

Kristallstrukturdaten von $[(K^+)_2(2^{2-})_2]([18\text{krone-6}]_2)$: $C_{26}H_{88}K_2O_{12}$, $P2_1/n$, $a = 13.959(1)$, $b = 10.403(1)$, $c = 19.733(1)$ Å, $\beta = 107.376(1)^\circ$, $V = 2740.31$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber}} = 1.19$ g cm⁻³, $\mu = 0.22$ mm⁻¹, $T = 150$ K; Kristalldimension ca. $0.20 \times 0.25 \times 0.40$ mm, 90 Rahmen, 29 555 gemessene (6266 unabhängige) Reflexe, $R = 0.0422$ und $R_w = 0.0464$ für 5403 Reflexe mit $I > 3\sigma(I)$; max./min. Restelektronendichte in der letzten Differenz-Fourier-Synthese: $0.36/-0.23$ e Å⁻³. Für die Strukturverfeinerung wurde ein Gewichtungschema, das auf einem optimierten Dreikoeffizienten-Chebyshev-Polynom beruht, verwendet [31].

Allgemeine Informationen zu den Kristallstrukturanalysen: Die Daten wurden auf einem Enraf-Nonius-DIP-2000-Diffraktometer mit Flächendetektor unter Verwendung graphitmonochromatisierter MoK_{α} -Strahlung (2° -Schritte zwischen den Rahmen, $\theta_{\text{max}} = 26^\circ$) gemessen; Korrekturen für Lorentz- und Polarisations-effekte [32]. Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden unter Verwendung des Programmpaketes SIR92 [33] gelöst und nach dem Verfahren der kleinsten Fehlerquadrate mit voller Matrix verfeinert. Wasserstoffatome wurden geometrisch ideal positioniert und mit einem Reitermodell verfeinert; Korrekturen für die Effekte anomaler Dispersion und isotroper Extinktion (mittels eines Gesamtextinktionskoeffizienten [34]) in den letzten Cycles der Verfeinerung; keine Korrektur für Absorptionseffekte. Alle kristallographischen Berechnungen wurden mit den in CRYSTALS [35] enthaltenen Routinen auf einem Indigo-R4000-Computer von Silicon Graphics durchgeführt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als supplementary publication no. CCDC-100693 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrs.cam.ac.uk).

Eingegangen am 10. Juni 1997 [Z 10530]

Stichwörter: Alkalimetalle • Aromatizität • Dichtefunktionalrechnungen • Festkörperstrukturen • Indacen

- [1] Siehe: P. von R. Schleyer, H. Jiao, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 209–218.
- [2] S. Barlow, D. O'Hare, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 637–670.
- [3] a) *Inorganic Materials* (Hrsg.: D. L. Bruce, D. O'Hare), 2. Aufl., Wiley, New York, **1997**; b) P. Cassoux, L. Valade in Lit. [3a], Kap. 1; c) O. Kahn, Y. Pei, Y. Journaux in Lit. [3a], Kap. 2; d) G. E. Kellogg, J. G. Gaudiello in Lit. [3a], Kap. 7.
- [4] K. Hafner, B. Stowasser, H. P. Krimmer, S. Fischer, M. C. Böhm, H. J. Lindner, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 630–632.
- [5] K. Hafner, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 1041–1050; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 165–173.
- [6] J. D. Dunitz, C. Krüger, H. Irngartinger, Y. Wang, M. Nixdorf, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 415–418; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 387–389.
- [7] R. Klann, R. J. Bäuerle, F. Laermer, T. Elsaesser, M. Niemeyer, W. Lüttke, *Chem. Phys. Lett.* **1990**, 169, 172–178.
- [8] C. Gellini, G. Cardini, P. R. Salvi, G. Marconi, K. Hafner, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 1286–1293.
- [9] C. Gellini, P. R. Salvi, K. Hafner, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 8152–8157.
- [10] C. Gellini, L. Angeloni, P. R. Salvi, G. Marconi, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 85–93.
- [11] R. Bachmann, F. Gerson, G. Gescheidt, K. Hafner, *Magn. Reson. Chem.* **1995**, 33, S60–S65.
- [12] E. Heilbronner, Z.-Z. Yang, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 369; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 360.
- [13] M. Kataoka, *J. Chem. Res. Synop.* **1993**, 104–105.
- [14] R. H. Hertwig, M. C. Holthausen, W. Koch, Z. B. Maksic, *Int. J. Quantum Chem.* **1995**, 54, 147–159.
- [15] R. H. Hertwig, M. C. Holthausen, W. Koch, Z. B. Maksic, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1252–1254; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1192–1194.
- [16] D. R. Cary, C. G. Webster, M. J. Drewitt, S. Barlow, J. C. Green, D. O'Hare, *Chem. Commun.* **1997**, 953–954.
- [17] S. Barlow, M. J. Drewitt, D. R. Cary, D. O'Hare, *J. Organomet. Chem.*, eingereicht.
- [18] S. Barlow, D. O'Hare, *Organometallics* **1996**, 15, 3483–3485.
- [19] J. M. Manriquez, M. D. Ward, W. M. Reiff, J. C. Calabrese, N. L. Jones, P. J. Carroll, E. E. Bunel, J. S. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6182–6193.
- [20] W. L. Bell, C. J. Curtis, C. W. Eigenbrot, Jr., C. G. Pierpont, J. L. Robbins, J. C. Smart, *Organometallics* **1987**, 6, 266–273.
- [21] S. Iijima, I. Motoyama, H. Sano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 3180–3183.
- [22] T. J. Katz, V. Balough, J. Schulmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 734–739.
- [23] D. R. Cary, C. G. Webster, M. J. Drewitt, D. O'Hare, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [24] K. Jonas, *Adv. Organomet. Chem.* **1981**, 19, 97–122.
- [25] M. T. Garland, J.-Y. Saillard, I. Chávez, B. Oelckers, J.-M. Manriquez, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1997**, 390, 199–208.
- [26] J. J. Stezowski, H. Hoier, D. Wilhelm, T. Clark, P. von R. Schleyer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1263–1264.

- [27] W. E. Rhine, J. H. Davis, G. Stucky, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 134, 139–149.
- [28] W. E. Rhine, J. Davis, G. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2079–2085.
- [29] J. J. Brooks, W. Rhine, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7346–7351.
- [30] Die Rechnungen wurden mit den Dichtefunktionalmethoden des Amsterdam-Density-Functional (ADF)-Codes, Version 2.0.1 (B. te Velde, E. J. Baerends, Vrije Universiteit, Amsterdam, **1995**) durchgeführt. Dabei wurden der Double-zeta-STO-Basisatz plus Polarisationsfunktionen (2p für H, 3d für Li, C und O), die „Frozen-core“-Näherung (1 s von Li, C und O), ein lokales Austauschkorrelationspotential (S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200) sowie Korrekturen für nichtlokalen Austausch nach Becke (A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 2398) und für nichtlokale Korrelation nach Perdew (J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 882; *ibid.* **1986**, 34, 7046) angewendet.
- [31] J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1979**, 35, 698–699.
- [32] A. C. T. North, D. C. Phillips, F. S. Matthews, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1968**, 24, 351–359.
- [33] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, 26, 343–350.
- [34] A. C. Larson, *Acta Crystallogr.* **1967**, 23, 664–665.
- [35] J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *CRYSTALS User Manual*, Oxford University Computing Centre, Oxford, **1975**.

Hochenantioselektive katalytische 1,4-Addition und kombinierte 1,4-Addition/Aldolreaktion von Organozinkreagentien an Enone**

Ben L. Feringa,* Mauro Pineschi, Leggy A. Arnold, Rosalinde Imbos und André H. M. de Vries

Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

Obwohl etliche Katalysatoren für die asymmetrische C-C-Verknüpfung bekannt sind,^[1] gibt es noch keine effiziente enantioselektive katalytische Variante der 1,4-Addition von metallorganischen Verbindungen an Enone.^[2] In letzter Zeit wurden mit chiralen Katalysatoren auf der Grundlage von Cu^I-, Ni^{II}-, Zn^{II}- und Co^{II}-Komplexen mit unterschiedlichen Liganden Enantioselektivitäten von bis zu 90 % bei der 1,4-Addition von Grignard-, Organolithium- und Dialkylzinkverbindungen erreicht.^[3] Aus den bisherigen Resultaten ist leider nicht ersichtlich, was der Schlüssel zu einer vollständigen Stereokontrolle bei der 1,4-Addition sein könnte; offensichtlich sind einige dieser katalytischen Systeme sehr kompliziert.^[4] Kürzlich haben wir gezeigt, daß Kupferkomplexe mit chiralen Phosphoramidit-Liganden zu recht hohen Enantiomerenüberschüssen (*ee*) bei der 1,4-Addition von R₂Zn an cyclische und acyclische Enone führen.^[5] Hier berichten wir über die ersten katalytischen asymmetrischen 1,4-Additionen von metallorganischen Verbindungen an Enone mit vollständiger Stereokontrolle sowie über die hochenantioselektive 1,4-Addition mit anschließender Aldolreaktion. Bei der Entwicklung der katalytischen 1,4-Addition haben wir uns die folgenden Fragen gestellt: 1) Ist eine

[*] Prof. Dr. B. L. Feringa, Dr. M. Pineschi,^[+] L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries
Department of Organic and Molecular Inorganic Chemistry
University of Groningen
Nijenborgh 4, NL-9747 AG Groningen (Niederlande)
Telefax: Int. + 50/3634296
E-mail: Feringa@chem.rug.nl

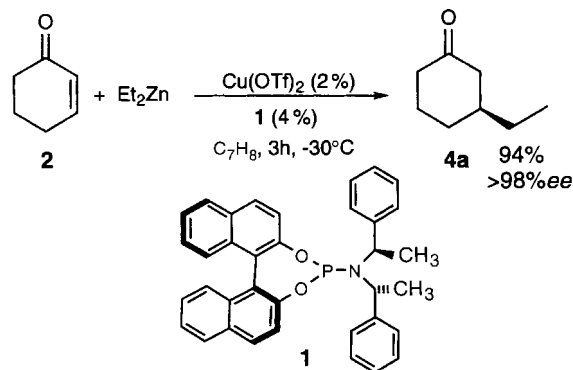
[+] Derzeitige Adresse: Dipartimento di Chimica Bioorganica
Università di Pisa
Via Bonanno 33, I-56126 Pisa (Italien)

[**] Wir danken Prof. Dr. P. Knochel, Marburg, für die hilfreichen Mitteilungen zur Herstellung von Organozinkverbindungen. M. P. dankt der EU für ein Postdoktorandenstipendium (Nr. ERBFMBICT 961635).

effektive Beschleunigung der Katalyse durch Liganden^[6] möglich? 2) Sind ein Enon und ein Olefin [Gl. (a)] als Ausgangsverbindungen geeignet? 3) Werden funktionelle Gruppen toleriert?

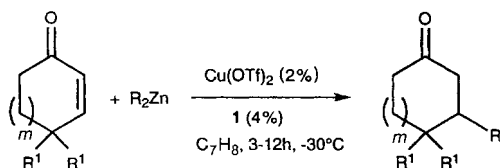


Der bemerkenswerte Ligandeneffekt von Phosphoramiditen auf Binaphtholbasis bei der kupferkatalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an Enone^[5] wurde durch die Variation der Binaphthyl- und Amineinheiten dieser Liganden gründlich untersucht. Erfreulicherweise führte die Match-Verknüpfung^[7] zweier chiraler Struktureinheiten, nämlich des sterisch anspruchsvollen (*R,R*)-Bis(1-phenylethyl)amins mit dem unsubstituierten (*S*)-2,2'-Binaphthol im C_2 -symmetrischen Liganden **1**, zu einem hochselektiven Katalysator für die 1,4-Addition von Et_2Zn an Cyclohexenon **2** (Schema 1). So



Schema 1. Enantioselektive 1,4-Addition von Et_2Zn an **2**, katalysiert durch $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\mathbf{1}$. Tf = Trifluormethansulfonat.

lieferte der Katalysator, der aus 2 Mol-% $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ und 4 Mol-% **1** hergestellt wurde, (*S*)-**4a** in einer Ausbeute von 94 % und > 98 % ee. Ausgezeichnete Ausbeuten und Enantioselektivitäten von 94 – > 98 % sind für Cyclohexenon **2** und substituierte Cyclohexenone mit einer Reihe von Organozinkverbindungen erzielt worden (Tabelle 1).^[8] Nachdem wir bei der Bildung von 3-Alkylcyclohexanon **4** vollständige Stereokontrolle erreicht hatten (Tabelle 1, Nr. 1, 4–7), untersuchten wir die katalytische 1,4-Addition von Diheptylzink **3c** und funktionalisierten Dialkylzinkverbindungen **3e–3h**.^[9]



- | | | |
|---|--|--|
| 2a: $\text{R}^1=\text{H}$, $m=1$ | 3a: $\text{R}=\text{Et}$ | 4a: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}=\text{Et}$, $m=1$ |
| 2b: $\text{R}^1=\text{H}$, $m=0$ | 3b: $\text{R}=\text{Me}$ | 4b: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}=\text{Et}$, $m=0$ |
| 2c: $\text{R}^1=\text{H}$, $m=2$ | 3c: $\text{R}=\text{Hep}$ | 4c: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}=\text{Et}$, $m=2$ |
| 2d: $\text{R}^1=\text{Me}$, $m=1$ | 3d: $\text{R}=\text{iPr}$ | 4d: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}=\text{Me}$, $m=1$ |
| 2e: $\text{R}^1=\text{Ph}$, $m=1$ | 3e: $\text{R}=(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$ | 4e: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}=\text{Hep}$, $m=1$ |
| | 3f: $\text{R}=(\text{CH}_2)_5\text{OAc}$ | 4f: $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}=\text{Et}$, $m=1$ |
| | 3g: $\text{R}=(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OEt})_2$ | 4g: $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}=\text{Me}$, $m=1$ |
| | 3h: $\text{R}=(\text{CH}_2)_6\text{OPiv}$ | 4h: $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}=\text{Et}$, $m=1$ |
| | | 4i: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}=\text{iPr}$, $m=1$ |
| | | 4j: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}=(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$, $m=1$ |
| | | 4k: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}=(\text{CH}_2)_5\text{OAc}$, $m=1$ |
| | | 4l: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}=(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OEt})_2$, $m=1$ |
| | | 4m: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}=(\text{CH}_2)_6\text{OPiv}$, $m=1$ |

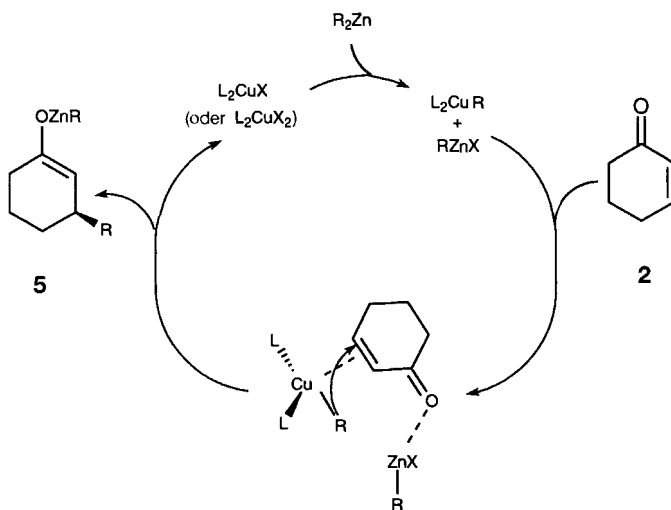
Tabelle 1. Enantioselektive, durch $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\mathbf{1}$ katalysierte 1,4-Addition von Dialkylzinkverbindungen an Enone [a].

Nr.	Enon	R_2Zn	1,4-Addukt	Ausb. [%] [b]	ee [%] [c]
1	2a	3a	4a	94	> 98 [d]
2	2b	3a	4b	75	10
3	2c	3a	4c	82	53
4	2d	3a	4f	74	> 98 [d]
5	2e	3a	4h	93	> 98 [d]
6	2a	3b	4d	72	> 98 [d]
7	2d	3b	4g	68	> 98 [d]
8	2a	3c	4e	95	95
9	2a	3d	4i	95	94
10	2a	3e	4j	53	95
11	2a	3f	4k	77	95
12	2a	3g	4l	91	97
13	2a	3h	4m	87	93

[a] Reaktionsbedingungen wie in Lit. [5]. [b] Ausbeuten der isolierten Produkte. [c] ^{13}C -NMR-spektroskopische Bestimmung nach Derivatisierung mit 1,2-Diphenylethyldiamin [5, 16]. [d] (*R*)-**4** konnte nicht nachgewiesen werden.

die ebenfalls mit hohen Enantioselektivitäten gelang (Tabelle 1, Nr. 8–13). Die benötigten Organozinkverbindungen wurden aus den entsprechenden Alkenen durch Hydroborierung und anschließenden Zink austausch nach der Vorschrift von Knochel et al.^[10, 11] oder ausgehend von den entsprechenden Grignard-Verbindungen (Tabelle 1, Nr. 9) synthetisiert. Es ist besonders bemerkenswert, daß der neue, aus $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ und **1** hergestellte Katalysator Ester und Acetale toleriert. Bei fünf- und siebengliedrigen cyclischen Enonen wurden allerdings bis jetzt keine zufriedenstellenden Enantioselektivitäten erreicht (Nr. 2 und 3). Für diese Substrate sind weitere Modifizierungen des Liganden erforderlich.

Der von uns vorgeschlagene Katalysezyklus beginnt mit der Übertragung einer Alkylgruppe von R_2Zn auf den Kupferkomplex (Schema 2).^[11] Anschließend wird die resultie-



Schema 2. Postulierter Katalysezyklus der 1,4-Addition.

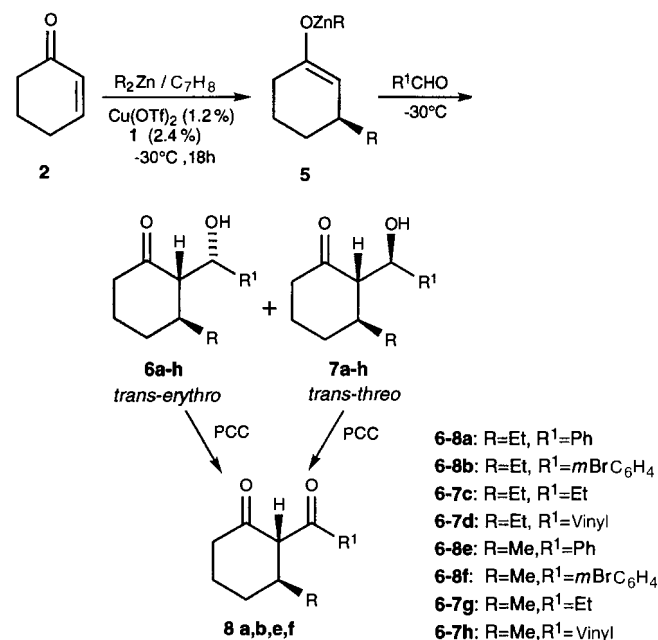
rende Alkylkupferverbindung^[12] durch die Doppelbindung des Enons komplexiert, und die Carbonylgruppe koordiniert an das Alkylzinkion. Durch einen Alkyltransfer zur β -Position des Enons entsteht dann das Alkylzink-enolat **5**, das durch Protonierung zum Produkt **4** umgesetzt wird. Es war zu erwarten, daß sich in situ gebildetes **5** mit einem Aldehyd in einer anschließenden Aldolreaktion umsetzen läßt;^[13] eine

Tabelle 2. 1,4-Addition von Dialkylzinkverbindungen und anschließende Aldolreaktion der Zinkenolate **5**.

Nr.	Lewis-Säure [a]	t [min] (T [°C])	Produkte	erythro:threo 6a–h : 7a–h	Ausb. [%] [b]	ee [%] [c]
1		10 (–30)	6a/7a	31:69	88	95
2		10 (–30)	6b/7b	38:62	85	93
3	BF ₃ ·Et ₂ O	3 (–30)	6b/7b	46:54	78	92
4	ZnCl ₂ ·Et ₂ O	3 (–20)	6e/7e	54:46	64	91
5		10 (–20)	6e/7e	38:62	67	91
6	BF ₃ ·Et ₂ O	3 (–20)	6f/7f	52:48	82	> 99
7	ZnCl ₂ ·Et ₂ O	10 (–30)	6c/7c	32:68 [d,e]	88	91
8		10 (–30)	6d/7d	44:56 [e]	92	95
9	ZnCl ₂ ·Et ₂ O	30 (–30)	6g/7g	65:35 [e]	81	97
10	ZnCl ₂ ·Et ₂ O	10 (–30)	6h/7h	48:52 [d,e]	75	97

[a] 1.0 Äquiv. der Lewis-Säure wurde hinzugefügt. [b] Ausbeute der isolierten, reinen Aldole. [c] Siehe Experimentelles für die Bestimmung der ee-Werte. [d] Die Trennung der Aldole war nicht möglich. [e] Die relative Konfiguration (erythro:threo) konnte nicht festgestellt werden.

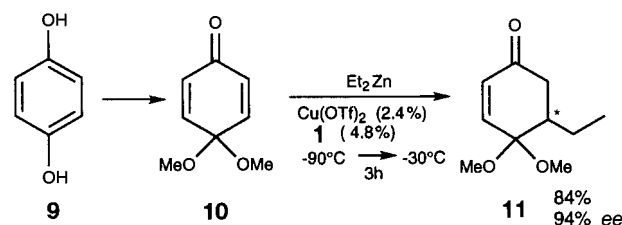
solche regio- und enantioselektive Dreikomponentenverknüpfung wurde tatsächlich erreicht (Tabelle 2): Beispielsweise führte die zehnmündige Reaktion von **5** (hergestellt aus **2** und Diethylzink in Anwesenheit von 1.2 Mol-% Cu(OTf)₂ und 2.4 Mol-% des Liganden **1**) mit Benzaldehyd bei –30 °C zu *trans*-erythro-**6a** und *trans*-threo-**7a** im Verhältnis 31:69 und in einer Ausbeute von 88% an isoliertem Produkt (Tabelle 2, Nr. 1). Die Aldole wurden auf einfache Weise durch Flashchromatographie (SiO₂, Ethylacetat:Hexan 3:7) getrennt. Ihre Oxidation führt zum Diketon **8a** (95% ee).



Wie in Tabelle 2 gezeigt ist, gehen auch andere Aldehyde die kombinierte Addition/Aldolreaktion (mit oder ohne Lewis-Säuren) unter Bildung von *trans*-2,3-disubstituierten Cyclohexanonen ein, wobei die Enantioselektivitäten durchweg >90% betragen. In allen Fällen hatte eine geringe Menge (1.2 Mol-%) des Kupferkatalysators eine glatte Reaktion zum Zinkenolat zur Folge. Durch die anschließende schnelle und regioselective Aldolreaktion wurden ausschließlich *trans*-vicinal disubstituierte Cyclohexanone erhalten. Die relative und absolute Konfiguration von (–)-*trans*-erythro-**6b**,

(2*S*,3*S*,1'*S*), wurde durch eine Einkristallröntgenstrukturanalyse nachgewiesen.^[14]

Unseres Wissens ist die hier vorgestellte Eintopfreaktion die erste 1,4-Addition von zinkorganischen Verbindungen an Enone mit anschließender Aldolreaktion, die katalytisch verläuft und zu hohen Enantiomerenüberschüssen führt. Die vielseitige Anwendbarkeit der asymmetrischen C-C-Verknüpfung lässt sich weiter untermauern durch die 1,4-Addition von Et₂Zn an das symmetrische Dienon **10**, das durch Oxidation von Hydrochinon **9** leicht zugänglich ist (Schema 3).^[15] Angesichts der einfachen Variierbarkeit der

Schema 3. Katalytische enantioselektive 1,4-Addition von Et₂Zn an das Dienon **10** [15].

Zinkreagentien und des kurzen, sehr selektiven und effizienten Reaktionsweges von Hydrochinon zum hochfunktionalisierten **11** ermöglicht die neue Methode einen vielversprechenden Zugang zu optisch aktiven Cyclohexenonen.

Experimentelles

1: Die Synthese wurde nach einer Vorschrift für Phosphoramidite^[5] durchgeführt, allerdings wurde im zweiten Schritt *n*BuLi/THF statt Et₃N/Toluol verwendet. Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:CH₂Cl₂ 3:1); Ausbeute 40%. [α]_D = +456.0 (c = 0.79, CHCl₃); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.98–8.08 (m, 4H), 7.17–7.74 (m, 18H), 4.63 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 7.2 Hz, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 150.2, 150.0, 149.6, 142.8, 132.8, 131.4, 130.5, 130.3, 129.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.2, 127.1, 126.7, 126.0, 124.7, 124.5, 122.4, 52.3, 51.1, 21.8; ³¹P-NMR: δ = 145.3.

6b/7b, 8b: Allgemeine Vorschrift für die kombinierte 1,4-Addition/Aldolreaktion von **2**: Eine Lösung von Cu(OTf)₂ (0.0045 g, 0.012 mmol) und **1** (0.013 g, 0.024 mmol) in 5 mL Toluol wird unter Stickstoff 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die farblose Lösung wird auf –30 °C gekühlt, dann werden **2** (0.097 g, 1.0 mmol) und 1.0 mL Et₂Zn (1.1 M in Toluol) zugegeben. Nach 18 h bei –30 °C wird *m*-Brombenzaldehyd (0.277 g, 1.5 mmol, frisch destilliert) in 1 mL Toluol zugegeben, es wird noch 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und zweimal mit 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels werden durch Flashchromatographie des Rohprodukts (SiO₂, Ethylacetat:Hexan 1:4) **6b** und **7b** erhalten.

6b: Ausb. 0.10 g (32%); Feststoff vom Schmp. 81.4–82.8 °C. [α]_D = –50.0 (c = 1.52, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.51 (m, 1H), 7.14–7.29 (m, 3H), 5.12 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 6.3 Hz; OH), 2.63 (dd, J = 6.8 und 4.9 Hz, 1H), 2.31–2.40 (m, 2H), 1.18–1.96 (m, 7H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C-NMR: δ = 214.8, 145.0, 130.3, 129.7, 129.5, 124.9, 71.9, 60.5, 41.5, 39.3, 27.5, 26.0, 23.0, 10.4; HR-MS: ber. für C₁₅H₂₀O₂: 232.1463; gef.: 232.1464.

7b: Ausb. 0.164 g (53%); Öl. [α]_D = –23.0 (c = 1.14, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 (br.s, 1H), 7.14–7.37 (m, 3H), 4.83–4.89 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 7.8 und 4.64 Hz, 1H), 1.20–2.38 (m, 9H), 0.88 (t, J = 7.8 Hz, 3H); ¹³C-NMR: δ = 215.0, 145.9, 130.1, 129.7, 128.9, 124.3, 71.1, 60.9, 41.8, 41.7, 27.9, 25.5, 25.2, 10.2; HR-MS: ber. für C₁₅H₂₀O₂: 232.1463; gef.: 232.1467.

Bei 0 °C werden zu einer Mischung von **6b** und **7b** (0.031 g, 0.1 mmol) in 2 mL CH₂Cl₂ 0.1 g Molekularsieb (4 Å) und Pyridiniumchlorochromat (PCC) (0.043 g, 0.2 mmol) gegeben, anschließend wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen der Reaktionsmischung mit Diethylether und Filtration über Celite werden die Lösungsmittel entfernt. Das säulenchromatographisch (SiO₂, Ethylacetat:Hexan 1:9) gereinigte Produkt **8b** wird in einer Ausbeute von 81% (0.025 g) erhalten. Die Enantiomerenreinheit (93% ee) wird mit chiraler HPLC bestimmt (Regis (*R,R*)-Whelk-01-Säule, 0.5 mL/min, iPrOH:Hexan (5:95), T_{ret} 34.5 min (3*S*,2*R*), T_{ret} 37.2 min (3*R*,2*S*)). Die HPLC-Analyse des aus Hexan

umkristallisierten Produkts ergab einen *ee*-Wert von >98%. Schmp. 82.5–83.2 °C. $[\alpha]_D = -26.4$ ($c = 0.25$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98$ – 8.00 (m, 1H), 7.65 – 7.77 (m, 2H), 7.29 – 7.37 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.35 – 2.55 (m, 3H), 2.09 – 2.14 (m, 2H), 1.22 – 1.82 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 208.2$, 196.7 , 138.9 , 135.6 , 130.9 , 129.9 , 126.4 , 63.5 , 41.9 , 41.4 , 27.7 , 27.0 , 23.9 , 10.6 ; HR-MS: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Br}$: 308.0411; gef.: 308.0418.

Eingegangen am 1. August 1997 [Z 10770]

Stichwörter: 1,4-Additionen • Aldolreaktionen • Asymmetrische Katalyse • C-C-Verknüpfungen • Zink

- [1] a) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**; b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; c) H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 2 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 992.
- [2] Aktueller Übersichtsartikel: B. L. Feringa, A. H. M. de Vries in *Advances in Catalytic Processes*, Vol. 1 (Hrsg.: M. D. Doyle), JAI, CT, USA, **1995**, S. 151.
- [3] a) Q.-L. Zhou, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467; b) M. van Klaveren, F. Lambert, D. J. F. M. Eijkelkamp, D. M. Grove, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6135; c) M. Spescha, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1219; d) M. Kanai, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4275; e) K. Soai, T. Hayasaka, S. Ugajin, S. Yokoyama, *Chem. Lett.* **1988**, 1571; f) C. Bolm, M. Ewald, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5011; g) A. H. M. de Vries, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4479; h) A. H. M. de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1377.
- [4] Ein ausgezeichnete Übersichtsartikel über den Fortschritt in der Organokupferchemie: N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 187.
- [5] a) A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2526; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374; b) eine andere enantioselektive kupferkatalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an Cyclohexanon (*ee* 30%) wurde veröffentlicht von: A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427.
- [6] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.
- [7] a) Die Mismatch-Kombination mit dem Liganden *S,S,S*-**1** ergab **4a** in 82% Ausbeute und 75% *ee*. b) Die Einführung von Substituenten in der 3,3'-Position des Binaphtholrestes wirkte sich nicht signifikant auf die Enantioselectivität aus.
- [8] Alle spektroskopischen und analytischen Daten stimmen mit der angegebenen Struktur überein.
- [9] Cu^I -katalysierte 1,4-Additionen mit funktionalisierten Organozinkverbindungen: B. H. Lipshutz, M. R. Wood, R. Tirado, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6126.
- [10] F. Langer, A. Devasagayaraj, P.-Y. Chavant, P. Knochel, *Synlett* **1994**, 410.
- [11] P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.
- [12] a) C. Ullenius, B. Christenson, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 57; b) E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015; c) N. Krause, R. Wagner, A. Gerold, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 381; d) J. P. Snyder, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 80; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 80.
- [13] a) Für die katalytische asymmetrische kombinierte Michael/Aldolreaktion siehe: T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 103; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104; b) M. Kitamura, T. Miki, K. Nakano, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5141.
- [14] Die Kristallstrukturanalyse von **6b** wurde von Dr. A. L. Spek (Universität Utrecht) durchgeführt. Details werden in einer anderen Zeitschrift mitgeteilt werden.
- [15] Synthese von **10**: G. L. Buchanan, R. A. Raphael, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 373, zit. Lit.
- [16] A. Alexakis, J. C. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2431.

Palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Organozinkbromiden mit Aryliodiden in perfluorierten Lösungsmitteln

Bodo Betzemeier und Paul Knochel*

Die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen hat in den letzten zehn Jahren eine rasante Entwicklung erfahren.^[1] Wegen der Notwendigkeit, relativ große Mengen eines teuren Palladiumkatalysators (1–5 Mol-%) einzusetzen,^[2] und der oft aufwendigen Reinigungsschritte zur Entfernung von Palladiumspuren aus den Reaktionsprodukten, konnte diese Methode für Reaktionen im Großmaßstab bisher keine Anwendung finden. Kürzlich haben wir gezeigt, daß perfluorierte Lösungsmittel geeignete Medien für die Durchführung übergangsmetallkatalysierter Oxidationen sind, wobei als Katalysatoren Metallkomplexe mit perfluorierten Liganden benutzt wurden.^[3,4] Bei höherer Temperatur (ca. 60 °C) sind viele organische Lösungsmittel und Reagentien mit perfluorierten Lösungsmitteln mischbar, während sie bei Raumtemperatur lediglich eine sehr geringe Löslichkeit aufweisen. Gängige organische Lösungsmittel bilden daher bei Raumtemperatur mit perfluorierten Solventen ein Zweiphasensystem. Ein derartiges Zweiphasensystem, welches von Horváth^[5] eingeführt wurde, ermöglicht eine einfache Phasentrennung und bietet als weiteren Vorteil die Vermeidung der Verunreinigung der Reaktionsprodukte durch den Übergangsmetallkatalysator, da dieser selektiv in der perfluorierten Phase löslich und nach einfacher Phasenseparation mehrmals wiederverwendbar ist. Wir berichten hier, daß Palladium(o)-katalysierte Kreuzkupplungen^[6] zwischen Arylzinkbromiden (Ar^IZnBr **1**) und Aryliodiden (Ar^III **2**) in Gegenwart des perfluorierten Phosphors **3** (0.6 Mol-%) und Bis(dibenzylidenacetone)palladium(o) ($[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, 0.15 Mol-%)^[7] glatt verlaufen, wobei in hohen Ausbeuten polyfunktionalisierte Biphenyle des Typs **4** entstehen (Tabelle 1). Als Lösungsmittelsystem wurde in allen Fällen Toluol/1-Bromperfluorooctan verwendet.

Die Arylzinkbromide **1** wurden aus den entsprechenden Arylbromiden durch Brom-Lithium-Austausch und Transmetallierung mit Zinkbromid hergestellt.^[8] 2-Thienyllithium, welches für die Synthese von Thienylzinkbromid benötigt wurde, wurde durch Deprotonierung von Thiophen mit *n*-Butyllithium erhalten.^[9] Die Verwendung des mit langen perfluorierten Seitenketten substituierten Triarylphosphors **3** ist notwendig für den Erfolg der Reaktion. Mit dem bisher bekannten fluorierten Trialkylphosphan ($\text{C}_6\text{F}_{13}\text{C}_2\text{H}_4$)₃P wurde keine Aktivität des Palladiumkatalysators beobachtet.^[5,10] Das neue Phosphan **3** wurde in drei Stufen aus 4-Iodanilin hergestellt: Durch Reaktion mit $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{I}$ und Kupfer-Bronze in DMSO (120 °C, 2 h) erhielt man das substituierte Anilin **5** in 86% Ausbeute,^[11] und die Sandmeyer-Reaktion von **5** (a) NaNO_2 , HBr ; b) CuBr) lieferte das Arylbromid **6** in 76% Ausbeute. Durch Brom-Lithium-Austausch mit *n*-Butyllithi-

[*] Prof. Dr. P. Knochel, Dipl.-Chem. B. Betzemeier
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
Telefax: Int. + 6421/282189
E-mail: knochel@PS1515.chemie.uni-marburg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Schwerpunktprogramm Peroxidchemie, Leibniz-Preis) sowie vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der Elf-Atochem (Frankreich), der Witco AG, der BASF AG, der Bayer AG, der Chemetall GmbH und der SIPSY S.A. (Frankreich) für Chemikalienspenden.