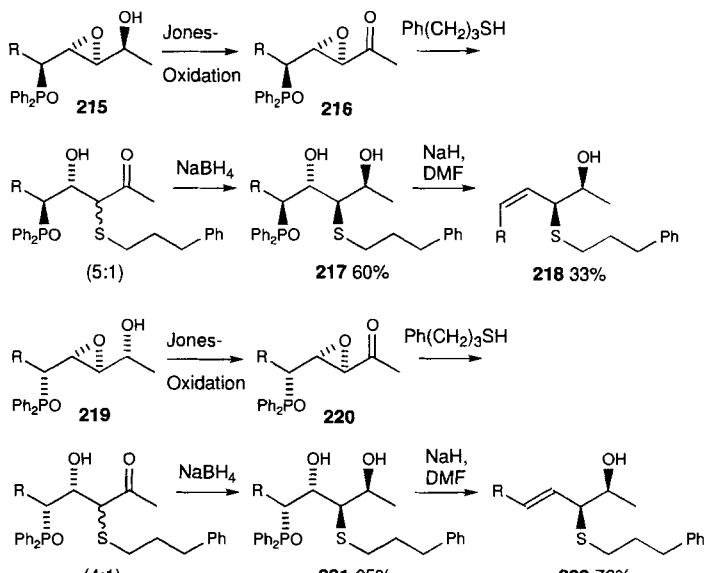


Schema 25. Synthese des ungesättigten Hydroxysulfids **214**.

der Gefahr der basenkatalysierten Eliminierung nicht unter basischen Bedingungen durchgeführt werden konnte, wurde die stufenweise kontrollierte Payne-Route nach Sharpless genutzt^[130]. Öffnung des Epoxids und Horner-Wittig-Eliminierung lieferten den Allylalkohol **214**. Leider war die Regiokontrolle immer noch ein Problem, da der Enantiomerenüberschuss des Diols **212** wegen der nicht regioselektiven Addition von Wasser an das Epoxid **211** nicht sehr hoch war^[128].

Das Problem der fehlenden Regioselektivität beim Angriff von Thiolat-Nucleophilen auf die Epoxyalkohole **215** und **219** wurde durch deren vorhergehende Jones-Oxidation zu den Ke-

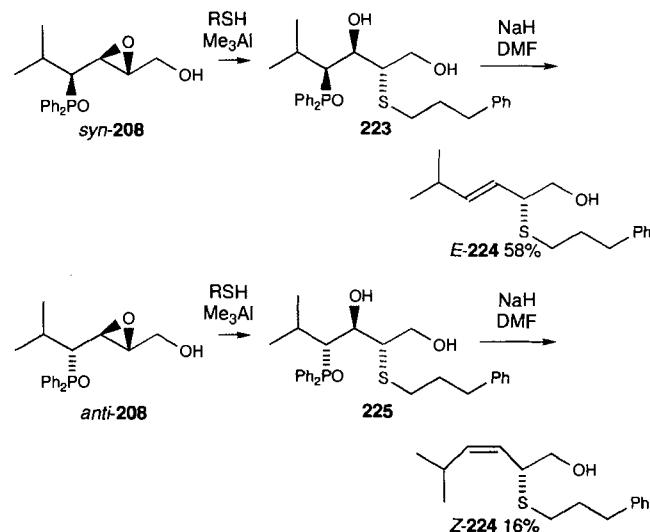
tonen **216** bzw. **220** umgangen (Schema 26)^[128, 131]. Die nucleophile Addition war dann regioselektiv, allerdings nicht vollständig stereospezifisch, und es entstanden geringe Mengen an epimerisierten Sulfiden. Horner-Wittig-Eliminierungen waren mit diesen Verbindungen wegen einer konkurrierenden Frag-



Schema 26. Synthese der ungesättigten Hydroxysulfide **218** und **222**.

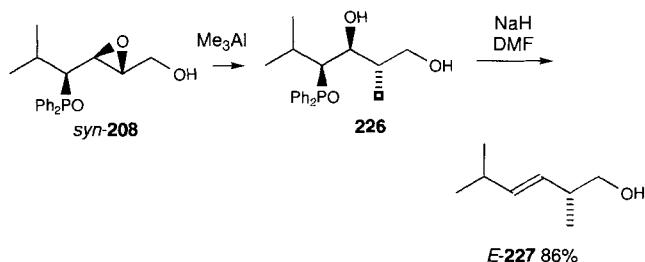
mentierung nicht möglich. Die Reduktion zu den Alkoholen **217** und **221** war allerdings regioselektiv; sie wurde durch den Arylalkylthiosubstituenten gelenkt und lieferte das nach dem Felkin-Anh-Übergangszustand zu erwartende Diastereomer. Die Horner-Wittig-Eliminierung führte dann stereospezifisch zu den (*E*)- und (*Z*)-Allylsulfiden **218** bzw. **222**.

Die Regioselektivität der nucleophilen Ringöffnung der optisch aktiven Epoxide **208** mit Thiolaten wurde durch Verwendung der Lewis-Säure Trimethylaluminium kontrolliert^[128]. Das Aluminiumthiolat lieferte nur ein Regioisomer der Produkte **223** und **225**, während Lithiumthiolate zu Gemischen aus Regioisomeren in geringen Ausbeuten führten. Horner-Wittig-Eliminierungen gaben die optisch aktiven Allylsulfide (*E*)- bzw. (*Z*)-**224**. Die geringe Ausbeute an (*Z*)-**224** verdeutlicht ein gene-



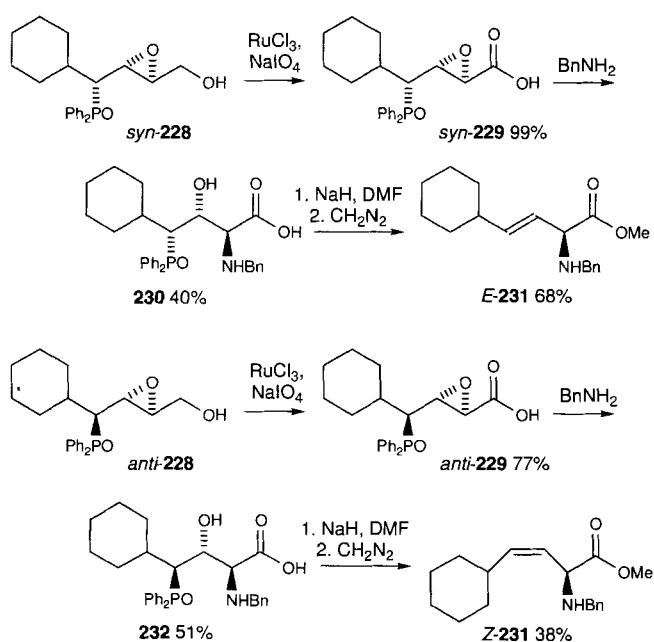
elles Problem bei Synthesen von Alkenen mit anionenstabilisierenden Gruppen (z.B. Thio- oder Acylsubstituenten). Diese Gruppen fördern die Fragmentierung oft stärker als die Horner-Wittig-Eliminierung. Dieses Problem tritt besonders bei den zu (*Z*)-Alkenen führenden langsamem Eliminierungen merklich auf.

Die Lewis-Säure-vermittelte regioselektive Epoxidöffnung wurde auch zur Einführung von Stickstoff- und Kohlenstoff-Nucleophilen genutzt, ist allerdings erstaunlich substratabhängig: So ist *syn*-208 sehr viel reaktiver als *anti*-208^[128]. Die Horner-Wittig-Eliminierung von 226 lieferte den optisch aktiven (*E*)-Homoallylalkohol (*E*)-227.



4.5.2. Ungesättigte Aminosäuren

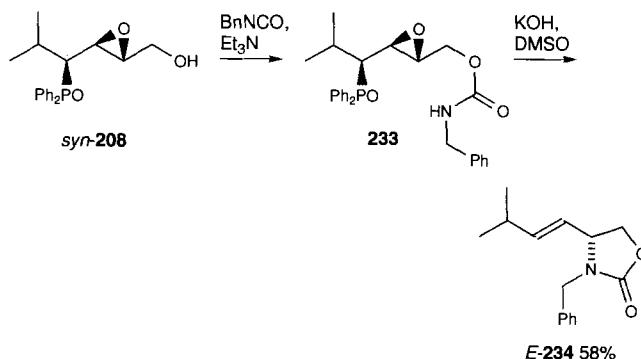
Nach Oxidation der Epoxyalkohole 228 zu den Säuren 229 gelang die regioselektive Ringöffnung mit Benzylamin^[127, 128]. Das Produkt dieser Reaktion ist eine geschützte Aminosäure, und die Horner-Wittig-Eliminierung von 230 und 232 führte zu den interessanten ungesättigten Aminosäuren (*E*)- bzw. (*Z*)-231. Durch Wahl der Syntheseroute und des chiralen Katalysators ist darüber hinaus jedes Enantiomer der (*E*)- und der (*Z*)-Isomere zugänglich^[127].



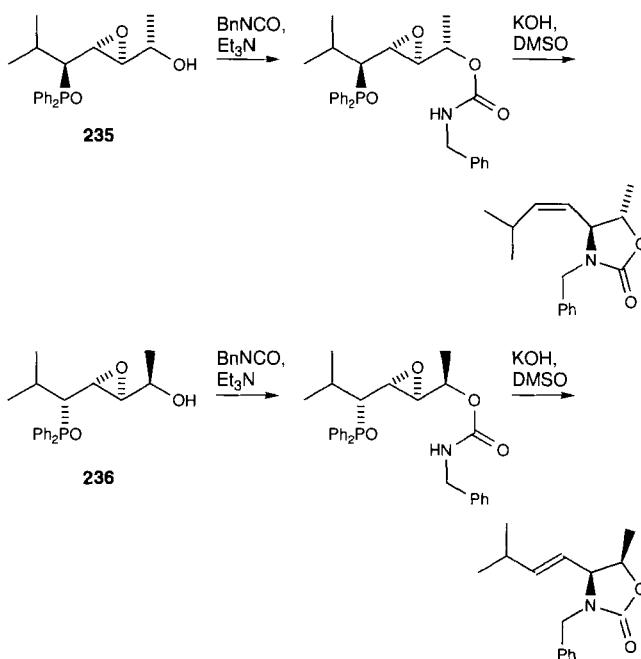
4.5.3. Alkenyloxazolidinone

Eine dritte Strategie zur regioselektiven Ringöffnung wurde bei der Herstellung jedes Enantiomers und (*E*)/(*Z*)-Isomers

der Alkenyloxazolidinone 234 verwendet^[129, 132]. Das Nucleophil (ein maskiertes Benzylamin-Äquivalent) wurde unter Bildung des Urethans 233 an die Hydroxygruppe von *syn*-208 gebunden. Die Deprotonierung mit KOH in DMSO begün-



stigte den Angriff des Stickstoff-Nucleophils auf das räumlich näher gelegene C-Atom des Epoxidrings unter Bildung eines Oxyanions, das sofort in einer Horner-Wittig-Eliminierung zum Alkenyloxazolidinon 234 zerfiel. Auf diesem Weg konnten beide Enantiomere des jeweiligen (*E*)/(*Z*)-Isomers zugänglich gemacht werden. Analog können aus den Epoxiden 235 und 236 mit einem zusätzlichen chiralen Zentrum weitere Derivate erhalten werden (Schema 27).

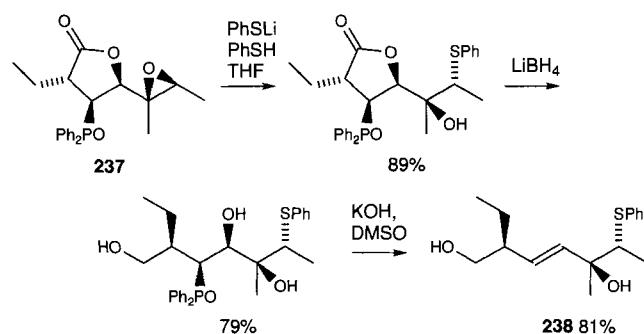


Schema 27. Synthese von Alkenyloxazolidinonen ausgehend von den Epoxiden 235 und 236.

4.6. Kontrolle der Konfiguration von weiter entfernten Zentren

Für die Herstellung von Alkenen mit chiralen Kohlenstoffatomen im 1,4-Abstand gibt es mehrere Methoden, die meistens eine stereospezifische Allylumlagerung einer 1,2- zu einer 1,4-

Chiralitätsbeziehung nutzen^[133–136]. Dabei sind 1,4-Chiralitätsbeziehungen über eine (Z)-Doppelbindung schwieriger zu kontrollieren. Mit der Chemie der Ph_2PO -Gruppe können vier chirale Zentren in Folge aufgebaut werden, von denen die beiden mittleren durch stereospezifische Eliminierung in eine Doppelbindung mit beliebiger Konfiguration überführt werden können. Beispielsweise wurde so das Diastereomerenpaar der racemischen (Z)-Alkene **203** und **207** hergestellt (Abschnitt 4.4.4). Mit ähnlichen Umwandlungen wurden die chiralen Zentren in 1,4,5-Beziehung über eine (E)-Doppelbindung kontrolliert aufgebaut: Stereoselektive Alkylierung (Abschnitt 3.3.5) und stereoselektive Epoxidierung (Abschnitt 3.3.1) lieferten das Epoxid **237**, das nach Öffnung des Epoxids, Reduktion und Horner-Wittig-Eliminierung nur ein Diastereomer des Alkens **238** gab (Schema 28)^[95].



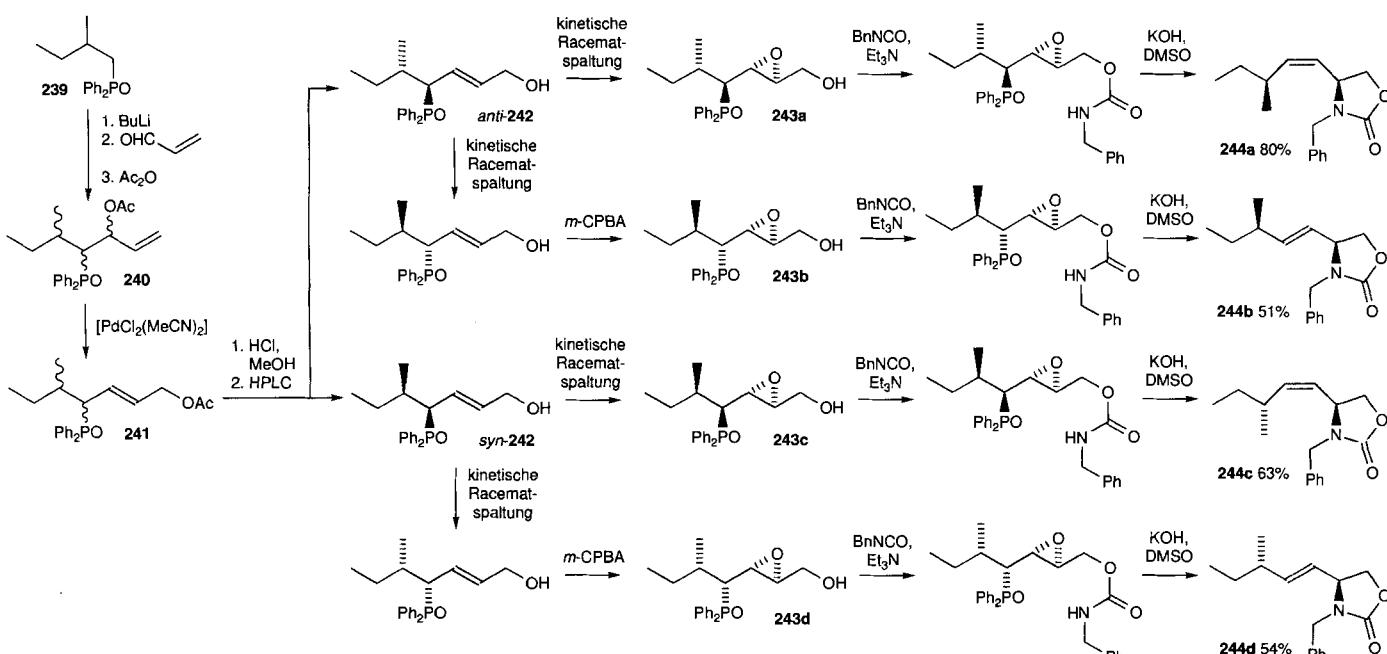
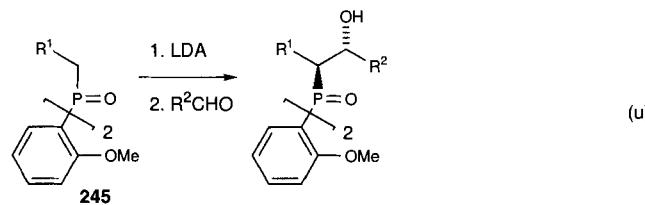
Schema 28. Stereokontrollierte Synthese des Alkens **238**.

Neuere Arbeiten haben diese Strategie auf (E)- und (Z)-Alkene der homochiralen Reihe erweitert. Die Addition von lithiertem **239** an Acrolein lieferte ein statistisches Gemisch aus allen vier Diastereomeren von **240** (Schema 29). Diese wurden durch eine Allylumlagerung^[111] zu zwei Diastereomeren von

241 umgesetzt und anschließend hydrolysiert. Die erhaltenen Alkohole *syn*- und *anti*-**242** konnten HPLC-chromatographisch getrennt werden. Durch Anwendung einer Kombination aus kinetischer Racematspaltung^[100] und Persäure-Epoxidierung^[92] wurden alle vier Diastereomere des Epoxids **243** hergestellt, und jedes wurde mit dem zur Herstellung der Alkenyloxazolidinone erforderlichen Nucleophilbaustein verknüpft. Eine einstufige Ringöffnung des jeweiligen Epoxids und Horner-Wittig-Eliminierung lieferten dann stereospezifisch die vier Isomere **244** (Schema 29)^[129, 132]. Die enantiomeren Verbindungen wurden nicht hergestellt, sollten aber analog unter Verwendung des anderen Enantiomers des Weinsäureesters bei der kinetischen Racematspaltung nach Sharpless zugänglich sein^[138].

5. Modifizierungen und Verbesserungen der Ph_2PO -Gruppe

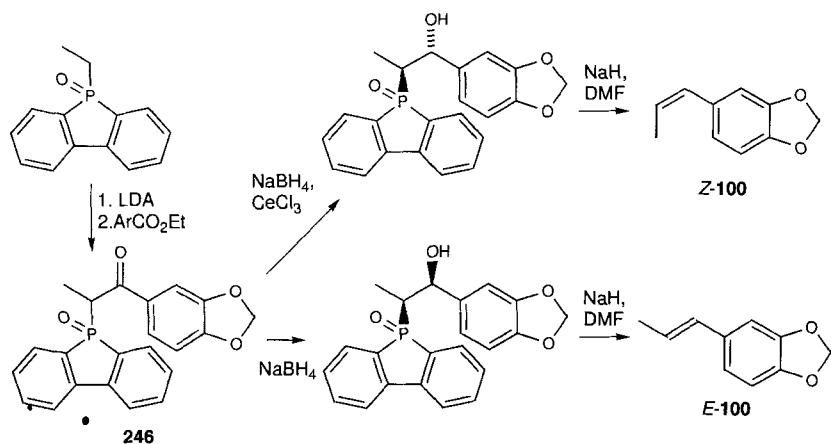
Wir haben eine große Zahl von Reaktionen mit Ph_2PO -Verbindungen betrachtet und Ausgangsverbindungen, Reagenzien und Bedingungen variiert, um für jede Reaktion das nötige Maß an Stereokontrolle in der gewünschten Richtung zu erreichen. Die Ph_2PO -Gruppe haben wir bisher nicht zur Disposition gestellt. Veränderungen an der Ph_2PO -Gruppe wurden allerdings durchgeführt und hatten große Wirkungen. Beispielsweise wurde gezeigt, daß Horner-Wittig-Additionen von Alkylbis(*ortho*-anisyl)phosphinoxiden **245** deutlich stereoselektiver sind als die der Ph_2PO -Analoga [Gl. (u)]^[137]. Auch die Folgen der Ände-



Schema 29. Stereokontrollierte Synthese aller vier Diastereomere des Alkenyloxazolidinons **244**.

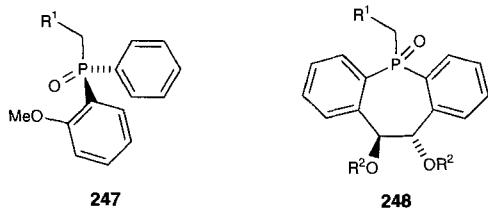
nung des sterischen Anspruchs durch Verknüpfen der beiden Phenylringe zu einem Dibenzophosphol ist untersucht worden: Während NaBH_4 -Reduktionen von α -Dibenzophospholylketonen wie **246** *syn*-selektiv sind, verlaufen entsprechende Luche-Reduktionen ohne Ausnahme *anti*-selektiv, was im Gegensatz zur starken Substituentenabhängigkeit bei analogen Reduktionen von Ph_2PO -Verbindungen steht. Diese Erkenntnis wurde auf die Synthese von (*E*)- und (*Z*)-Isosafrrol (*E*)- und (*Z*)-**100** angewendet (Schema 30). Gegenwärtig wird die asymmetrische

chiralen Beziehung zu einem dritten chiralen Zentrum vorhandene stereochemische Information vollständig verlorengeht, wie bei der Synthese von racemischen Allylalkoholen durch Osmylierung (Abschnitt 4.4.3). Bleibt dieses dritte chirale Zentrum erhalten (wie bei den enantiomerenreinen Aminosäuren in Abschnitt 4.5.2), oder bleiben zwei chirale Zentren mit der kontrollierten Beziehung zueinander bestehen (z.B. in **218** und **222**), scheinen solche Strategien lohnender. Tatsächlich aber lassen sich besonders durch Methoden der C-C-Bindungsknüpfung die (*E*)/(*Z*)-Isomere von Alkenen im allgemeinen schwerer gezielt herstellen und reinigen als einige Diastereomere von chiralen Verbindungen. Hier liegt die größte Stärke der Horner-Wittig-Reaktion, da sie die Bildung stereochemisch reiner Alkene auf die Herstellung stereochemisch reiner Diastereomere zurückführt. Unser Anliegen war es, zu zeigen, daß die Ph_2PO -Gruppe alle drei Stufen dieses Verfahrens vereinfacht: die stereoselektive Synthese der Diastereomere, ihre Reinigung sowie ihre stereospezifische Eliminierung unter Bildung reiner Alkene.



Schema 30. Synthese von (*Z*)- und von (*E*)-**100** mit einem Dibenzophosphol.

Induktion bei Verwendung von chiralen Varianten der Ph_2PO -Gruppe untersucht: Anisylphenylphosphinoxide **247**^[91] und Dihydrodibenzophosphepinoxide **248**^[138] werden verwendet,



um gezielt (*E*)- und (*Z*)-Isomere von homochiralen Verbindungen herzustellen. Ziel weiterer Arbeiten auf diesem Gebiet ist es, neue Synthesen von enantiomerenreinen Alkenen mit einem wiederverwendbaren, auf einem Phosphinoxid basierenden chiralen Auxiliar zu entwickeln.

6. Zusammenfassung

Für Chemiker ist eine kontrollierte Beziehung zwischen zwei chiralen Zentren von größerem „synthetischen Wert“ als eine definiert konfigurierte Doppelbindung: Viele Synthesestrategien beruhen auf der stereospezifischen Umwandlung einer Doppelbindung in eine dreidimensionale Beziehung. Transformationen in die andere Richtung wie die Horner-Wittig-Eliminierung, die zwei kontrollierte chirale Zentren für eine Doppelbindung opfert, erscheinen daher als Verschwendungen. Das ist besonders dann der Fall, wenn die in einer zweiten definierten

- [1] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499.
- [2] L. Horner, H. Hoffmann, W. Klink, H. Ertel, V. G. Toscano, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 581.
- [3] L. Horner, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 225.
- [4] L. Horner, W. Klink, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2467.
- [5] E. Vedejs, *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1.
- [6] M. Schlosser, *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 1.
- [7] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
- [8] W. S. Wadsworth, *Org. React.* **1977**, *25*, 73.
- [9] A. D. Buss, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2307.
- [10] B. Lythgoe, T. A. Moran, M. E. N. Nambudiry, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 2386.
- [11] G. H. Posner, T. D. Nelson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4339.
- [12] E. Vedejs, J. B. Campbell, R. C. Gadwood, J. D. Rodgers, K. L. Spear, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1534.
- [13] J. Kallmerten, M. D. Wittman, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2443.
- [14] B. H. Bakker, D. S. Tjin A-Lim, A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4259.
- [15] S. K. Armstrong, E. W. Collington, J. G. Knight, A. Naylor, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1433.
- [16] K. M. Brown, N. J. Lawrence, J. Liddle, F. Muhammad, D. A. Jackson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6733.
- [17] T. Fujimoto, Y. Hotei, H. Takeuchi, S. Tanaka, K. Ohta, I. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4799.
- [18] T. Fujimoto, Y. Uchiyama, Y. Kodama, K. Ohta, I. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7322.
- [19] I. Yamamoto, T. Fujimoto, K. Ohta, K. Matsuzaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1537.
- [20] I. Yamamoto, S. Tanaka, T. Fujimoto, K. Ohta, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 747.
- [21] D. Lednicer, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2307.
- [22] D. Lednicer, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3473.
- [23] P. F. Newton, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 3067.
- [24] S. L. Schreiber, T. Sammakia, D. E. Uehling, *J. Org. Chem.* **1989**, *56*, 15.
- [25] A. D. Buss, S. Warren, J. S. Leake, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2215.
- [26] B. Lythgoe, T. A. Moran, M. E. N. Nambudiry, J. Tideswell, P. W. Wright, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 590.
- [27] J. M. Clough, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4159.
- [28] R. E. Dolle, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1016.
- [29] W. G. Dauben, R. R. Ollmann, A. S. Funhoff, S. S. Leung, A. W. Norman, J. E. Bishop, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4643.
- [30] W. G. Dauben, L. J. Greenfield, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1597.

- [31] K. L. Perlman, H. F. de Luca, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2937.
- [32] A. Loupy, K. Sogadj, J. Seydel-Penne, *Synthesis* **1977**, 126.
- [33] E. W. Collington, J. G. Knight, C. J. Wallis, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 877.
- [34] M. Schlosser, H. B. Thuong, *Chimia* **1976**, 30, 197.
- [35] M. P. Bosch, F. Camps, J. Coll, A. Guerrero, T. Tatsuoka, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 773.
- [36] J. I. Grayson, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 2263.
- [37] B. Lythgoe, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, 449.
- [38] S. R. Schow, J. D. Bloom, A. S. Thompson, K. N. Winzenburg, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2662.
- [39] N. L. J. M. Broekhof, F. L. Jonkers, A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2433.
- [40] P. S. Brown, N. Greeves, A. B. McElroy, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1485.
- [41] A. H. Davidson, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 639.
- [42] J. Clayden, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1529-1539.
- [43] N. L. J. M. Broekhof, F. L. Jonkers, A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2671.
- [44] C. Earnshaw, C. J. Wallis, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 3099.
- [45] T. A. M. van Schaik, A. V. Henzen, A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1303.
- [46] C. Earnshaw, J. I. Grayson, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1506.
- [47] A. D. Buss, W. B. Cruse, O. Kennard, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 243. Die Zuordnung der Protonen in Tabelle 4 ist falsch: H^A und H^B wurden (offensichtlich) vertauscht.
- [48] T. K. Jones, S. G. Mills, R. A. Reamer, D. Askin, R. Desmond, R. P. Volante, I. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1157.
- [49] J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 459.
- [50] N. J. Lawrence, F. Muhammad, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1187.
- [51] A. D. Buss, R. Mason, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5293.
- [52] J. Clayden, S. Warren, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [53] D. G. Barr, M. G. Davidson, G. Hutton, R. Snaith, S. Warren, D. R. Armstrong, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [54] a) P. O'Brien, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8473; b) *ibid.* **1995**, 36, 2681.
- [55] E. Vedejs, J. A. Garcia-Rivas, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6517.
- [56] M. J. Doyle, D. Hall, P. R. Raithby, N. Skelton, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 517.
- [57] D. Hall, A.-F. Sévin, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7123.
- [58] P. M. Ayrey, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4581.
- [59] C. Guéguen, P. O'Brien, M. Russell, S. Warren, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [60] D. Cavalla, W. B. Cruse, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1883.
- [61] R. S. Torr, S. Warren, *J. Chem. Soc. Pakistan* **1979**, 1, 15.
- [62] A. D. Buss, N. Greeves, D. Levin, P. Wallace, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 357.
- [63] A. D. Buss, N. Greeves, R. Mason, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2569.
- [64] F. Mathey, P. Savignac, *Tetrahedron* **1978**, 34, 649.
- [65] C. Guéguen, P. O'Brien, S. Warren, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [66] P. Wallace, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5713.
- [67] P. Wallace, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2971.
- [68] P. Wallace, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3169.
- [69] N. Greeves, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 259.
- [70] N. Feeder, G. Hutton, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5911.
- [71] A.-F. Sévin, G. Hutton, S. Warren, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [72] A.-F. Sévin, S. Warren, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [73] D. Levin, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2155.
- [74] D. Levin, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2265.
- [75] P. M. Ayrey, M. A. Bolton, A. D. Buss, N. Greeves, D. Levin, P. Wallace, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3407.
- [76] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.
- [77] N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145.
- [78] J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226.
- [79] J.-L. Luche, L. R. Hahn, P. Crabbe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 601.
- [80] A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454.
- [81] J. Elliott, D. Hall, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 601.
- [82] G. Hutton, T. Jolliff, H. Mitchell, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7905.
- [83] J. Elliott, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 645.
- [84] J. Park, S. F. Pederson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5924.
- [85] J. Clayden, E. W. Collington, J. Elliott, S. J. Martin, A. B. McElroy, S. Warren, D. Waterson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1849.
- [86] I. Fleming, H. Kühne, K. Takaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 725.
- [87] J. Clayden, A. B. McElroy, S. Warren, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [88] K. N. Houk, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, J. T. Metz, M. N. Paddon-Row, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2257.
- [89] I. Fleming, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3363.
- [90] I. Fleming, J. I. Lewis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3257.
- [91] N. J. S. Harmat, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2743.
- [92] J. Clayden, E. W. Collington, E. Egert, A. B. McElroy, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2801.
- [93] B. E. Rossiter, T. R. Verhoeven, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4733.
- [94] M. R. Johnson, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4347.
- [95] H. J. Mitchell, S. Warren, *Tetrahedron Lett.*, eingereicht.
- [96] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.
- [97] M. G. Finn, K. B. Sharpless, in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, S. 247.
- [98] B. E. Rossiter, in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 8 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, S. 194.
- [99] R. A. Johnson, K. B. Sharpless, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1990**, S. 389.
- [100] J. Clayden, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2811.
- [101] J. Eames, H. J. Mitchell, A. Nelson, P. O'Brien, S. Warren, P. Wyatt, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1719.
- [102] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.
- [103] A. Nelson, P. O'Brien, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2685.
- [104] S. K. Armstrong, S. Warren, E. W. Collington, A. Naylor, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4171.
- [105] S. K. Armstrong, E. W. Collington, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 515.
- [106] K. N. Houk, H.-Y. Duh, Y.-D. Wu, S. R. Moses, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2754.
- [107] K. N. Houk, S. R. Moses, Y.-D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3880.
- [108] S. K. Armstrong, E. W. Collington, J. Stonehouse, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2825.
- [109] L. E. Overman, F. M. Knoll, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 321.
- [110] L. E. Overman, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 579.
- [111] J. Clayden, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2913.
- [112] J. Clayden, E. W. Collington, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7039.
- [113] A. J. Bridges, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 142.
- [114] A. M. C. H. van den Nieuwendijk, A. van der Gen, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1993**, 77, 168.
- [115] S. E. Denmark, J. Amburgey, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10386.
- [116] J. I. Grayson, S. Warren, A. T. Zaslona, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 967.
- [117] C. A. Cornish, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2585.
- [118] C. Earnshaw, R. S. Torr, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2893.
- [119] D. Levin, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1799.
- [120] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733.
- [121] J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87.
- [122] R. S. Torr, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1173.
- [123] N. A. Portnoy, C. J. Morrow, M. S. Chattha, J. C. Williams, A. M. Aguiar, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1397, 1401.
- [124] N. A. Portnoy, K. S. Yong, A. M. Aguiar, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2559.
- [125] R. R. Arndt, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4089.
- [126] R. S. Torr, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1169.
- [127] J. Clayden, E. W. Collington, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1327.
- [128] J. Clayden, A. B. McElroy, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1913.
- [129] J. Clayden, S. Warren, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [130] C. H. Behrens, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, F. J. Waker, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5687.
- [131] A. B. McElroy, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5709.
- [132] J. Clayden, E. W. Collington, R. B. Lamont, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2203.
- [133] T. Ibuka, K. Nakai, H. Habashita, Y. Hotta, N. Fujii, N. Mimura, Y. Miwa, T. Taga, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 693; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 652.
- [134] P. J. Murphy, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1059.
- [135] V. K. Aggarwal, I. Coldham, S. McIntyre, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 451.
- [136] R. C. Hartley, S. Warren, I. C. Richards, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 507.
- [137] T. Kauffmann, P. Schwartz, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 2150.
- [138] S. Warren, P. J. Wyatt, *Tetrahedron Lett.*, eingereicht.
- [139] D. Levin, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 505.