

- [1] J. A. Piccirilli, T. Krauch, S. E. Moroney, S. A. Benner, *Nature* **1990**, *343*, 33–37.
- [2] A. Ogawa, Y. Wu, D. L. McMinn, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3274–3287.
- [3] D. L. McMinn, A. K. Ogawa, Y. Wu, J. Liu, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11585–11586.
- [4] T. Horn, C.-A. Chang, M. L. Collins, *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14*, 1023–1026.
- [5] M.-J. Guo, S. Hildbrand, C. J. Leumann, L. W. McLaughlin, M. J. Waring, *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 1863–1869.
- [6] L. C. Davies, *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14*, 311–312.
- [7] D. M. Brown, P. Kong Thoo Lin, *Carbohydr. Res.* **1991**, *216*, 129–139.
- [8] P. Kong Thoo Lin, D. M. Brown, *Nucleic Acids Res.* **1989**, *17*, 10373–10383.
- [9] E. T. Kool, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1473–1487.
- [10] Y. Kyogoku, R. C. Lord, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1967**, *57*, 250–257.
- [11] J. C. Morales, E. T. Kool, *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 950–954.
- [12] J. C. Morales, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2323–2324.
- [13] S. Moran, R. X.-F. Ren, S. I. Rumney, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2056–2057.
- [14] S. Moran, R. X.-F. Ren, E. T. Kool, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 10506–10511.
- [15] I. Luyten, P. Herdewijn, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 515–576.
- [16] R. W. Wagner, M. D. Matteucci, J. G. Lewis, A. J. Gutierrez, C. Moulds, B. C. Froehner, *Science* **1993**, *260*, 1510–1513.
- [17] Spektroskopische Daten für **5**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.93 (s, 0.5H), 7.88 (s, 0.5H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47–7.55 (m, 3H), 7.37–7.43 (m, 4H), 7.18–7.31 (m, 4H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 8.1, 5.9 Hz, 0.5H), 6.63 (dd, J = 7.0, 6.2 Hz, 0.5H), 4.55 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.52–3.65 (m, 4H), 3.45 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 0.5H), 3.42 (dd, J = 10.6, 3.0 Hz, 0.5H), 3.35 (dd, J = 5.8, 4.0 Hz, 0.5H), 3.33 (dd, J = 6.2, 4.4 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.71 (ddd, J = 13.6, 5.9, 2.2 Hz, 0.5H), 2.64 (ddd, J = 13.6, 7.0, 6.2 Hz, 0.5H), 2.61 (dd, J = 6.6, 6.2 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 13.6, 8.1, 7.0 Hz, 0.5H), 2.22 (ddd, J = 13.6, 8.1, 7.0 Hz, 0.5H), 2.06 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.8, 6H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-MS: ber. für $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_7\text{PNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 838.4; gef.: 838.3.
- [18] K. Hirato, R. Tsuchiya, Y. Yano, H. Tsue, *Heterocycles* **1996**, *42*, 415–422.
- [19] M. J. Robins, P. J. Barr, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1854–1862.
- [20] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467–4470.
- [21] Spektroskopische Daten für **4**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_3COD): δ = 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 6.6, 5.9 Hz, 1H), 4.37 (ddd, J = 7.3, 3.7, 3.0 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 4.0, 3.7, 3.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.38 (ddd, J = 13.5, 5.9, 3.7 Hz, 1H), 2.11 (ddd, J = 13.5, 7.3, 6.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H). HR-MS: ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 336.1212; gef.: 336.1197.
- [22] D. J. Lockhart, H. Dong, M. C. Byrne, M. T. Follettie, M. V. Gallo, M. S. Chee, M. Mittmann, C. Wang, M. Kobayashi, H. Horton, E. L. Brown, *Nat. Biotechnol.* **1996**, *14*, 1675–1680.
- [23] Z. Guo, Q. Liu, L. M. Smith, *Nat. Biotechnol.* **1997**, *15*, 331–335.
- [24] E. Nordhoff, F. Kirpekar, P. Roepstorff, *Mass Spectrom. Rev.* **1996**, *15*, 69–138.
- [25] E. Nordhoff, *Trends Anal. Chem.* **1996**, *15*, 240–250.
- [26] A. Marshall, J. Hodgson, *Nat. Biotechnol.* **1998**, *16*, 27–31.
- [27] A. B. Chetverin, F. R. Kramer, *Biotechnology* **1994**, *12*, 1093–1099.

Synthese eines komplexierten 2,2-Bisphosphirans**

Mark J. M. Vlaar, Andreas W. Ehlers, Frans J. J. de Kanter, Marius Schakel, Anthony L. Spek und Koop Lammertsma*

Die Zahl der Phosphorheterocyclen, von denen die Dreiringverbindungen eine besondere Stellung einnehmen,^[1] ist in den letzten zwei Jahrzehnten gewaltig angestiegen. Selbst spiroverknüpfte Ringsysteme dieses Typs konnten hergestellt werden.^[2] Überraschenderweise fehlen, ganz im Unterschied zu den verwandten Bisoxiranen,^[3] Bisaziridinen,^[4] Bissiliranen^[5] und Bisthiiranen,^[6] in der Fülle der heterocyclischen Organophosphorverbindungen die einfachen C-C-verknüpften Phosphirane. Sogar Bisphosphirene wurden jüngst vorgestellt.^[7] Im Folgenden berichten wir über die Synthese der entsprechenden gesättigten Verbindungen.

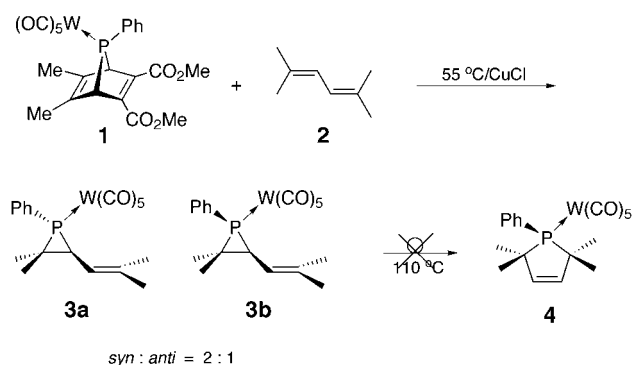
Am einfachsten werden Phosphirane durch Addition eines in situ erzeugten, terminal komplexierten Phosphinidens an Olefine hergestellt.^[1b] Phosphinidene wie der Komplex $[\text{PhPW}(\text{CO})_5]$ **5** sind reaktive Intermediate, die als elektrophile Singulettcarben-artige Spezies betrachtet werden können.^[1b, 8] Die zweifache Addition an konjugierte Diene scheint zwar ein auf der Hand liegender Reaktionsweg zu sein, doch ist nach der Bildung des ersten Vinylphosphirans eine zweite Addition bisher noch nicht beobachtet worden. Stattdessen gehen Vinylphosphirane mit *s-cis*-Konformation – ebenso wie deren Kohlenwasserstoffanaloga – eine 1,3-sigmatrope Umlagerung ein, die hier zur Bildung von Phospholen und zur Epimerisierung am Phosphorzentrum führt.^[1b, 9] In den bisher untersuchten Systemen könnten aber auch sterische Faktoren dazu beitragen, dass die Addition einer zweiten $[\text{RPW}(\text{CO})_5]$ -Einheit nicht stattfinden kann. Deshalb entschieden wir uns, die zweite Addition an einem transoiden, acyclischen Dien, d. h. an einem *s-trans*-Vinylphosphiran, durchzuführen. Diese transoide Konformation wird von 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien **2**^[10] bevorzugt und seine Methylgruppen sollten hinreichend klein sein, um die zweite Phosphiniden-Addition nicht zu verhindern.

Die Reaktion des aus dem 7-Phosphanorbornadien-Komplex **1** gebildeten $[\text{PhPW}(\text{CO})_5]$ **5** mit dem Dien **2** bei 55 °C in Gegenwart von CuCl führt bei einer Gesamtausbeute von 76 % zum *syn*- und zum *anti*-Vinylphosphiran **3a** bzw. **3b** im Verhältnis 2:1. *Syn* und *anti* bezieht sich hier auf die relative

[*] Prof. Dr. K. Lammertsma, M. J. M. Vlaar, Dr. A. W. Ehlers, Dr. F. J. J. de Kanter, Dr. M. Schakel
Department of Organic and Inorganic Chemistry
Faculty of Sciences, Vrije Universiteit
De Boelelaan 1083, 1081 HV, Amsterdam (Niederlande)
Fax: (+31)20-4447488
E-mail: lammert@chem.vu.nl

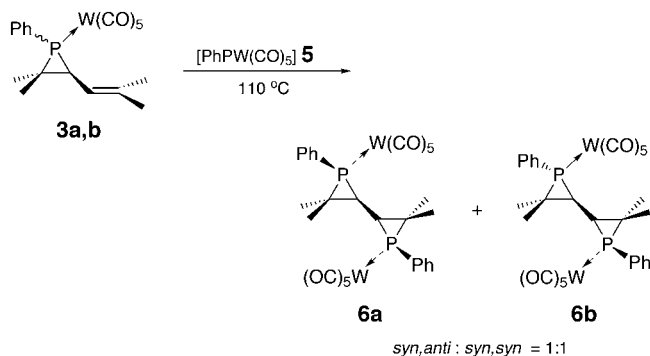
Dr. A. L. Spek
Bijvoet Center for Biomolecular Research, Crystal and Structural Chemistry
Utrecht University
Padualaan 8, 3584 CH Utrecht (Niederlande)

[**] Diese Arbeit wurde vom niederländischen Council of Chemical Sciences der niederländischen Organization for Scientific Research (CW-NWO) gefördert.



Orientierung der $[\text{W}(\text{CO})_5]$ - und der Vinylgruppe. Die Isomere können ^{31}P - und ^1H -NMR-spektroskopisch unterschieden werden. Das durch Kristallisation isolierte Hauptprodukt ist das *syn*-Isomer **3a**, dessen olefinisches Proton um 0.25 ppm stärker entschirmt ist ($\delta_{\text{H}} = 4.97$; keine P-Phenyl-Abschirmung), dessen Phosphoratom um 18.2 ppm stärker abgeschirmt ist ($\delta_{\text{P}} = -118.3$) und dessen $^1J_{\text{PW}}$ -Kopplung um 7.8 Hz größer ist (256.2 Hz). Diese Befunde sind in guter Übereinstimmung mit früheren Zuordnungen cyclischer *syn*-Vinylphosphirane.^[11] Die *cis/trans*- und *E/Z*-Zuordnung der Methylsubstituenten wurde auf der Grundlage von COSY- und NOE-NMR-Messungen getroffen. So treten bei **3a** NOE-Wechselwirkungen sowohl zwischen dem Phosphiranringproton und der *trans*-Methylgruppe als auch zwischen dem olefinischen Proton und der (*E*)- CH_3 -Gruppe auf.

Um zu untersuchen, ob an die Vinylgruppen in **3a, b** jeweils eine zweite Phosphinideneinheit addiert werden kann, wurden diese Komplexe mit einem zweiten Äquivalent $[\text{PhPW}(\text{CO})_5]$ auf 110 °C (ohne CuCl) erhitzt. ^{31}P -NMR-spektroskopisch konnte tatsächlich die Bildung der diastereomeren Bisphosphiran-Komplexe **6a** (*syn,anti*-Isomer) und **6b** (*syn,syn*-Isomer) im Verhältnis 1:1 in ca. 50% Ausbeute nachgewiesen werden. Das *syn,anti*-Isomer ist durch seine



Dubletts ($\delta = -125.7$ und -135.0 , $J_{\text{PP}} = 31.7$ Hz) und die *syn,syn*-Form durch ihr charakteristisches Singulett ($\delta = -126.1$) leicht im ^{31}P -NMR-Spektrum zu identifizieren. Beide Produkte wurden in 25% Ausbeute isoliert und vollständig massenspektrometrisch sowie ^{31}P -, ^{13}C - und ^1H -NMR-spektroskopisch charakterisiert. Interessanterweise zeigt das ^{13}C -NMR-Spektrum des *syn,syn*-Isomers ein AA'X-System (A, A' sind P-Atome) mit einem Linienmuster zweiter Ordnung

(5 + 3) für das Spirokohlenstoffatom (X).^[12] Das *anti,anti*-Isomer konnte, sofern es überhaupt gebildet wird, nicht nachgewiesen werden.

Wird das *syn*-Vinylphosphiran **3a** (sowohl mit als auch ohne CuCl) in Toluol 1 h auf 110 °C erhitzt, wird unerwarteterweise nicht das Phospholen **4** gebildet, sondern es findet eine Epimerisierung am P-Zentrum (unter Bildung des *anti*-Isomers **3b**) statt, und es entstehen die Bisphosphirane **6a** und **6b** im Verhältnis 1:1. Die Reaktion von **3a** mit $[\text{PhPW}(\text{CO})_5]$ bei 110 °C liefert ebenfalls eine 1:1-Mischung aus **6a** und **6b**. Das gleichbleibende Verhältnis von *syn,anti*- zu *anti,anti*-Bisphosphiran (bei Ausbleiben des *anti,anti*-Produkts) sowohl bei der Umsetzung von **3a** als auch aus der 2:1-Mischung aus **3a** und **3b** deutet darauf hin, dass es sich hier um einen thermodynamischen Prozess handelt, der aus der Epimerisierung am P-Zentrum und der intermolekularen Übertragung des Phosphinidenkomplexes besteht.

Die *syn,syn*-Konformation des C_2 -symmetrischen Komplexes **6b** konnte eindeutig durch eine Kristallstrukturanalyse ermittelt werden,^[13] die die erwarteten Strukturmerkmale ergab (Abbildung 1). Die P-C2- und P-C3-Bindungslängen

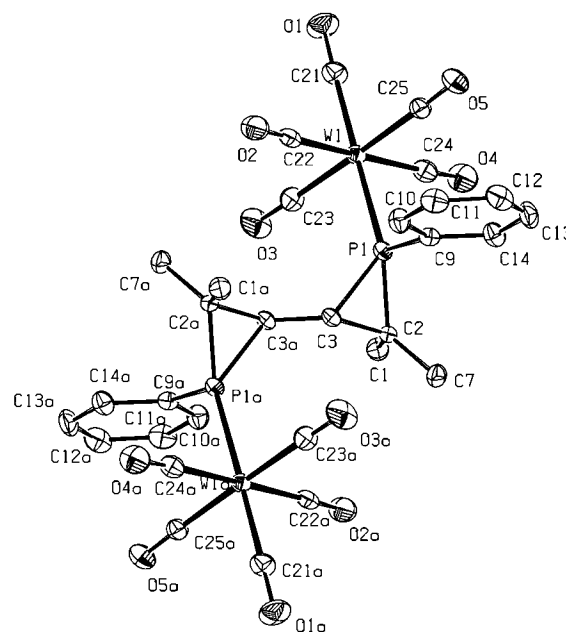
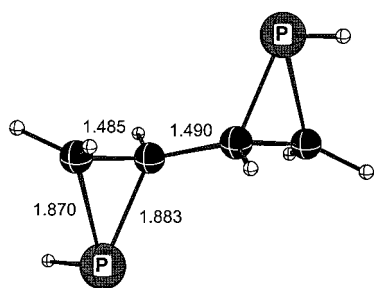


Abbildung 1. Struktur von **6b** im Kristall. Wasserstoffatome wurden der Übersicht halber weggelassen. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: P1-C2 1.848(5), P1-C3 1.842(5), C2-C3 1.537(7), C3-C3a 1.501(7), P1-W1 2.5031(13), P1-C9 1.809(5); W1-P1-C9 114.98(16), C2-P1-C3 49.2(2), P1-C3-C2 65.6(3), P1-C3-C3a 121.0(3), P1-C3-C3a-P1a 180.0(3).

von 1.848(5) bzw. 1.842(5) Å sowie der C-P-C-Winkel von 49.2(2)° sind typisch für $[\text{W}(\text{CO})_5]$ -komplexierte Phosphirane. Die ringverknüpfende C3-C3a-Bindung von 1.501(7) Å scheint relativ kurz zu sein, ähnelt damit allerdings der in Biscyclopropan (1.517 Å).^[14] Die durch Ab-initio-MP2/6-31G*-Optimierung erhaltene Struktur des unkomplexierten, unsubstituierten *syn,syn*-Bisphosphirans **7** (berechnet ohne Substituenten, Abbildung 2) weist eine C-C-Bindungslänge von 1.499 Å zwischen den Ringen auf, anhand derer deutlich wird, dass der stabilisierende Einfluss der $[\text{W}(\text{CO})_5]$ -Gruppe

Abbildung 2. MP2/6-31G*-Struktur von **7**.

und die Wechselwirkung zwischen den beiden Ringen minimal sind. Eine Energieberechnung auf dem G2MP2-Niveau (die durchgeführt wurde, um die ΔH_f -Werte zu erhalten) in Verbindung mit einem Satz isodesmischer Reaktionsgleichungen deuten nicht auf einen Anstieg der Ringspannung des Phosphirans hin. Zwar ist der berechnete Wert für die Ringspannung von **7** mit $39.59 \text{ kcal mol}^{-1}$ etwas kleiner als das Doppelte des Wertes von $21.27 \text{ kcal mol}^{-1}$, der für das unsubstituierte Phosphiran C_2PH_5 angegeben wurde,^[24] doch lässt sich dieser Energieunterschied von $2.95 \text{ kcal mol}^{-1}$ auf Substituenteneffekte zurückführen. Beispielsweise vermindert sich die Ringspannung von Phosphiran bereits bei C-Substitution mit einer Methylgruppe um $1.05 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ebenfalls auf dem G2MP2-Niveau berechnet).

Experimentelles

Die NMR-Spektren wurden auf Bruker-AC-200-, -MSL-400- (^1H , ^{13}C) und -WM-250-Spektrometern (^{31}P) mit SiMe_4 (^1H , ^{13}C) bzw. 85-proz. H_3PO_4 (^{31}P) als externem Standard aufgenommen. Die hochaufgelösten Massenspektren (HR-MS) wurden auf einem Finnigan-MAT-90-Gerät und die FT-IR-Spektren auf einem Mattson-630-Galaxy-Spektrophotometer gemessen. Die Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor Pascher, Remagen-Bandorf, durchgeführt.

3a, b: Der Komplex **1** (0.51 g, 0.77 mmol) und 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien (85 mg, 0.77 mmol) wurden in Toluol in Gegenwart von CuCl (56 mg, 56 mmol) 3 h auf 60°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurden durch Chromatographie an Kieselgel mit Pentan/Toluol (4/1) 0.32 g (76 %) einer 2:1-Isomerenmischung aus **3a** und **3b** erhalten werden. **3a:** Schmp $70-71^\circ\text{C}$ (Pentan); ^{31}P -NMR (CDCl_3): $\delta = -118.3$ ($^1J(\text{P,W}) = 256.2 \text{ Hz}$); ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 198.0$ (d, $^2J(\text{C,P}) = 29.9 \text{ Hz}$; *cis*-CO), 195.6 (d, $^2J(\text{C,P}) = 8.1$, $^1J(\text{C,W}) = 125.7 \text{ Hz}$; *trans*-CO), 138.3 (d, $^3J(\text{C,P}) = 8.9 \text{ Hz}$; $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 135.7 (d, $^1J(\text{C,P}) = 24.6 \text{ Hz}$; *ipso*-Ph), 132.1 (d, $^3J(\text{C,P}) = 10.2 \text{ Hz}$; *m*-Ph), 129.7 (d, $^4J(\text{C,P}) = 2.0 \text{ Hz}$; *p*-Ph), 128.6 (d, $^2J(\text{C,P}) = 9.1 \text{ Hz}$; *o*-Ph), 118.0 (d, $^2J(\text{C,P}) = 3.3 \text{ Hz}$; $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 35.5 (d, $^1J(\text{C,P}) = 15.4 \text{ Hz}$; PCH), 30.4 (d, $^1J(\text{C,P}) = 17.2 \text{ Hz}$; $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 25.6 (d, $^2J(\text{C,P}) = 2.7 \text{ Hz}$; *trans*- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 25.5 (d, $^4J(\text{C,P}) = 3.1 \text{ Hz}$; (*E*)- $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 21.7 (d, $^2J(\text{C,P}) = 9.1 \text{ Hz}$; *cis*- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 19.1 (d, $^4J(\text{C,P}) = 2.6 \text{ Hz}$; (*Z*)- $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.44-7.18$ (m, 5H, Ph), 4.97 (m, $^3J(\text{H,P}) = 6.76$, $^3J(\text{H,H}) = 8.10$, $^4J(\text{H,H}) = 1.4 \text{ Hz}$, 1H; $\text{CH}=\text{C}$), 2.49 (pseudo-t, $^2J(\text{H,P}) = 8.10$, $^3J(\text{H,H}) = 8.10 \text{ Hz}$, 1H; CHP), 1.86 (d, $^3J(\text{H,P}) = 3.68 \text{ Hz}$, 3H; (*Z*)- $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.74 (d, $^5J(\text{H,P}) = 5.53 \text{ Hz}$, 3H; (*E*)- $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (d, $^3J(\text{H,P}) = 18.29 \text{ Hz}$, 3H; *cis*- CH_3), 1.13 (d, $^3J(\text{H,P}) = 12.19 \text{ Hz}$, 3H; *trans*- CH_3); HR-MS: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{PW}$: 542.04800, gef.: 542.04806. **3b:** ^{31}P -NMR (Toluol): $\delta = -136.5$ ($^1J(\text{P,W}) = 248.4 \text{ Hz}$); ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 198.4$ (d, $^2J(\text{C,P}) = 29.7 \text{ Hz}$; *cis*-CO), 196.0 (d, $^2J(\text{C,P}) = 8.1$, $^1J(\text{C,W}) = 125.7 \text{ Hz}$; *trans*-CO), 136.6 (d, $^3J(\text{C,P}) = 6.0 \text{ Hz}$; $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 133.3 (d, $^3J(\text{C,P}) = 9.1 \text{ Hz}$; *cis*- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 19.1 (d, $^4J(\text{C,P}) = 2.0 \text{ Hz}$; *p*-Ph), 128.4 (d, $^2J(\text{C,P}) = 9.1 \text{ Hz}$; *o*-Ph), 117.3 (d, $^2J(\text{C,P}) = 7.2 \text{ Hz}$; $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.7 (d, $^1J(\text{C,P}) = 16.7 \text{ Hz}$; PCH), 29.3 (d, $^1J(\text{C,P}) = 15.5 \text{ Hz}$; $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 (d, $^2J(\text{C,P}) = 6.5 \text{ Hz}$; *cis*- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 25.7 (d, $^4J(\text{C,P}) = 2.4 \text{ Hz}$; (*E*)- $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.7 (d, $^2J(\text{C,P}) = 2.4 \text{ Hz}$; *trans*- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 18.7 (d, $^4J(\text{C,P}) = 1.9 \text{ Hz}$; (*Z*)- $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.12-7.54$ (m, 5H, Ph), 4.72 (m, $\text{CH}=\text{C}$), 2.32 (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.90 \text{ Hz}$, 1H; CHP), 1.94

(m, 3H, (*Z*)- $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.77 (d, $^5J(\text{H,P}) = 4.02 \text{ Hz}$, 3H; (*E*)- $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (d, $^3J(\text{H,P}) = 19.15 \text{ Hz}$, 3H; *cis*- CH_3), 1.29 (d, $^3J(\text{H,P}) = 11.54 \text{ Hz}$, 3H; *trans*- CH_3).

6a, b: Komplex **1** (0.88 g, 1.3 mmol) wurde mit einer 2:1-Mischung aus **3a** und **3b** (0.98 g, 1.8 mmol) in 5 mL Toluol 20 h auf 110°C erhitzt. Nach Einengen der Lösung auf 3 mL wurden 6 mL Pentan zugefügt. Der Komplex **6b** fällt als weißer Feststoff auf (0.33 g, 25 %). Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Chromatographie an Kieselgel (Pentan \rightarrow Toluol) wurde **6a** erhalten (0.29 g, 22 %). **6a** (*syn,anti*-Isomer): Schmp. $179-180^\circ\text{C}$ (Zersetzung); ^{31}P -NMR (CDCl_3): $\delta = -125.7$ (d, $^1J(\text{W,P}) = 256.9$, $^3J(\text{P,P}) = 31.7 \text{ Hz}$), -135.0 (d, $^1J(\text{W,P}) = 256.0$, $^3J(\text{P,P}) = 31.5 \text{ Hz}$); ^{13}C -NMR: $\delta = 197.9$ (d, $^2J(\text{P,C}) = 30.3 \text{ Hz}$; *trans*-CO), 197.1 (d, $^2J(\text{P,C}) = 27.1 \text{ Hz}$; *trans*-CO), 195.6 (d, $^2J(\text{P,C}) = 8.0 \text{ Hz}$; *cis*-CO), 195.5 (d, $^2J(\text{P,C}) = 7.8 \text{ Hz}$; *cis*-CO), 135.5 ($^1J(\text{P,C}) = 26.7 \text{ Hz}$; *ipso*-Ph), 133.3 (d, $^3J(\text{P,C}) = 9.7 \text{ Hz}$; *m*-Ph), 131.8 ($^1J(\text{P,C}) = 27.5 \text{ Hz}$; *ipso*-Ph), 131.8 (d, $^3J(\text{P,C}) = 10.4 \text{ Hz}$; *m*-Ph), 130.4 (d, $^4J(\text{P,C}) = 1.8 \text{ Hz}$; *p*-Ph), 130.1 (d, $^4J(\text{P,C}) = 1.0 \text{ Hz}$; *p*-Ph), 129.1 (d, $^2J(\text{P,C}) = 9.0 \text{ Hz}$; *o*-Ph), 128.9 (d, $^2J(\text{P,C}) = 9.3 \text{ Hz}$; *o*-Ph), 36.0 (dd, $^1J(\text{P,C}) = 19.3$, $^2J(\text{P,C}) = 3.6 \text{ Hz}$; *anti*-PCH), 35.2 (dd, $^1J(\text{P,C}) = 18.4$, $^2J(\text{P,C}) = 4.5 \text{ Hz}$; *syn*-PCH), 28.8 (d, $^1J(\text{P,C}) = 15.4 \text{ Hz}$; *syn*- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 28.4 (dd, $^1J(\text{P,C}) = 13.3$, $^3J(\text{P,C}) = 1.4 \text{ Hz}$; *anti*- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 28.2 (d, $^2J(\text{P,C}) = 6.7 \text{ Hz}$; *cis*(*anti*)- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 26.4 (d, $^3J(\text{P,C}) = 2.4 \text{ Hz}$; *trans*(*syn*)- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 21.7 (d, $^2J(\text{P,C}) = 8.6 \text{ Hz}$; *cis*(*syn*)- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 20.0 (d, $^2J(\text{P,C}) = 2.7 \text{ Hz}$; *trans*(*anti*)- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$); ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.2-7.4$ (m, 10H, Ph), 1.72 (d, $^3J(\text{H,P}) = 17.45 \text{ Hz}$, 3H; *cis*(*syn*)- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 1.66 (d, $^3J(\text{H,P}) = 19.23 \text{ Hz}$, 3H; *cis*(*anti*)- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 1.64 (d, $^3J(\text{H,P}) = 10.65 \text{ Hz}$, 3H; *trans*(*anti*)- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (m, 2H; PCH), 1.27 (d, $^3J(\text{H,P}) = 12.01 \text{ Hz}$, 3H; *trans*(*syn*)- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$). **6b** (*syn,syn*-Isomer): Schmp. $179-180^\circ\text{C}$ (Zersetzung); ^{31}P -NMR (CDCl_3): $\delta = -126.1$ ($^1J(\text{P,W}) = 217.2 \text{ Hz}$); ^{13}C -NMR: $\delta = 197.1$ (m, $^{(2+5)}J = 29.6 \text{ Hz}$; *trans*-CO), 195.6 (m, $^{(2+5)}J(\text{P,C}) = 7.6 \text{ Hz}$; *cis*-CO), 134.9 (m, $^{(1+4)}J = 27.7 \text{ Hz}$; *ipso*-Ph), 131.8 (m, $^{(3+6)}J = 11.6 \text{ Hz}$; *m*-Ph), 130.2 (s, *p*-Ph), 128.8 (m, $^{(2+5)}J = 9.4 \text{ Hz}$; *o*-Ph), 34.5 (m, $^{(1+2)}J = 13.2 \text{ Hz}$; PCH), 29.2 (m, $^{(1+3)}J = 14.0 \text{ Hz}$; $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 25.5 (s, *trans*- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$), 21.5 (m, $^{(2+4)}J = 8.4 \text{ Hz}$; *cis*- $\text{PC}(\text{CH}_3)_2$); ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.2-7.4$ (m, 10H, Ph), 1.78 (s, 2H, CHP), 1.69 (m, $^3J(\text{H,P}) = 17.50 \text{ Hz}$, 6H; *cis*- CH_3), (m, $^3J(\text{H,P}) = 12.15 \text{ Hz}$, 6H; *trans*- CH_3); HR-MS: ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{P}_2\text{W}_2$: 973.98645; gef.: 973.98637; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2073$, 1950 cm^{-1} (CO).

Eingegangen am 14. Februar 2000 [Z14702]

- [1] a) F. Mathey, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 997–1025; b) F. Mathey, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 285–296; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 275–286; c) *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry* (Hrsg.: M. Regitz, O. Scherer), Thieme, Stuttgart, **1990**.
- [2] a) J.-T. Hung, S.-W. Wang, G. M. Gray, K. Lammertsma, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6786–6790; b) L. Weber, E. Luker, R. D. Boese, *Organometallics* **1988**, 7, 978–983; c) M. Baudler, W. Leonhardt, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 632–633; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 632–633; d) K. Lammertsma, B. Wang, J.-T. Hung, A. W. Ehlers, G. M. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11650–11655.
- [3] J. Erden in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 1A (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, A. Padwa), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 145–171.
- [4] a) M. Breuninger, R. Schwesinger, B. Gallenkamp, K.-H. Müller, H. Fritz, D. Hunkler, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 3161–3186; b) B. Trupp, H. Fritz, H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1381–1383; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 29, 1345–1347; c) R. S. Atkinson, E. Barker, C. K. Meades, H. A. Albar, *Chem. Commun.* **1998**, 29–30; d) M. W. Majchrzak, A. Kotelko, J. B. Lambert, *Org. Magn. Reson.* **1983**, 21, 706–710.
- [5] H. Suzuki, N. Tokitoh, R. Okazaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11572–11573.
- [6] K. Hartke, A. Kumar, J. Köster, G. Henssen, T. Kissel, T. Kämpchen, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 3096–3106.
- [7] a) M. Link, E. Niecke, M. Nieger, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 313–319; b) N. H. T. Huy, L. Ricard, F. Mathey, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 2409–2410.
- [8] a) A. Marinetti, C. Charrier, F. Mathey, J. Fischer, *Organometallics* **1985**, 4, 2134–2138; b) K. Lammertsma, P. Chand, S.-W. Yang, J.-T. Hung, *Organometallics* **1988**, 7, 1875–1876; c) J.-T. Hung, K. Lammertsma, *Organometallics* **1992**, 11, 4365–4366; d) J.-T. Hung, S.-W.

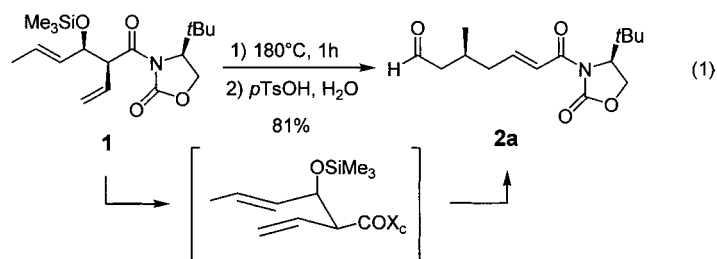
- Yang, P. Chand, G. M. Gray, K. Lammertsma, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10966–10971.
- [9] a) A. Marinetti, F. Mathey, *Organometallics* **1984**, *3*, 456–461; b) B. Wang, C. H. Lake, K. Lammertsma, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1690–1695; c) M. J. van Eis, T. Nijbacker, F. J. J. de Kanter, W. H. de Wolf, K. Lammertsma, F. Bickelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3033–3036; d) J.-T. Hung, K. Lammertsma, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1800–1803; e) K. Lammertsma, J.-T. Hung, P. Chand, G. M. Gray, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6557–6560.
- [10] K. Gollnick, A. Griesbeck, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3235–3250.
- [11] a) S. Sorensen, H. J. Jakobsen, *Org. Magn. Reson.* **1977**, *9*, 101–104; b) R. K. Harris, M. S. Jones, A. M. Kenwright, *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 1085–1087.
- [12] a) F. Mercier, B. Deschamps, F. Mathey, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9098–9100; b) X. Li, S. I. Weissman, T.-S. Lin, P. P. Gaspar, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *116*, 7899–7900.
- [13] Kristallstrukturbestimmung von $C_{30}H_{24}O_{10}P_2W_2$, $M_r = 974.11$, farblos, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), $a = 8.9501(7)$, $b = 12.4181(6)$, $c = 15.7582(10)$ Å, $\alpha = 88.342(4)^\circ$, $\beta = 83.656(6)^\circ$, $\gamma = 71.097(5)^\circ$, $V = 1646.8(2)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.964$ g cm⁻³, $\mu(\text{Mo}_{K\alpha}) = 7.13$ mm⁻¹. Insgesamt wurden 10787 Reflexe bei 150 K auf einem CAD4T-Diffraktometer mit rotierender Anode ($\lambda = 0.71073$ Å) gemessen und auf einen Satz von 7569 Reflexen gemittelt ($R_{\text{av}} = 0.036$). Die Struktur wurde mit der Patterson-Methode gelöst (DIRDIF-96) und gegen F^2 (SHELXL97) mit $R1 = 0.0312$ (6350 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$; $wR2 = 0.072$; $S = 1.045$) verfeinert. Absorptionskorrektur mit PLATON/DELABS. H-Atome wurden in den berechneten Positionen berücksichtigt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-138219“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [14] O. Bastiansen, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 142–143; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 124–125.

Domino-Michael-Aldol- und Domino-Michael-Mannich-Reaktionen: Hochdiastereoselektive Synthese funktionalisierter Cyclohexane**

Christoph Schneider* und Oliver Reese

Dominoreaktionen, in denen zwei oder mehr Syntheseschritte nacheinander in einer Reaktionsmischung ablaufen, zeichnen sich durch ihre besondere Eleganz und Effizienz aus und gewinnen deshalb in der Organischen Chemie zunehmend an Bedeutung.^[1] Von besonderem Interesse sind hierbei gerüstaufbauende C-C-Verknüpfungen, die mit einem mög-

lichst selektiven Aufbau stereogener Zentren einhergehen. Wir berichten hier über Domino-Michael-Aldol- und Domino-Michael-Mannich-Reaktionen, die in einem Schritt und mit hoher Stereoselektivität zu mehrfach substituierten und funktionalisierten Cyclohexanen führen.^[2] Die als Substrate verwendeten enantiomerenreinen 7-Oxo-2-enimide **2** lassen sich in guter Ausbeute und Stereoselektivität durch eine von uns entwickelte thermische [3,3]-sigmatrope Umlagerung silylierter *syn*-Aldolprodukte **1** herstellen [Gl. (1)].^[3] Verbindungen dieses Typs sind von uns bereits erfolgreich in der Synthese von Tetrahydropyranen,^[4] Piperidinen,^[5] Terpenen^[6] und Polyolen^[7] eingesetzt worden.



Wir konnten bereits zeigen, dass chemoselektive nucleophile Additionen an die Aldehydfunktion von **2a** möglich sind und nach intramolekularer Hetero-Michael-Addition zu Sauerstoff- und Stickstoff-Heterocyclen führen.^[4, 5] Wir haben nun gefunden, dass sich diese Sequenz leicht umkehren lässt, wenn kupfer- und aluminiumorganische Reagentien verwendet werden. So führt die Lewis-Säure-unterstützte Addition von Monoorganocupraten^[8] an das 7-Oxo-2-enimid **2a** in mäßiger Ausbeute, jedoch mit nahezu vollständiger Stereoselektivität zum Cyclohexanol **3a**^[9] (Tabelle 1). Seine Bildung verläuft offensichtlich über eine primäre, hochselektive Michael-Addition,^[10] vermutlich in einem Aluminium-Chelat-Komplex **A**^[11] unter Bildung eines Imidenolats, das anschließend in einer intramolekularen Aldolreaktion durch den Aldehyd abgefangen wird. Die einheitliche *syn*-Stereochemie der Aldolreaktion folgt aus der intramolekularen Übertragung des Metallions vom Enolat- zum Aldehydsauerstoffatom im vermuteten Übergangszustand **B**, die zur Aktivierung des Aldehyds erforderlich ist. Als prinzipielles Nebenprodukt der Reaktion konnten wir das Produkt der doppelten Addition des Organocuprats an den Aldehyd und das Michael-System in 15–20% Ausbeute isolieren. Das chirale Auxiliar lässt sich anschließend mit Lithiumbenzylat abspalten.^[12]

Wird die elektrophile Reaktivität der Carbonylgruppe durch Umwandlung in das Keton **2b**^[13] herabgesetzt, so steigen die Ausbeuten der Domino-Michael-Aldol-Reaktion erheblich an. Eine konkurrierende nucleophile Addition an das Keton wird nun nicht mehr beobachtet, und die tertiären Cyclohexanole **3b–d** werden in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit weiterhin hoher Stereoselektivität erhalten (Tabelle 1). Die Nutzung von Grignard-Verbindungen als Cupratvorstufen erweitert darüber hinaus den Anwendungsbereich der Methode beträchtlich.^[14]

[*] Priv.-Doz. Dr. C. Schneider, Dipl.-Chem. O. Reese
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49)551-399660
E-mail: cschnei1@gwdg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Schn 441/1-2), vom Fonds der Chemischen Industrie (Promotionsstipendium für O.R.) und von der Degussa-Hüls AG gefördert. Wir danken Prof. Tietze für seine Unterstützung.

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