

Samarium-vermittelte β -Eliminierung in Dihalogenalkoholen: diastereoselektive Synthese von (Z)-Vinylhalogeniden**

José M. Concellón,* Pablo L. Bernad und Juan A. Pérez-Andrés

In der Organischen Chemie gilt der diastereoselektiven Bildung von C-C-Doppelbindungen ein beträchtliches Interesse.^[1] Neben anderen Verfahren ist die 1,2-Eliminierung ein leistungsfähiger Weg zu Alkenen.^[2] Das bei diesen Verfahren erhaltene Alken wird üblicherweise als Z/E-Mischung isoliert, und nur die Verwendung von Ausgangsverbindungen mit definierter Konfiguration liefert die einzelnen Diastereomere.^[3] Vinylhalogenide^[4] sind von noch größerem präparativem Interesse, da sie häufig zur C-C-Verknüpfung eingesetzt werden.^[5] Vor einigen Jahren berichteten wir über ein nützliches Verfahren zur Synthese von Vinylchloriden und -bromiden durch Lithium-vermittelte β -Eliminierung von 1,1-Dihalogen-2-silyloxyalkanen, aber diese Reaktion verlief mit niedriger Diastereoselektivität,^[6] und auch mit Zink wurde keine Diastereoselektivität erzielt.^[7]

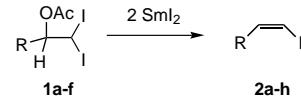
In den letzten Jahren verwendeten wir Samariumdiiodid als Alternative zu den traditionellen metallorganischen Verbindungen^[8] und berichteten über Iod-^[9a] und Diiodmethyllierungen^[9b] von Carbonylverbindungen mit diesem Reagens. Wir zogen die Möglichkeit in Betracht, mit Samariumdiiodid eine β -Eliminierung in 1,1-Dihalogenalkan-2-olen zu erreichen. Der Einsatz von SmI₂ wurde bei reduktiven Eliminierungen nicht derart weitgehend untersucht wie bei anderen Umwandlungen. Als Substrate wurden bislang lediglich β -Hydroxy- und β -Acetoxy sulfone eingesetzt, die das thermodynamisch begünstigte (E)-Olefin geben.^[10] Die Umsetzungen von Epoxiden mit Samariumdiiodid und verschiedenen Additiven lieferten Z/E-Diastereomerengemischen.^[11]

Wir beschreiben hier unsere Untersuchungen zur diastereoselektiven 1,2-Eliminierung O-acetylierter 1,1-Dihalogenalkan-2-ole mit Samariumdiiodid. Unsere ersten Versuche wurden mit 1,1-Diiodnonan-2-ol als Modellsubstrat durchgeführt, das durch Umsetzung von Octanal mit SmI₂/CHI₃^[9b] oder Diiodmethylolithium^[12] hergestellt wurde. Bei Zugabe dieses Alkohols zu einer Lösung von SmI₂ in THF wurde das Vinyliodid **2a** in hoher Ausbeute, aber mit sehr geringer Diastereoselektivität erhalten.^[13] Ein ähnliches Ergebnis wurde mit O-silyliertem 1,1-Diiodnonan-2-ol erhalten. Wurde aber O-acetyliertes 1,1-Diiodnonan-2-ol verwendet, wurde (Z)-1-Iodnon-1-en^[14] mit hoher Diastereoselektivität erhalten

(Tabelle 1).^[15] Die Umsetzung war bei Raumtemperatur nach wenigen Minuten abgeschlossen. Die übliche Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektivität wurde nicht beobachtet, sondern durch Temperaturerhöhung wurde die Diastereoselektivität verbessert (Tabelle 1, Nr. 1–3).^[16] Lösungsmittelleffekte wurden ebenfalls untersucht: Die Zugabe von *N,N*-Dimethyl-*N,N*-propylenharnstoff (DMPU) als Cosolvens zur Lösung von SmI₂ in THF führte zu einer niedrigeren Diastereoselektivität (Nr. 4), und in Acetonitril als Lösungsmittel nahm die Diastereoselektivität ebenfalls ab (Nr. 5).^[17]

Diese Reaktion ist allgemein auf weitere acetylierte Diiodalkohole anwendbar, und es wurden verschiedene (Z)-Vinyliodide mit hoher Diastereoselektivität isoliert (Tabelle 1). Die Reaktion tolerierte auch andere funktionelle Gruppen (Nr. 8–10). Erwähnenswert ist, daß selbst bei Verwendung von Diastereomerengemischen (Nr. 8–10) die entsprechenden Vinyliodide mit hohen *de*-Werten erhalten wurden. Die Eliminierung fand nur dann mit niedrigerer Diastereoselektivität statt, wenn die entstandene Doppelbindung konjugiert war (Nr. 11–13).

Tabelle 1. Diastereoselektive SmI₂-vermittelte β -Eliminierung in *O*-Acetyl-diiodalkoholen.



Nr.	1	R	T [°C]	Z/E ^[a]	Ausb. [%] ^[b]
1	1a	C ₇ H ₁₅	50	94/6	88
2	1a	C ₇ H ₁₅	20	92/8	86
3	1a	C ₇ H ₁₅	-20	89/11	88
4	1a	C ₇ H ₁₅	20 ^[c]	62/38	72
5	1a	C ₇ H ₁₅	55 ^[d]	84/16	40
6	1b	Cyclohexyl	50	94/6	64
7	1c	MeCH(Ph)	50	94/6	83
8	1d ^[e]	Me ₂ C=CHCH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂	50	94/6	70
9	1e ^[e]	(S)-MeCH(OBn)	50	87/13	75
10	1f ^[f]	C ₆ H ₁₃ CH(Cl)	50	93/7	77
11	1g	Ph	50	72/28	92
12	1h	MeCH=CH	50	83/17	— ^[g]
13	1h	MeCH=CH	20	71/29	— ^[g]

[a] An den Rohprodukten ¹H-NMR-spektroskopisch und/oder mit GC-MS ermittelt. [b] Ausbeute an isolierten Produkten. [c] Unter Zugabe von DMPU. [d] Mit Acetonitril als Lösungsmittel. [e] 1:1-Diastereomerengemisch. [f] 3:1-Diastereomerengemisch. [g] Diese Verbindung zersetzt sich bei der Reinigung.

O-Acetyl-1,1-dibrom- und *O*-Acetyl-1,1-dichloralkan-2-ole waren ebenfalls geeignete Substrate für die β -Eliminierung. Dabei wurden Vinylbromide und -chloride erhalten (Tabelle 2, Nr. 1 und 2). Im letzteren Fall waren längere Reaktionszeiten und Erhitzen unter Rückfluß notwendig.

Interessanter ist die β -Eliminierung von Dihalogenalkanen, die zwei verschiedene Halogenatome tragen. Diese wurden als 1:1-Diastereomerengemisch erhalten, deren Umsetzung mit SmI₂ die jeweiligen (Z)-Vinylhalogenide nicht nur mit hoher Diastereoselektivität, sondern auch vollkommen chemoselektiv lieferte: Es wurden nur Produkte gefunden, die aus dem Halogen-Metall-Austausch mit dem reaktiveren Halogen (I > Br > Cl) hervorgingen.

Die festgestellte Konfiguration der Produkte **2** und **4** kann durch die Annahme eines chelatkontrollierten Modells er-

[*] Dr. J. M. Concellón, Dr. P. L. Bernad, J. A. Pérez-Andrés
Departamento de Química Orgánica e Inorgánica
Facultad de Química, Universidad de Oviedo
E-33071 Oviedo (Spanien)
Fax: (+34) 98-510-34-46
E-mail: jmcc@sauron.quimica.uniovi.es

[**] Diese Arbeit wurde vom II Plan Regional de Investigación del Principado de Asturias (PBP-PGI97-01) und vom Ministerio de Educación y Ciencia (PB97-1278) gefördert. J.M.C. dankt Carmen Fernández für ihre Hilfe.

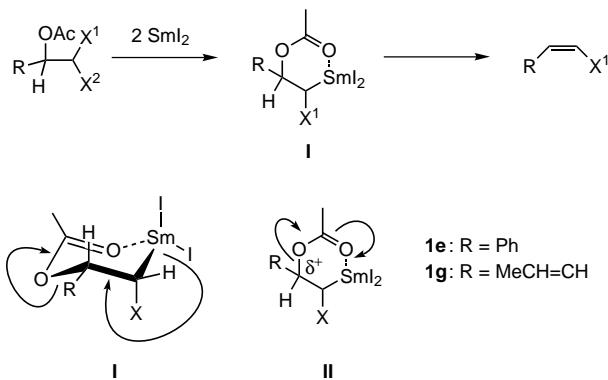
 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 2. SmI_2 -vermittelte β -Eliminierung in *O*-Acetyl dihalogenalkoholen.^[a]

Nr.	3	R	X ¹	X ²	Z/E ^[b]	Ausb. [%] ^[c]	4a-f	
							3a-f	
1	3a	C ₇ H ₁₅	Br	Br	91/9	61		
2	3b ^[d]	C ₇ H ₁₅	Cl	Cl	91/9	54		
3	3c ^[e]	C ₇ H ₁₅	Cl	I	91/9	90		
4	3d ^[e]	Cyclohexyl	Cl	Br	91/9	83		
5	3e ^[e]	MeCH(Ph)	Cl	I	90/10	95		
6	3f ^[f]	Me ₂ C=CHCH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂	Cl	Br	91/9	93		

[a] Die Reaktionen wurden bei 50 °C (35 min) mit 2.2 Äquiv. SmI_2 durchgeführt. [b] An den Rohprodukten ¹H-NMR-spektroskopisch und/oder mit GC-MS ermittelt. [c] Ausbeute an isolierten Produkten. [d] 12 h bei 65 °C mit 4 Äquiv. SmI_2 durchgeführt. [e] 1:1-Diastereomerenmischung. [f] Eine Mischung aus vier Diastereomeren.

klärt werden (Schema 1). So entsteht durch Halogen-Metall-Austausch mit dem reaktivsten Halogen das Zwischenprodukt **I**. Die Chelatisierung des Sm^{III} -Zentrums durch die



Schema 1. Vorschlagener Reaktionsmechanismus.

Carbonylsauerstoffatome der Acetoxygruppe liefern einen Sechsring.^[18] Vorläufig schlagen wir den sesselförmigen Übergangszustand **I** mit einer R-Gruppe in äquatorialer Position (um 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zu vermeiden) und den Halogenatomen in axialen Positionen vor (es liegen dann keine 1,3-diaxialen Wechselwirkungen vor, und die C-X- und Sm-I-Dipole sind einander entgegengesetzt). Die Eliminierung aus **I** liefert (*Z*)-Vinylhalogenide.

Es wurden bereits Reaktionen von SmI_2 mit optisch aktiven Halogeniden beschrieben, die zur Racemisierung führen.^[19] Die Isolierung von **4** mit hohen *de*-Werten aus der Mischung der Diastereomere von **3** könnte wie folgt erklärt werden: Das Diastereomer mit der für eine Koordination des Samarium(III)-Zentrums durch die Carbonylsauerstoffatome besser geeigneten Konformation könnte direkt reagieren, während das andere Diastereomer vor der Eliminierung epimerisiert. Die bei der Bildung einer konjugierten C-C-Doppelbindung festgestellten niedrigeren *de*-Werte können unter Annahme eines nichtkonzertierten Prozesses erklärt werden: Die Resonanzstabilisierung der positiven Ladung würde zunächst eine Spaltung der C-O-Bindung induzieren (Schema 3, **II**).

Wir haben damit eine neuartige und präparativ wertvolle SmI_2 -vermittelte 1,2-Eliminierung vorgestellt können, die hoch diastereoselektiv (*Z*)-Vinylhalogenide liefert.

Experimentelles

Eine Lösung des *O*-Acetyl dihalogenalkohols (0.2 mmol) in THF (2 mL) wurde tropfenweise zu einer Lösung von SmI_2 in THF (0.44 mmol, 0.1 M) unter Stickstoff bei geeigneter Temperatur gegeben. Nach 35 min wurde 1 M HCl (5 mL) zugegeben. Die übliche Aufarbeitung und chromatographische Reinigung über eine kurze Säule (Kieselgel, Hexan als Elutionsmittel) lieferte das reine Vinylhalogenid.

Eingegangen am 29. Dezember 1998,
veränderte Fassung am 29. März 1999 [Z 12847]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2384–2386

Stichwörter: Alkene • Eliminierungen • Samarium • Vinylhalogenide

- [1] a) *The Chemistry of Alkenes*, Vol. 2 (Hrsg.: S. Patai), Interscience, New York, **1968**; b) Y. Shen, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 584.
- [2] a) A. Krebs, J. Swierty-Busch, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Flemming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 949–974; b) P. Kocienski, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Flemming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 975–1010.
- [3] a) K. Maeda, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6770–6771; b) P. E. Sonnet, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 154–157.
- [4] Beispiele zur Herstellung von Vinylhalogeniden: a) H. C. Brown, C. Subrahmanyam, T. Hamaoka, N. Ravindran, D. H. Bowman, S. Misumi, M. K. Unni, V. Somayaji, N. G. Bhat, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6068–6075; b) H. C. Brown, T. Hamaoka, N. Ravindran, C. Subrahmanyam, V. Somayaji, N. G. Bhat, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6075; c) G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173–2174.
- [5] a) R. F. Heck, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Flemming, M. F. Semmelhock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 851–856; b) T. Funabiki, H. Hosomi, S. Yoshida, K. Tarama, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1560–1568; c) G. C. M. Lee, B. Tobias, J. M. Holmes, D. A. Harcourt, M. E. Garst, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9330–9336; d) D. R. Willians, B. A. Barner, K. Nishitani, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4708–4710; e) K. C. Nicolau, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 89–92; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 84–87.
- [6] J. Barluenga, J. L. Fernández-Simón, J. M. Concellón, M. Yus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 691.
- [7] H. O. House, R. S. Ro, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 182–187.
- [8] G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307.
- [9] a) J. M. Concellón, P. L. Bernad, J. A. Pérez-Andrés, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8902–8906; b) J. M. Concellón, P. L. Bernad, J. A. Pérez-Andrés, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1409–1412.
- [10] a) G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194–3204, zit. Lit.; b) A. S. Kende, J. S. Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7105–7108; c) G. Doisneau, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3477–3480.
- [11] a) M. Matsukawa, T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Chem Lett.* **1987**, 2101–2102. Weitere SmI_2 -gestützte β -Eliminierungen: b) L. Crombie, L. J. Rainbow, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 673; c) R. Yanada, N. Negoro, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9313–9316.
- [12] Taguchi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3010–3011.
- [13] Produkte aus der Reduktion einer (oder beider) Iodgruppe(n) wurden nicht erhalten.^[11]
- [14] Die Konfiguration wurde durch Analyse der 300-MHz-¹H-NMR-Kopplungskonstanten der Haupt- und Nebendiastereomere bestimmt.
- [15] Der Diastereomerenüberschuss wurde ¹H-NMR-spektroskopisch, durch GC-MS-Kopplung und/oder mit quantitativer ¹³C-NMR-Spek-

- troskopie am Rohprodukt ermittelt und ähnelte dem der gereinigten Produkte.
- [16] Dieses Verhalten wurde bereits bei anderen SmI_2 -vermittelten Reaktionen festgestellt, die offensichtlich nach sehr verschiedenen Mechanismen verlaufen; eine Erklärung steht allerdings noch aus. a) G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 812–816; b) J. M. Aurrecochea, B. López, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2857, zit. Lit.; siehe auch Lit. [9a].
- [17] Die mit DMPU erhaltenen niedrigeren *de*-Werte könnten mit der Neigung der Samarium(III)-Zentren erklärt werden, derartige Liganden in ihre Koordinationssphäre zu integrieren: M. Shabangi, J. M. Sealy, J. R. Fuchs, R. A. Flowers, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4429–4432. So wäre also die Fähigkeit der Samarium(III)-Zentren, das Carbonylsauerstoffatom zu binden, geringer, und die Eliminierung würde ausgehend von einem offenkettigen Zwischenprodukt stattfinden. Der Effekt des Lösungsmittels Acetonitril ist nicht so leicht zu erklären. Es könnte die Koordinationssphäre sowie das Oxidationspotential der Sm^{II} - und/oder Sm^{III} -Zentren und die Löslichkeit dieser Spezies ändern.
- [18] Ein ähnliches Übergangszustandsmodell mit sesselförmiger Konformation wurde vorgeschlagen, um die Selektivität bei anderen Reaktionen von SmI_2 zu erklären: a) G. A. Molander, J. B. Etter, P. W. Zinke, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 453–463; b) D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2507–2516.
- [19] a) H. B. Kagan, P. Girard, J. L. Namy, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 175–180; b) S. Matsubara, M. Yoshioka, K. Utimoto, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 631–633; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 617–618.

dung massensensitiver Umformer entwickelt. Das piezoelektrische Quarzmikrowaage-Sensorsystem (QCM = *quartz crystal microbalance*) basiert auf Wechselwirkungen dünner organischer Schichten auf der Oberfläche eines Quarzkristalls mit den sie bedeckenden Analyten. Die resultierende Massenzunahme der organischen Schicht erniedrigt die Grundresonanzfrequenz *f* des oszillierenden Kristalls.^[3]

Bereits in früheren Arbeiten konnten wir zeigen, daß Cavitanden nur dann als chemisch sensitive Schichten in selektiven QCM-Sensoren geeignet sind, wenn spezifische Wechselwirkungen wie $\text{CH} \cdots \pi$ -Wechselwirkungen zwischen dem Hohlraum des Rezeptors und dem Analyten möglich sind.^[4] Derartige Wechselwirkungen liefern einen zusätzlichen Beitrag zum Antwortsignal des Sensors und beeinflussen dadurch das Selektivitätsmuster, das man auf der Basis ausschließlich dispersiver Wechselwirkungen zwischen dem Analyten und der Rezeptorschicht erwarten würde. Mit solchen $\text{CH} \cdots \pi$ -Wechselwirkungen allein lässt sich allerdings eine nennenswerte Spezifität nur in Gegenwart von Analyten mit relativ aciden Methylgruppen wie Acetonitril, Nitromethan oder Ethylacetat erreichen.

Um für eine einzelne Klasse von Analyten eine besonders hohe Selektivität zu erhalten, haben wir die neuartigen Cavitand-Rezeptoren **1**, **3**, **5** entworfen. Diese sind in der Lage, zwei synergistische Wechselwirkungen mit dem gewählten Analyten einzugehen – eine Wasserstoffbrückenbindung mit der $\text{P}=\text{O}$ -Gruppe und eine $\text{CH} \cdots \pi$ -Wechselwirkung mit dem π -basischen Hohlraum. Die Substituenten R, X und Ar wurden auf der Grundlage folgender Überlegungen ausgewählt: a) Bei langen Alkylketten R entstehen stärker disperse, poröse Schichten, die den Analyten einen einfacheren Zutritt ins Innere der Schicht ermöglichen; b) der Substituent X am oberen Rand beeinflusst den π -basischen Charakter des Hohlraums; c) über die Phosphonat/Phosphat-einheiten kann die Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen gesteuert werden. Die Cavitanden waren in Abhängigkeit vom Substituenten X in drei- oder vierstufigen Synthesen zugänglich.^[5] Wegen des stereogenen fünfwertiges Phosphoratoms in einer der Brücken entstehen dabei Diastereomere, bei denen die $\text{P}=\text{O}$ -Gruppe entweder in das Innere des Hohlraums (PO_{in}) oder nach außen (PO_{out}) weist. Die Konfigurationen der Diastereomere wurden mittels etablierter spektroskopischer Methoden bestimmt^[6] und im Fall von **3** zusätzlich durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt. Die räumliche Orientierung der $\text{P}=\text{O}$ -Gruppe relativ zum Hohlraum beeinflusst in starkem Maße die Komplexierungseigenschaften der Cavitanden: Nur die PO_{in} -Isomere **1**, **3** und **5** sind in der Lage, eine zweifache Wechselwirkung mit Gastmolekülen einzugehen; bei den PO_{out} -Isomeren **2** und **4** schirmen die Ar-Substituenten teilweise (**4**) oder vollständig (**2**) den Hohlraum ab. Die Methylen-verbrückten Cavitanden **6** und **7** wurden nach einer bewährten Vorschrift^[7] erhalten.

Schichten der Cavitanden **1**–**7** und der Referenzpolymere Polyisobutylen (PIB) und Polyepichlorhydrin (PECH)^[8] wurden auf beide Seiten goldbeschichteter, AT-geschnittener Quarzscheiben aufgebracht, die mit einer Frequenz von 10 MHz oszillierten (siehe *Experimentelles*). Die beschichteten Scheiben wurden bei 20 °C einem konstanten Stickstoffstrom ausgesetzt, dem der gewünschte Anteil des gasförmigen

Supramolekulare Sensoren für den Nachweis von Alkoholen**

Roberta Pinalli, Francine F. Nachtigall,
Franco Ugozzoli und Enrico Dalcanale*

In memoriam Antonino Fava

Das Erreichen hoher Selektivitäten ist eine der zentralen Herausforderungen bei der Entwicklung neuer, effizienter chemischer Sensoren.^[1] Dabei hat sich die Verwendung supramolekularer Strukturen als eine der geeigneten Methoden zur Herstellung chemischer Sensoren mit molekularer Spezifität erwiesen.^[2] Wir berichten hier über die Synthese einer neuen Klasse von Cavitanden und über deren Eigenschaften als chemische Sensoren. Sie wurden speziell für die Erkennung von Alkoholen in der Gasphase unter Verwen-

[*] Dr. E. Dalcanale, Dr. R. Pinalli
Dipartimento di Chimica Organica e Industriale
Università di Parma
I-43100 Parma (Italien)
Fax: (+390) 521-905414
E-mail: dalcanal@unipr.it

Dr. F. F. Nachtigall, Prof. F. Ugozzoli
Dipartimento di Chimica Generale e Inorganica, Chimica Analitica,
Chimica Fisica
Centro di Studio per la Strutturistica Diffrattometrica CNR
Università di Parma, I-43100 Parma (Italien)

[**] Diese Arbeit wurde von der NATO (Supramolecular Chemistry Programme) gefördert.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.