

**Asymmetrische Synthese α -substituierter
 β -Nitrophosphonsäuren durch phospha-
analoge Michael-Addition an aromatische
Nitroalkene****

Dieter Enders,* Livio Tedeschi und Jan Willem Bats

Professor Hans Jürgen Bestmann
zum 75. Geburtstag gewidmet

Angesichts der enormen Bedeutung von Organophosphor-Verbindungen in der Natur ist es erstaunlich, dass natürlich vorkommende Phosphonate,^[1] welche eine C-P-Bindung enthalten, erst seit der Isolierung von (Aminoethyl)phosphonsäure aus Schafspansen 1959 bekannt sind.^[2] Seitdem sind zahlreiche Verbindungen dieser Substanzklasse isoliert, synthetisiert und auf ihre Bioaktivität untersucht worden. Insbesondere Phosphonate^[3] mit einem Heteroatom-Substituenten in α - oder β -Position zum Phosphoratom zeigen starke biologische Aktivität als Antibiotika, Antitumor-Mittel, Herbicide und Enzyminhibitoren.^[4] Ihre Wirksamkeit ist auf die Ähnlichkeit mit den natürlichen α - und β -Aminosäuren und die im Vergleich zu P-O- und Amidbindungen unter hydrolytischen Bedingungen stabilere C-P-Bindung zurückzuführen. Optisch aktive α -Hydroxy- und α -Aminophosphonsäuren sind mittlerweile durch verschiedene Methoden zugänglich.^[5]

Bislang wenig untersucht worden ist dagegen die asymmetrische Synthese von β -Aminophosphonsäuren^[6] und deren Vorstufen. Die zuerst von Pudovik et al.^[7] entwickelte Addition von Phosphorverbindungen, die eine labile Phosphor-Wasserstoff-Bindung enthalten, an Nitroalkene und die folgende Reduktion der Nitrogruppe^[8] stellen eine einfache Methode zur Herstellung von β -Aminophosphonsäuren dar. Die Addition von Dialkylphosphiten an aromatische Nitroalkene führt jedoch überwiegend zur Polymerisation der Nitroverbindungen. Beispiele für die Addition von Di- und Trialkylphosphiten an ungesättigte Nitroverbindungen wurden auch von Yoshimura et al.^[9] beschrieben, wobei Diethylphosphit bei 100 °C in moderaten Ausbeuten an aliphatische Nitroalkene addiert wurde. Yamamoto et al.^[10] entwickelten die erste substratgesteuerte diastereoselektive Addition von Dialkylphosphiten an ungesättigte Nitrosaccharide, jedoch nur mit mittleren Stereoselektivitäten. Eine effiziente, allgemein anwendbare Methode für die asymmetrische Michael-Addition von Phosphor-Nucleophilen an ungesättigte Nitroverbindungen wurde bisher allerdings noch nicht beschrieben.

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. L. Tedeschi

Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen
Professor-Pirlet-Straße 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-8888-127
E-mail: Enders@RWTH-aachen.de

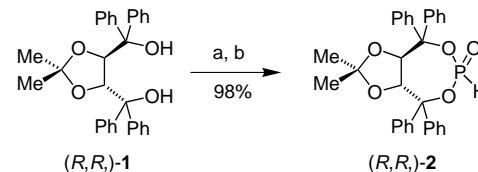
Dr. J. W. Bats
Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt
Marie-Curie-Straße 11, 60439 Frankfurt am Main (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 380) und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Herrn Jens Hasenjäger für seinen Beitrag zum experimentellen Teil dieser Arbeit und den Firmen Degussa AG, BASF AG, und Bayer AG für Chemikalienspenden.

Chirale Katalysatoren^[11] und chirale Phosphor-Nucleophile^[12, 13] wurden bereits bei der asymmetrischen Hydrophosphonylierung von Aldehyden und Iminen unter 1,2-Addition eingesetzt.

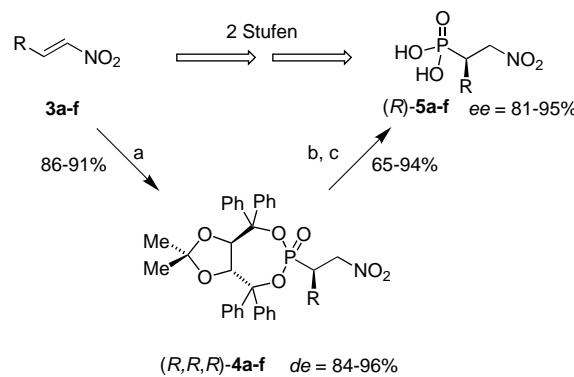
Wir berichten hier über die Herstellung eines enantiomerenreinen Phosphits und seine Anwendung als chiral modifiziertes Phosphor-Nucleophil in der asymmetrischen Michael-Addition an aromatische Nitroalkene.

Ausgehend vom TADDOL^[14] ((R,R)-4,5-Bis(diphenylhydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan) (R,R)-1 wurde das Phosphit (R,R)-2 in einer zweistufigen Synthese durch Umsetzung mit PCl₃ und nachfolgende Hydrolyse des intermediär entstandenen Chlorids in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.^[15] Die C₂-Symmetrie des Liganden verhindert die Entstehung eines neuen Stereozentrums am Phosphoratom und erspart die sonst nötige Diastereomerentrennung (Schema 1).



Schema 1. Synthese des Phosphits (R,R)-2. a) 1.3 Äquiv. PCl₃/Et₃N, THF, 0 °C; b) H₂O/Et₃N, THF, 0 °C.

Das Phosphit (R,R)-2 wurde in Gegenwart von Et₂Zn und N,N,N',N'-Tetramethylendiamin (TMEDA) mit den Nitroalkenen 3a-f umgesetzt und die resultierenden β -Nitrophosphonate 4a-f in sehr guten Ausbeuten und Diastereomerenüberschüssen (de = 84–96 %) erhalten (Schema 2, Tabelle 1).



Schema 2. Synthese der β -Nitrophosphonsäuren (R)-5. a) (R,R)-2, TMEDA, Et₂Zn, THF, -78 °C; b) TMSCl, NaI, CH₃CN, Rückfluss; c) CH₂Cl₂, H₂O, RT.

Durch die Reaktion von Diethylzink mit Diphenylphosphitan lassen sich reaktive Organozink-Phosphor-Addukte erhalten, die bereits von Nolties^[16] als sehr reaktiv und sehr unlöslich beschrieben wurden. Auch in unserem Falle konnte nach Umsetzung von (R,R)-2 mit Et₂Zn das Ausfallen eines Feststoffes beobachtet werden, welcher sich bei -78 °C als unreaktiv erwies, aber beim Erwärmen auf 0 °C problemlos an die Nitroalkene addierte. Die Löslichkeit des Adduktes konnte durch Zugabe von TMEDA erheblich verbessert werden, sodass die Reaktion auch bei tieferen Temperaturen

Tabelle 1. Michael-Addition des Phosphits **2** an Nitroalkene **3** zu den β -Nitrophosphonaten **4**.

4	R	Ausb. [%]	de [%] ^[a]	$\delta^{31}\text{P}$	$[\alpha]_D^{20}$
a		89	89	17.0/16.8	-195.5
b		88	92(>96) ^[b]	15.9/15.5	-158.4
c		91	88(>96) ^[b]	17.2/16.8	-203.3
d		86	96	17.2/16.9	-187.3
e		87	93(>96) ^[b]	15.2/15.9	-219.3
f		86	84	17.7/17.5	-84.4

[a] Bestimmt durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie sowie durch HPLC (Whelk 01, Cyclohexan/2-Propanol 9:1). [b] de-Wert nach chromatographischer Epimerentrennung (präp. HPLC: Merck Lichrosorb Si60, Pentan/Diethylether 1:1).

durchgeführt werden konnte und die Produkte mit höheren de-Werten erhalten wurden (Tabelle 1).

Die Konfiguration des neu entstandenen Stereozentrums wurde durch Röntgenstrukturanalyse am Beispiel des 1,4-Adduktes **4b** als R bestimmt (Abbildung 1).^[17] Da von einem einheitlichen Reaktionsmechanismus ausgegangen werden kann, sollten alle beschriebenen Verbindungen **4a–f** diese Konfiguration aufweisen.

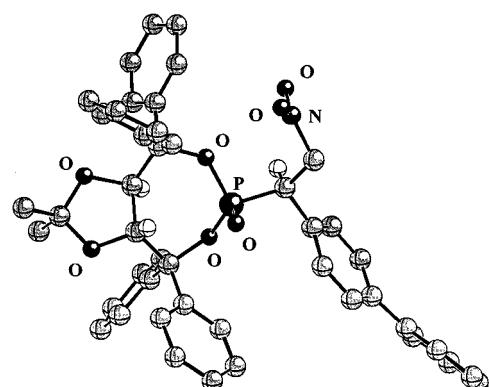


Abbildung 1. Struktur von **4b** im Kristall.^[17]

Die Abspaltung des chiralen Auxiliars erfolgte unter milden Bedingungen nach einer modifizierten Vorschrift von Morita et al.^[18] Die Umsetzung der Nitrophosphonate **4a–f** mit Chlortrimethylsilan (TMSCl) und NaI in Acetonitril lieferte Bis(trimethylsilyl)phosphonate, die anschließend mit einem Gemisch aus Wasser und Dichlormethan hydrolysiert wurden (Schema 2, Tabelle 2).

Tabelle 2. Abspaltung des TADDOL-Auxiliars unter Bildung der β -Nitrophosphonsäuren **5**.

(R)- 5	Ausb. [%]	ee [%] ^[a]	$\delta^{31}\text{P}$	$[\alpha]_D^{20}$
a	87	92	19.7	+9.2
b	88	88	20.1	+11.1
c	92	86	20.5	+9.8
d	94	95	20.4	+15.3
e	65	91	20.2	+8.7
f	85	81	19.9	+4.7

[a] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase als Methylesterivate (Whelk 01, n-Heptan/2-Propanol 9:1).

Dimethyl- oder Diethylphosphonate können mit NaI/TMSCl bei Raumtemperatur bzw. 40 °C in 30 min in die entsprechenden Silylester umgewandelt und mit Wasser hydrolysiert werden. Wegen des sterischen Anspruchs der Ester **4a–f** waren in diesen Fällen längere Reaktionszeiten und höhere Temperaturen notwendig. Nach Abtrennung der organischen Phase wurden die freien Nitrophosphonsäuren **5a–f** aus der wässrigen Phase isoliert. Durch HPLC-Analytik an einer chiralen stationären Phase konnte gezeigt werden, dass die Abspaltung des Auxiliars praktisch Racemisierungsfrei erfolgt (ee = 81–95 %). Die β -Nitrophosphonsäuren wurden mit Trimethylsilyldiazomethan verestert und die Enantiomerenüberschüsse durch HPLC bestimmt (Tabelle 2).

Aliphatische Nitroalkene (R = Me, Et) können ebenfalls als Michael-Acceptoren eingesetzt werden (Ausb.: 85–95 %), allerdings sind die asymmetrischen Induktionen noch unbefriedigend.

Die beschriebene asymmetrische phosphaanaloge Michael-Addition an aromatische Nitroalkene eröffnet einen effizienten Zugang unter C-P-Verknüpfung zu optisch aktiven β -Nitrophosphonsäuren in guten Gesamtausbeuten und hohen Enantiomerenüberschüssen. Sie stellen präparativ wertvolle, bifunktionelle Synthesebausteine dar und sind potentielle Vorläufer von β -Aminophosphonsäuren.

Experimentelles

(R,R)-2: In einem ausgeheizten, mit Argon gefüllten Schlenk-Kolben legt man 1.3 Äquiv. PCl₃ in wasserfreiem und entgastem Tetrahydrofuran (3 mL mmol⁻¹) bei 0 °C vor und versetzt mit 1.3 Äquiv. Triethylamin. Anschließend tropft man innerhalb von 30 min 1 Äquiv. des TADDOLS **1** in Tetrahydrofuran (7 mL mmol⁻¹) zu. Nach einer Stunde filtriert man unter Argon das entstandene Triethylammoniumchlorid ab und versetzt die Lösung mit einem Gemisch aus 1 Äquiv. Wasser und 1 Äquiv. Triethylamin. Es wird 1 h gerührt, filtriert und anschließend das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Pentan/Diethylether, 1:1) gereinigt, wobei (R,R)-2 als farbloser Feststoff in 98 % Ausbeute erhalten wird.

(R,R,R)-4a–f: In einem ausgeheizten, mit Argon gefüllten Schlenk-Kolben legt man bei 0 °C 1 Äquiv. TMEDA in Tetrahydrofuran (2 mL mmol⁻¹) sowie das Phosphit (R,R)-2 vor und versetzt mit 1 Äquiv. Diethylzink. Anschließend tropft man die Nitroalkene **3a–f** in Tetrahydrofuran (2 mL mmol⁻¹) zu, röhrt die Lösung 12 h bei –78 °C und versetzt bei 0 °C mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Man extrahiert dreimal mit Diethylether und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Nach Einengen des Lösungsmittels erhält man die β -Nitrophosphonate (R,R,R)-**4a–f** als farblose Feststoffe, die säulenchromatographisch gereinigt werden (SiO₂, Pentan/Diethylether).

(R)-5a–f: In einem Einhalskolben legt man 1 Äquiv. Nitrophosphonat (R,R,R)-**4a–f** in Acetonitril (2.5 mL mmol⁻¹) vor, versetzt mit 1 Äquiv. NaI/TMSCl und erhitzt 12 h unter Rückfluss. Man filtriert das entstandene

NaCl ab, und nach Entfernung des Lösungsmittel versetzt man mit Dichlormethan (3 mL mmol^{-1}) und Wasser (10 mL mmol^{-1}). Nach 2 h Röhren bei Raumtemperatur und Abtrennung der organischen Phase erhält man nach dem Einengen des Wassers im Hochvakuum die β -Nitrophosphorsäuren (*R,R,R*)-**5a–f** als farblose Feststoffe, die durch Umkristallisation gereinigt werden.

Eingegangen am 17. Juli 2000 [Z15458]

- [1] a) S. C. Fields, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12237–12273; b) R. L. Hildebrand, T. O. Henderson in *The Role of Phosphonates in Living Systems* (Hrsg.: R. L. Hildebrand), CRC, Boca Raton, **1983**, S. 5–29.
- [2] M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Nature* **1959**, *184*, 901–902.
- [3] a) D. F. Wiemer, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16609–16644; b) Y. L. Bennani, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13837–13866; c) R. Engel, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349–367.
- [4] a) P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193–215; b) B. Stowasser, K. H. Budt, L. Jian-Qi, A. Peyman, D. Ruppert, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625–6628.
- [5] a) R. A. Cherkasov, V. I. Galkin, *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 857–882; b) A. B. Smith III, K. M. Yager, C. M. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10879–10888; c) V. P. Kukhar, V. A. Soloshonok, V. A. Solodenko, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *92*, 239–264; d) V. P. Kukhar, N. Y. Svistunova, V. A. Solodenko, V. A. Soloshonok, *Russ. Chem. Rev.* **1993**, *62*, 261–278; e) B. Dhawan, D. Redmore, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1987**, *32*, 119–144.
- [6] a) A. A. Thomas, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8379–8385; b) M. Mikolajczyk, P. Lyzwa, J. Drabowicz, M. W. Wieczorek, J. Blaszczyk, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1503–1504; c) S. Hanessian, Y. L. Bennani, Y. Hervé, *Synlett* **1993**, 35–36.
- [7] A. N. Pudovik, F. N. Sigitikova, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1959**, *125*, 826–828; *Proc. Acad. Sci. USSR* **1959**, *125*, 275–277.
- [8] T. A. Mastryukova, M. V. Lazareva, V. V. Perekalin, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1972**, *21*, 1114–1116.
- [9] C. Shin, Y. Yonezawa, K. Katayama, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1727–1729.
- [10] T. Hanaya, K. Ohmori, H. Yamamoto, M. Armour, A. M. Hogg, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1174–1179.
- [11] a) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236–1246; b) H. Sasai, M. Bougauchi, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2717–2720; c) H. Sasai, S. Arai, Y. Tahara, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6656–6657.
- [12] V. J. Blazis, K. J. Koeller, C. D. Spilling, *Tetrahedron* **1994**, *5*, 499–502.
- [13] P. G. Devitt, T. P. Kee, *Tetrahedron* **1995**, *40*, 10987–10996.
- [14] A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweig, P. Gysi, L. La Vecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238–244.
- [15] a) A. Zwierzak, *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2501–2512; für eine alternative Synthese von cyclischen Phosphitiden siehe b) A. Munoz, C. Hubert, J. L. Luche, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6015–6017.
- [16] a) J. G. Noltes, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1965**, *84*, 782–784; b) J. Boersma, J. G. Noltes, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1973**, *92*, 229–236.
- [17] Röntgen-Strukturanalyse von **4b**. Geeignete Kristalle wurden durch Umkristallisation aus Diethylether gewonnen. Die Substanz ($C_{45}H_{40}NO_2P$, $M_r = 737.75$) kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1$, $a = 15.052(2)$, $b = 10.1503(14)$, $c = 27.203(4)$ Å, $\beta = 95.738^\circ$, $V = 4135.2(10)$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{ber}} = 1.185\text{ g cm}^{-3}$, $F(000) = 1552$, $T = 147(2)$ K. Siemens-Smart-Diffraktometer, Mo-K α -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å) mit Graphit-Monochromator. Kristallabmessungen: $0.03 \times 0.08 \times 1.55$ mm, $3.0^\circ \leq 2\theta \leq 54.4^\circ$; von den insgesamt 41782 Reflexen sind 16113 unabhängig und wurden zur Strukturverfeinerung von 994 Parametern verwendet. Empirische Absorptionskorrektur (SADABS). Die Lösung der Struktur erfolgte mit Direkten Methoden (SHELXS), die Wasserstoffatome wurden auf idealisierten Positionen berechnet und nach dem Reitermodell verfeinert. Fehlgeordnetes Lösungsmittel wurde mit fünf isotropen C- und O-Atomen beschrieben. Die Struktur wurde nach dem Volle-Matrix-kleinste-Quadrat Verfahren gegen F^2 verfeinert (SHELX-96). Die *R*-Werte sind $R1 = 0.0618$ ($I > 2\sigma(I)$) und $wR2 = 0.1036$; min./max. Restelektronendichte: $-0.26/+0.41$ e Å $^{-3}$, Flack-Parameter 0.07(9). Die kris-

tallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-147316“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)..

- [18] T. Morita, Y. Okamoto, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *28*, 2523–2526.

Konische Durchdringungen in Charge-Transfer-induzierten Photoreaktionen**

Adalgisa Sinicropi, Uwe Pischel, Riccardo Basosi, Werner M. Nau* und Massimo Olivucci*

Eine detaillierte Kenntnis der molekularen Mechanismen, die die chemisch unproduktive und deshalb unerwünschte Löschung von angeregten Zuständen durch Additive steuern, ist für die rationale Entwicklung von effizienten photochemischen Reaktionen, künstlichen Photosynthesystemen und photonischen Funktionseinheiten unentbehrlich. Wir wenden gegenwärtig quantenchemische Methoden auf hohem Niveau an, um ein umfassendes Bild der Löschung von n,π^* -angeregten Zuständen von Verbindungen wie Ketonen und Azoalkanen zu erhalten. Es konnte gezeigt werden, dass die Löschung mit Wasserstoffdonoren durch eine konische Durchdringung (conical intersection, CI) induziert wird, die auf halbem Weg entlang der Reaktionskoordinate einer Wasserstoffübertragung liegt (Abbildung 1a).^[1, 2] Im Folgenden beschreiben wir einen neuen Mechanismus der Löschung durch Elektronendonoren, welcher auf ähnliche Art und Weise über eine konische Durchdringung verläuft, die auf halbem Weg entlang der Reaktionskoordinate für einen Ladungstransfer (Charge Transfer, CT) lokalisiert ist (Abbildung 1b). Während bekannt ist, dass Löscher eine strahlungslose Desaktivierung durch reversible chemische Reaktionen wie Wasserstoff-, Protonen- und Elektronentransfer induzieren können, sind die beschriebenen Löschmechanismen neuartig, da sie nur einen partiellen anstelle eines vollständigen Wasserstoff- oder Elektronentransfers erfordern. Dieses Ergebnis untermauert das Konzept, dass gewöhnliche Löschmechanismen angeregter Zustände durch

[*] Prof. Dr. W. M. Nau, Dipl.-Chem. U. Pischel
Departement Chemie der Universität
Klingelbergstraße 80, 4056 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-267-3855
E-mail: Werner.Nau@unibas.ch

Prof. Dr. M. Olivucci, A. Sinicropi, Prof. Dr. R. Basosi
Dipartimento di Chimica
Università degli Studi di Siena
via Aldo Moro, 53100 Siena (Italien)
Fax: (+39) 0577-234278
E-mail: olivucci@unisi.it

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds (Projekte 52489.98, 54108.98 und 58000.99), vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Universität Siena (Progetto di Ateneo A.A. 99/00) und von der NATO (CRG 950748) unterstützt.