Universität Rostock Traditio et Innovatio

Catalysis LIKAT Leibniz-Institut für Katalyse e.V.

Entwicklung von neuen Methoden in der Phosphorredoxkatalyse

Dissertation

in kumulativer Form

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Lars Longwitz

Geboren am 23.04.1994 in Lübeck

Rostock, den 10.12.2019

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002695

Gutachter:

1. PD Dr. Thomas Werner
   Leibniz-Institut für Katalyse, Universität Rostock
2. Prof. Christian Müller
   Freie Universität Berlin
3. Prof. Bernd Plietker
   Universität Stuttgart

Tag der Einreichung: 10.12.2019

Tag der Verteidigung: 19.05.2020

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Juni 2017 bis Dezember 2019 am Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock unter der Betreuung von PD Dr. Thomas Werner.

Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dazu habe ich keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet. Die aus den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen sind als solche kenntlich gemacht.

Lars Longwitz

Rostock, den 10.12.2019

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. Thomas Werner für das in mich gesetzte Vertrauen, die mir eingeräumte wissenschaftliche Freiheit und für die mir eröffneten Möglichkeiten recht herzlich bedanken. Außerdem möchte ich mich bei ihm für die zahlreichen Gespräche über Chemie, Wissenschaft und Forschung und seinen Rat darüber bedanken.

Herrn Prof. Dr. Johannes de Vries danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und der damit verbundenen Möglichkeit, meine Promotion am Leibniz-Institut für Katalyse anzufertigen.

Ich danke in besonderem Maße meinen ehemaligen und jetzigen KollegInnen Dr. Johannes Steinbauer, Dr. Marie-Luis Schirmer, Dr. Hendrik Büttner, Dr. Wu Li, Dr. Aiga Grandane, Ulrike Döring, Anna Perechodjuk, Mingming Wang, Karl Iffländer, Anna Frey, Matt Margeson, Alexander Linke, Henrik Müller, Christoph Wulf, Yuya Hu, Vivian Stefanow und Xin Liu für eine tolle Zeit im Labor und Büro.

Ebenso möchte ich mich bei allen KooperationspartnerInnen, bei der analytischen Abteilung, allen Mitarbeitern des LIKATs und insbesondere bei Dr. Marcus Frank, Dr. Jan Epping, Dr. Catrin Roolf, Dr. Stefan Jopp, Dr. Wolfgang Baumann, Dr. Anke Spannenberg, Susann Buchholz, Prof. Axel Schulz, Prof. Matthias Beller, Dr. Dirk Hollmann, Dr. Christian Hering-Junghans, Dr. Jola Pospech und Dr. Christoph Kubis für die wissenschaftliche Unterstützung recht herzlich bedanken.

Ein besonders großer Dank gebührt meinen Freunden und meiner Familie für ihre Unterstützung. Bei allen Mitstreitern und ehemaligen Kommilitonen möchte ich mich für ein schönes Studium und eine spannende Promotionszeit bedanken. In besonderem Maße danke ich Patrick Hasche, Richy Hauptmann, Firas El-Hage, Moritz Scharnhölz und Brian Spiegelberg. Ich möchte mich bei Richy Hauptmann für die zahlreichen wissenschaftlichen und unwissenschaftlichen Diskussionen bedanken. Den Mitgliedern der FCGG (PD, Max, Chris, Dominic, Marco, Mike, Kevin, Sascha, Jonas, Tina) möchte ich ebenfalls ein Dankeschön ausrichten, insbesondere Henrik Schmidt für seine Hilfe in allen Lebenslagen. Zudem möchte ich mich bei einigen Personen bedanken, die mich besonders inspiriert haben: Moritz Scharnhölz, Patrick Hasche, Henrik Schmidt und Chris Fischer.

Bei meiner Familie möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mich immer bedingungslos unterstützt haben. Es ist einfach für mich, meine Ziele zu verfolgen, wenn ihr mir Rückendeckung und Rat gebt.

Kurzfassung

Die Transformation von stöchiometrischen in katalytische Methoden kann sowohl die Nachhaltigkeit als auch die Effizienz eines Prozesses steigern und stellt damit eine zentrale Herausforderung der Katalyse dar. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Überführung von Phosphan vermittelten Reaktionen in katalytische Prozesse basierend auf Phosphorredoxkatalyse. Im besonderen Fokus stand neben der Entwicklung von effizienteren Katalysatoren der Einsatz von nachhaltigeren Reagenzien und erneuerbaren Lösungsmitteln. Das Repertoire der katalytischen Varianten basierend auf dem P(III)/P(V) Redoxpaars wurde auf die Appel-Reaktion durch den Einsatz eines nukleophilen Alkylphosphans als Katalysator erweitert. Ebenso wurde unter Verwendung eines Phosphetan basierten Katalysators eine Additiv freie katalytische Wittig-Reaktion bei Raumtemperatur realisiert. Das Konzept der Phosphorredoxkatalyse wurde außerdem in einer intramolekularen Variante der Basen freien katalytischen Wittig-Reaktion angewendet. Hierdurch wurde ein effizienter Zugang zu biologisch relevanten Benzoxepinonderivaten geschaffen. Ebenfalls konnte eine neue Methode zur organokatalytischen Reduktion von aktivierten Alkenen unter der Verwendung von Phosphetanoxiden als Katalysatoren und Wasser als Wasserstoffquelle entwickelt werden.

Abstract

The transformation of stoichiometric to catalytic methodologies increase both the sustainability and efficiency of a process and can be regarded as a major challenge in organic synthesis. The present thesis deals with the transformation of phosphane mediated reactions in catalytic processes, which employ phosphorus redox catalysis. A special emphasis was placed on the development of more efficient catalysts as well as the use of sustainable reagents and renewable solvents. The repertoire of catalytic variants of phosphane mediated reactions was extended to the Appel reaction by employment of a strongly nucleophilic alkylphosphane as the catalyst. Furthermore, a phosphetane based catalyst was used in the catalytic Wittig reaction and allowed for the efficient synthesis of various alkenes at room temperature. The concept of phosphorus redox cycling was used in an intramolecular variant of the base-free catalytic Wittig reaction to synthesize biologically relevant benzoxepinones more efficiently compared to previous pathways. Furthermore, a new method for the organocatalytic reduction of activated alkenes using a phosphetane based catalysts and water as the hydrogen source was developed.

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetat
Alk	Alkyl
Bn	Benzyl
Boc	*tert*-Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
CPME	Zyklopentylmethylether
Diglyme	Diglycoldimethylether
DPDS	Diphenydisiloxan
ee	Enantiomerenüberschuss
EO	Ethylenoxid
EPPA	Ethyl-2-(triphenyl-phosphoranylidene)acetat
Et	Ethyl
equiv	Äquivalent
EWG	Elektronenziehende Gruppe
FID	Flammen-ionisationsdetektor
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
Hex	Hexyl
HFIP	Hexafluorisopropanol
Hünig-Base	Diisopropylethylamin
*i*Pr	*iso*-Propyl
kg	Kilogramm
LCA	Lebenszyklusanalyse
Me	Methyl
MeTHF	2-Methyl-tetrahydrofuran
MJ	Megajoule
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernspin-resonanzspektroskopie
Nu	Nukleophil
Oct	Octyl
OTf	Triflat-Gruppe
p	Druck
PEG	Polyethylenglykol
Ph	Phenyl
PMHS	Polymethylhydrosiloxan
ppm	parts per million
PS	Polystyrol
R	Rest
S_N	Nukleophile Substitution
t	Zeit
T	Temperatur
*t*Bu	*tert*-Butyl
THF	Tetrahydrofuran

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Phosphorreagenzien in der organischen Synthese 1

1.2 Von Phosphorreagenzien zu Phosphorkatalysatoren 5

1.2.1 Strategien zur Abtrennung von Phosphanoxiden 5

1.2.2 Katalytische Varianten der Wittig-Reaktion 6

1.2.3 Katalytische Varianten der Basen freien Wittig-Reaktion 10

1.2.4 Katalytische Appel- und Mitsunobu-Reaktionen 12

1.2.5 Katalytische Staudinger- und Cadogan-Reaktionen 14

1.3 Katalysatorsysteme in der Phosphorredoxkatalyse 16

2 Motivation und Zielstellung 21

3 Diskussion und Resultate 22

3.1 Ein redoxkatalytisches System zur Chlorierung von Alkoholen mittels katalytischer Appel-Reaktion 22

3.2 Phosphetanoxide als Katalysatoren in der katalytischen Wittig-Reaktion bei Raumtemperatur 26

3.3 Intramolekulare katalytische Basen freie Wittig-Reaktion zur Synthese von Benzoxepinonen 30

3.4 Reduktion von aktivierten Alkenen mittels Phosphorredoxkatalyse unter Einsatz von Wasser als Wasserstoffquelle 32

4 Zusammenfassung 37

5 Literaturverzeichnis 39

6 Anhang 44

6.1 Organocatalytic Chlorination of Alcohols by P(III)/P(V) Redox Cycling i

6.2 Phosphetane Oxides as Redox Cycling Catalysts in the Catalytic Wittig Reaction at Room Temperature ii

6.3 Intramolecular Base-Free Catalytic Wittig Reaction: Synthesis of Benzoxepinones iii

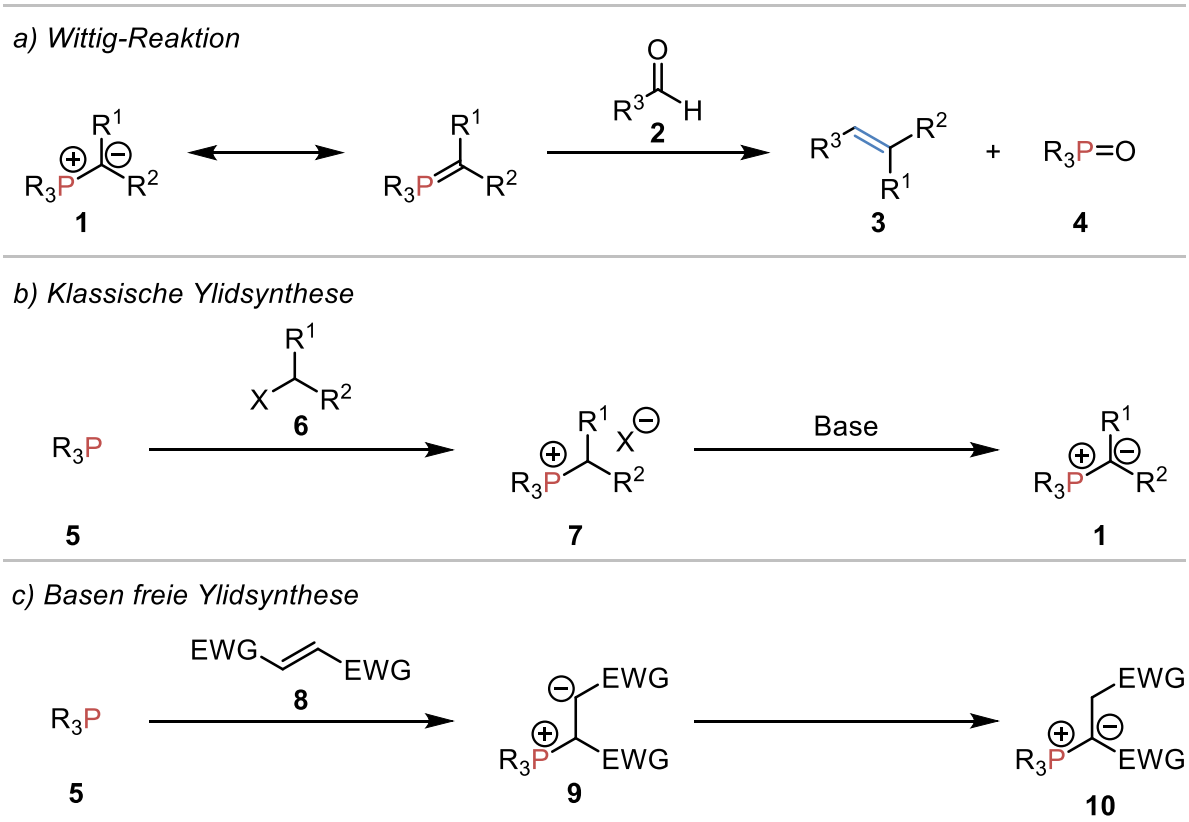
6.4 Reduction of activated alkenes by P(III)/P(V) redox cycling catalysis iv

6.5 Recent advances in catalytic Wittig-type reactions based on P(III)/P(V) redox cycling v

1 Einleitung

1.1 Phosphorreagenzien in der organischen Synthese

Tertiäre Phosphane sind essentielle Reagenzien in der organischen Synthese und viele Phosphan vermittelte Methoden haben sich als Namensreaktionen etabliert.[1, 2] Das prominenteste Beispiel ist vermutlich die Wittig-Reaktion.[3] Diese wurde 1953 von Wittig und Geissler entdeckt und stellt eine der wichtigsten Olefinierungreaktionen dar. In der Wittig-Reaktion wird eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung durch die Reaktion eines Phosphorylids **1** – häufig auch als Ylid bezeichnet – mit einem geeignetem Elektrophil, meist einem Aldehyd **2**, gebildet (Schema 1, a). Das Phosphorylid **1** kann in zwei mesomeren Grenzstrukturen abgebildet werden, wobei die Bindung zwischen Phosphor und Kohlenstoff entweder als Doppelbindung dargestellt wird oder eine Ladungstrennung vorliegt. In der Wittig-Reaktion reagiert das Ylid **1** mit einem Aldehyd **2**, wobei neben dem Olefin **3** auch ein Phosphanoxid **4** als Abfallprodukt entsteht.[4] Die Synthese von Phosphoryliden erfolgt durch die Umsetzung eines Phosphans **5** mit einem Alkylhalogenid **6**. Anschließend wird das entstehende Phosphoniumsalz **7** mit einer Base deprotoniert und es entsteht das Ylid **1** (Schema 1, b).

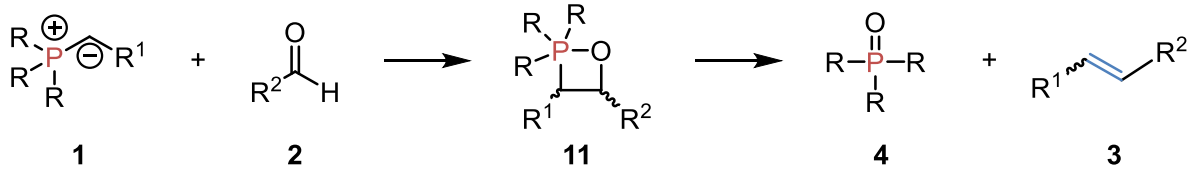


Schema 1. Umsetzung eines Ylids mit einem Aldehyd **2** in der Wittig-Reaktion. Klassische Synthese eines Ylids **1** durch Deprotonierung eines Phosphoniumsalzes **7**. Basen freie Bildung eines Ylids **1** über eine Michael-Addition.

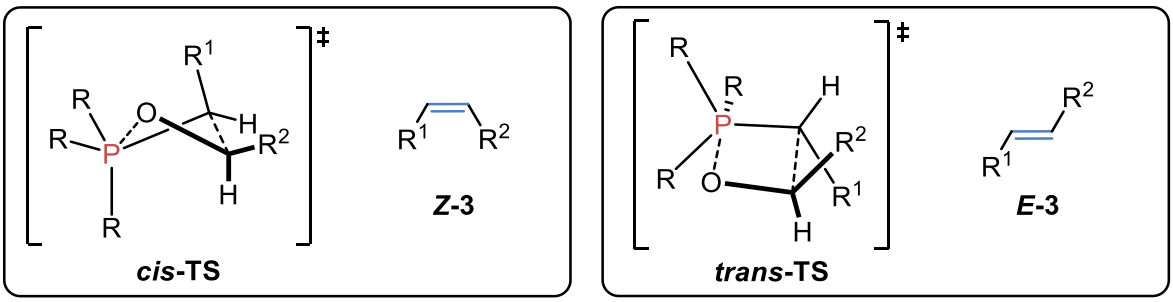
Für die Entwicklung dieser Reaktion wurde Georg Wittig im Jahre 1979 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Die Wittig-Reaktion zeigt aufgrund ihrer hohen Effizienz und funktionalen Gruppentoleranz Anwendung in zahlreichen Totalsynthesen und Prozessen;[5] beispielsweise erfolgt die Synthese von Vitamin A über eine Wittig-Reaktion.[6] Eine besondere Variante der Wittig-Reaktion stellt die Basen freie Wittig-Reaktion dar, in der das Ylid ohne den Einsatz stöchiometrischer Mengen einer Base gebildet wird (Schema 1, c).[7, 8] Dies geschieht durch die Reaktion eines Trialkylphosphans mit einem Michael-Akzeptor **8** unter Bildung des entsprechenden Ylids **10**. Das Ylid **10** reagiert in gleicher Weise wie traditionell synthetisierte Ylide mit Elektrophilen.

Der Mechanismus der Wittig-Reaktion wurde über die Jahre intensiv untersucht und die Ergebnisse wurden in einer Reihe von Übersichtsartikeln zusammengefasst.[4, 9] Für Lithiumsalz freie Systeme wurde ein allgemein anerkannter Mechanismus von Vedejs und Mitarbeitern vorgestellt (Scheme 2).[10, 11] Nach initialer Annäherung von Ylid und Aldehyd kommt es zu einer [2+2]-Zykloaddition, welche über zwei unterschiedlichen Übergangszuständen ablaufen kann. Das Produkt der Zykloaddition ist ein Oxaphosphetan **11**, indem die Substituenten entweder in *cis* oder *trans* Konfiguration zueinanderstehen können. Die vorliegende Konfiguration schreibt die Struktur des Produkts der Wittig-Reaktion vor. Die Zersetzung des *cis*-Oxaphosphetan führt zur Bildung des jeweiligen *Z*-Alkens und das *trans*-Oxaphosphetan führt zum *E*-Alken. Bei diesem Schritt wird das Phosphanoxid als Nebenprodukt gebildet. Das Verhältnis der Isomere wird maßgelblich durch die elektronischen Eigenschaften des Ylids beeinflusst. Während nicht stabilisierte Ylide in den meisten Fällen zu *Z*-Alkenen reagieren, verläuft die Reaktion mit stabilisierten Yliden über das *trans*-Oxaphosphetan und *E*-Alkene entstehen.

Mechanismus der Wittig-Reaktion nach Vedejs



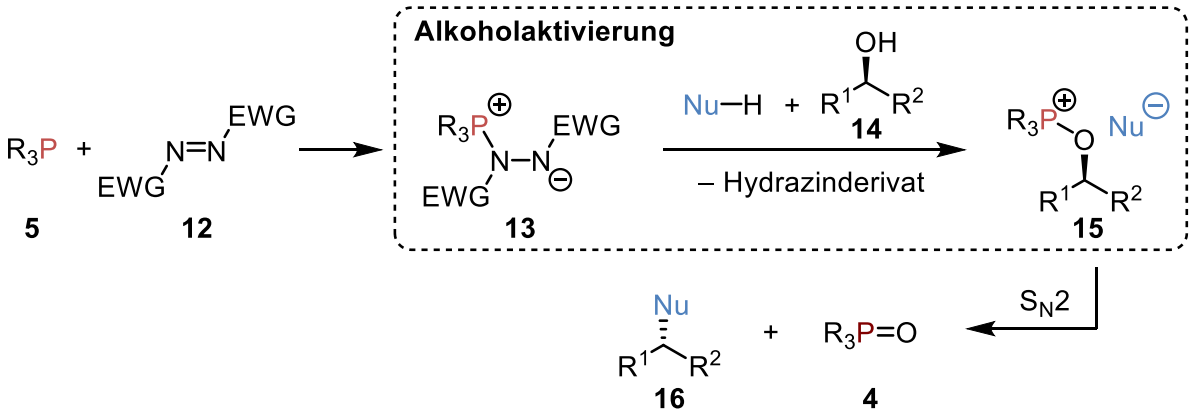
Mögliche Übergangszustände in der [2+2]-Zykloaddition und Endprodukte der Wittig-Reaktion



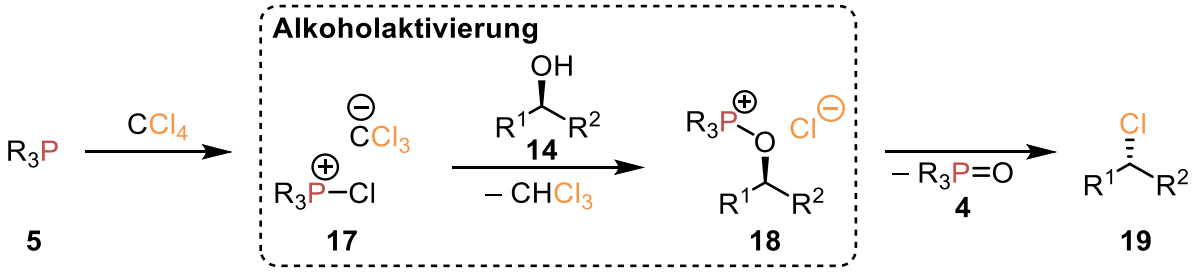
Schema 2. Mechanismus der Wittig-Reaktion nach Vedejs und Mitarbeitern.[11]

Für die meisten Ylide ist die Energiebarriere zur Bildung des *cis*-Oxaphosphetans deutlich geringer, jedoch ist die Bildung des *E*-Alkens thermodynamisch günstiger. Aus diesem Grund unterliegt die Synthese von *Z*-Alkenen in der Wittig-Reaktion in den meisten Fällen einer kinetischen Kontrolle. Die Synthese von *E*-Alkenen erfolgt jedoch nicht notwendig unter thermodynamischer Kontrolle, da die meisten [2+2]-Zykloadditionen in Wittig-Reaktionen irreversibel sind.[10] Grundsätzlich ist es bei der Entwicklung neuer Methoden besonders wünschenswert, eine hohe Stereoselektivität zu erreichen, da Mischungen von *E*- und *Z*-Isomeren aufwendig getrennt werden müssen.

Charakteristisch für die Wittig- und ihr verwandter Reaktionen ist die Entstehung stöchiometrischer Mengen Phosphanoxids **4**. Die Ausbildung der starken Phosphor-Sauerstoff-Doppelbindung stellt die thermodynamische Triebkraft dieser Reaktionen dar.[12] Diese Triebkraft wird sich auch in der Mitsunobu-Reaktion zunutze gemacht, um sekundäre Alkohole **14** mit verschiedenen Nukleophilen umzusetzen.[13, 14] Die Hydroxyl-Gruppe des Alkohols stellt eine schlechte Abgangsgruppe dar und eine direkte nukleophile Substitution ist nicht möglich. Mitsunobu und Mitarbeiter entwickelten eine Methode basierend auf einer dualen Aktivierung mittels eines Phosphans **5** und einer Diazoverbindung **12** (Schema 3).[13] Das entstehende Zwitterion aus Phosphan und Diazoverbindung **13** kann mit dem Alkohol **14** und einem geeigneten Nukleophil – meist einer Carbonsäure – unter Bildung eines Hydrazinderivats und einem Alkoxyphosphoniumsalzes **15** reagieren. Dieses stellt nun eine sehr gute Abgangsgruppe dar und kann mit dem Nukleophil in einer S_N2 Reaktion reagieren, wobei das Produkt **16** und Phosphanoxid **4** gebildet werden. Die Mitsunobu-Reaktion zeichnet sich im besonderen Maße durch ihre Stereoselektivität aus.



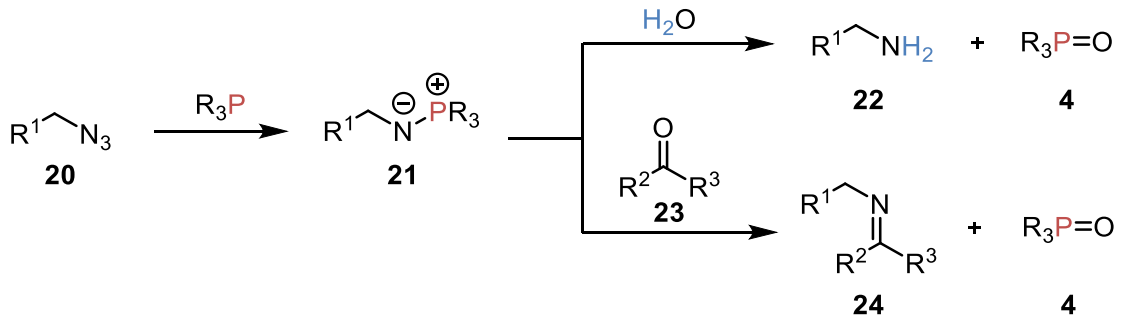
Schema 3. Nukleophile Substitutionsreaktionen an einem aktivierten Alkoholderivat in der Mitsunobu-Reaktion unter Inversion des chiralen Zentrums.



Schema 4. Vereinfachter Mechanismus der Appel-Reaktion.

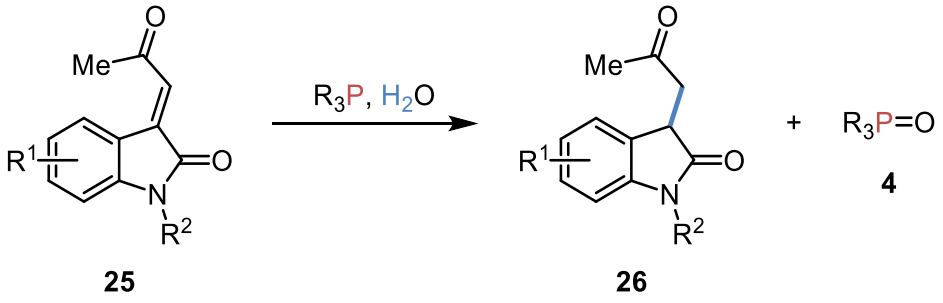
Bei der Umsetzung von enantiomerenreinen Alkoholen werden ebenfalls chirale Produkte erhalten, zum Beispiel erfolgt die Reaktion mit Carbonsäuren zu den jeweiligen Estern unter Inversion des chiralen Zentrums.[15] Eine ähnliche Reaktion ist die direkte Chlorierung von Alkoholen mit einem Phosphan basierten System, welche als Appel-Reaktion bezeichnet wird und klassisch mit Triphenylphosphan (**5aa**) und Tetrachlorkohlenstoff durchgeführt wird.[16] Die Appel-Reaktion findet in besonderem Maße Anwendung in der Synthese von chlorierten Naturstoffen.[17] Der Mechanismus der Reaktion wurde detailliert untersucht und ist in vereinfachter Form in Schema 4 dargestellt. Während Triphenylphosphan (**5aa**) nur langsam mit Tetrachlorkohlenstoff reagiert, setzt bei der Zugabe eines Alkohols rasch die Reaktion ein. Dabei reagiert das Phosphan **5** zunächst mit Tetrachlorkohlenstoff zu einem Chlorophosphoniumsalz **17**. Dies reagiert unter Bildung von Chloroform mit dem Alkohol **14**. Der letzte Schritt der Reaktion verläuft ähnlich zur Mitsunobu-Reaktion durch eine Reaktion des aktivierten Alkohols mit dem nukleophilen Chlorid. Hierbei entsteht das Chloralkan **19** als Produkt und Triphenylphosphanoxid (**4aa**) als Nebenprodukt. Die Appel-Reaktion ist wie die Mitsunobu-Reaktion stereoselektiv und Produkte werden unter Inversion des chiralen Zentrums erhalten.

Während das Phosphan in der Mitsunobu- oder Appel-Reaktion zum Phosphanoxid oxidiert wird, bleiben die Substrate auf ihrer ursprünglichen Oxidationsstufe erhalten. In der Staudinger-Reduktion hingegen wird ein Azid **20** zum jeweiligen Amin **22** durch ein Phosphan **5** reduziert (Schema 5).[18, 19] Die Reaktion verläuft zunächst über die Bildung eines Azaylids **21** welches hydrolytisch zum Amin **22** und Phosphanoxid **4** gespalten wird.[20, 21]



Schema 5. Die Staudinger-Reaktion zur Synthese von Azayliden und deren Reaktivität in der Staudinger-Reduktion und Aza-Wittig-Reaktion.

Alternativ kann das Azaylid **21** wie ein Phosphorylid als Nukleophil mit verschiedenen Carbonylverbindungen **23** umgesetzt werden.[22] Diese Reaktion wird auch als Aza-Wittig-Reaktion bezeichnet und hat sich besonders in der Biochemie als exzellent für die Anwendung als bioorthogonale Reaktion heraus gestellt.[23-25] Die Hydrolyse von Phosphoryliden führt im Gegensatz zur Hydrolyse von Azayliden zu den jeweiligen Alkanen und tritt meist nur als Nebenreaktion zur Olefinierung in der Gegenwart von Wasser auf.[26] Diese Reaktion findet jedoch auch Anwendung in der Reduktion von aktivierten Alkenen (Schema 6).[27] In diesem Fall wird im Kontrast zur klassischen Wittig-Reaktion das jeweilige Ylid nicht durch die Deprotonierung eines Phosphoniumsalzes gebildet, sondern durch eine Michael-Addition des Phosphans an eine elektronenarme Doppel- oder Dreifachbindung, wie zuvor für die Basen freie Wittig-Reaktion beschrieben (Schema 1, c). In diesen Reaktionen sind Trialkylphosphane aufgrund ihrer höheren Nukleophilie deutlich aktiver als Triphenylphosphan (**5aa**).[28] Die Reduktion zeichnet sich durch eine exzellente Chemoselektivität aus, welche beispielsweise bei der Reduktion von Isatin basierten Substraten **25** ausgenutzt wurde.[29]



25 **26**

Schema 6. Reduktion von Isatin basiertem Substraten **25** mittels Phosphanen in der Gegenwart von Wasser.

1.2 Von Phosphorreagenzien zu Phosphorkatalysatoren

1.2.1 Strategien zur Abtrennung von Phosphanoxiden

Die Bildung einer Phosphor-Sauerstoff-Doppelbindung und damit verbunden Entstehung von Phosphanoxiden als Nebenprodukt wird in vielen Reaktionen als thermodynamische Triebkraft genutzt. Jedoch ist die Entstehung von stöchiometrischen Mengen an diesem Nebenprodukt als ungewollter Abfall aus mehreren Gründen problematisch.[12] Die Vermeidung von Abfallprodukten spielt insbesondere in Hinsicht auf die zwölf Prinzipien der „Grünen Chemie“ eine ausschlaggebende Rolle.[30] In industriellen Prozessen wird das Phosphan durch die Reduktion des entstandenen Phosphanoxids nach der Reaktion zurückgewonnen. Dies geschieht durch die Chlorierung mit Phosgen oder Oxalylchlorid und anschließende Reduktion des Chlorophosphoniumchlorides.[31, 32] Während die Rezyklisierung der Phosphankomponente in typischen Labormaßstäben nicht notwendig ist und kein Problem darstellt, ist die Abtrennung vom gewünschten Produkt oft beschwerlich und aufwendig (Abbildung 1).

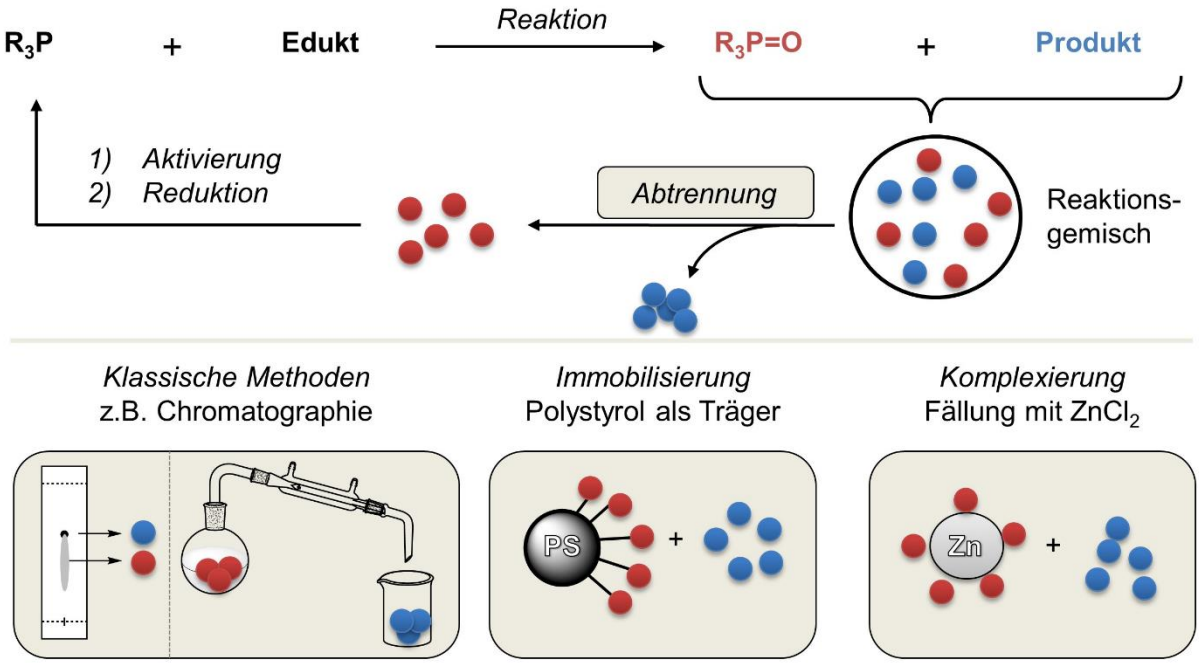
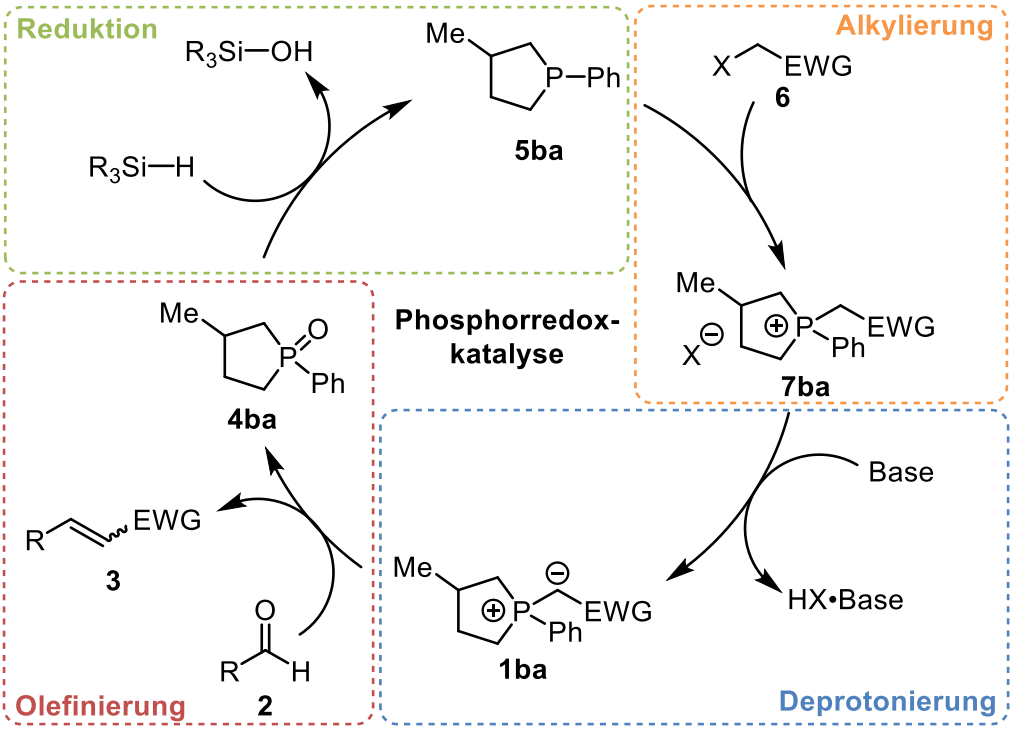


Abbildung 1. Übersicht über die Strategien zur Aufarbeitung von Phosphan vermittelten Reaktionen.

Typische Aufreinigungsmethoden wie die Säulenchromatographie werden durch die Anwesenheit des Phosphanoxids erschwert und Spuren dieses Nebenproduktes sind häufig selbst nach mehrmaliger Aufreinigung noch im Produkt zu finden. Zur Lösung dieses Problems kann das eingesetzte Phosphan auf einem heterogenen Träger immobilisiert werden.[33] Der Großteil der so genannten Chromatographie freien Varianten von Phosphan vermittelten Reaktionen verwendet Polystyrol (PS) als Trägermaterial.[34-37] Zwar kann über eine Immobilisierung die Abtrennung durch simple Filtration durchgeführt und somit deutlich vereinfacht werden, die Reaktivierung des Phosphanoxids erfolgt jedoch meist unter harschen Bedingungen und kann den Träger beschädigen und somit das Rezyklisieren erschweren. Andere Möglichkeiten bieten die Immobilisierung an ein Polyethylenglykol (PEG) oder die Einführung von wasserlöslichen Seitenketten, welche die Abtrennung vom Produkt nach der Reaktion durch eine wässrige Extraktion zulassen.[38, 39] Nur in wenigen Fällen ist die vollständige Rückgewinnung des immobilisierten Phosphans problemlos möglich.[40] Eine alternative Methode bietet die Komplexierung zum Beispiel von Triphenylphosphanoxid (**4aa**) mit Zinksalzen, wodurch der unlösliche Komplex durch Filtration abgetrennt werden kann.[41]

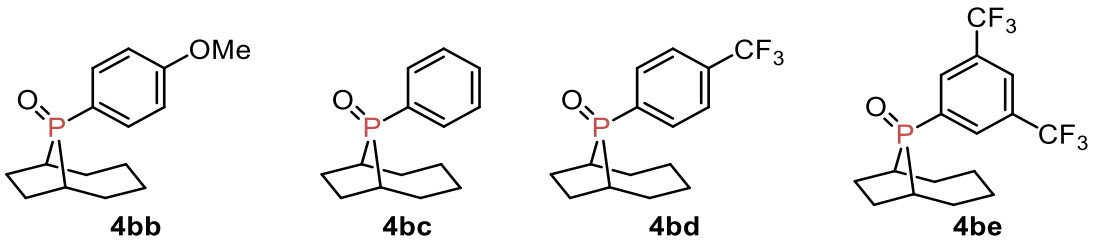
1.2.2 Katalytische Varianten der Wittig-Reaktion

Ein weiterer Ansatz zur Bewältigung der angesprochenen Problematik ist die Verwendung einer katalytischen Variante der jeweiligen Reaktion. Im Falle der Phosphan vermittelten Wittig-Reaktion wurde dies im Jahre 2009 von O'Brien und Mitarbeitern durch den Einsatz eines Phospholan basierten Katalysators realisiert (Schema 7).[42] Die elementaren Teilschritte der Wittig-Reaktion erfolgen nun gleichzeitig in einem Reaktionsgefäß.[43]



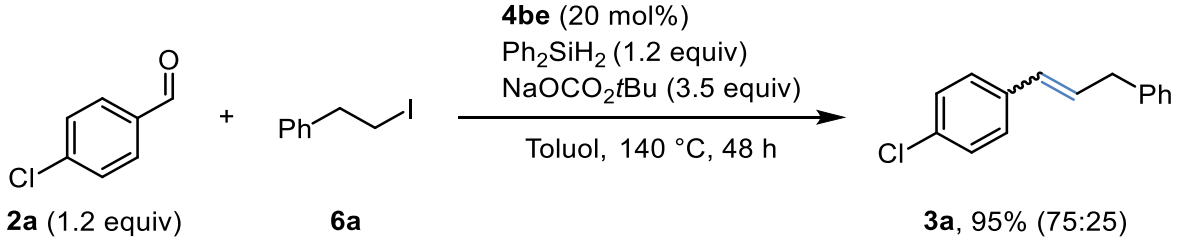
Schema 7. Die erste Phosphan katalysierten Wittig-Reaktion nach O'Brien und Mitarbeitern als neue Strategie zur Vermeidung von Phosphanoxidabfall.[43]

Das in katalytischen Mengen eingesetzte Phosphan **5ba** reagiert in einer nukleophilen Substitution mit einem Akzeptor substituierten Alkylbromid **6** zu einem Phosphoniumsalz **7ba**. Die anschließende Deprotonierung führt zur Bildung eines stabilisierten Ylids **1ba**, welches wie in der klassischen Wittig-Reaktion mit einem Aldehyd **2** zum Alken **3** und Phosphanoxid **4ba** reagiert. Das Phosphanoxid **4ba** wird nun in einem weiteren Schritt in der Gegenwart eines organischen Silans zum Phosphan **5ba** reduziert. Der Schlüssel zum Erfolg der katalytischen Wittig-Reaktion ist die hohe Chemoselektivität der Reduktion durch das eingesetzten Silan.[44] Organosilane sind in der Lage, Phosphanoxide selektiv in der Gegenwart von Aldehyden, Ketonen oder Carbonsäurederivaten zu reduzieren.[45-47] Diese Methode führt dazu, dass nach der Reaktion nur katalytische Mengen an Phosphanoxid in der Reaktionslösung verbleiben. Die Abtrennung der entstehenden Silanole und Siloxane nach der Reaktion von den organischen Reaktionsprodukten ist nach einer wässrigen Aufarbeitung trivial. Nach der Entdeckung der ersten katalysierten Reaktion basierend auf dem Phosphor(III)/Phosphor(V) Redoxpaar, erfolgte sowohl die Weiterentwicklung der katalytischen Wittig-Reaktion als auch die Übertragung dieses Prinzips auf weitere Phosphan vermittelte Reaktionen.[48, 49]



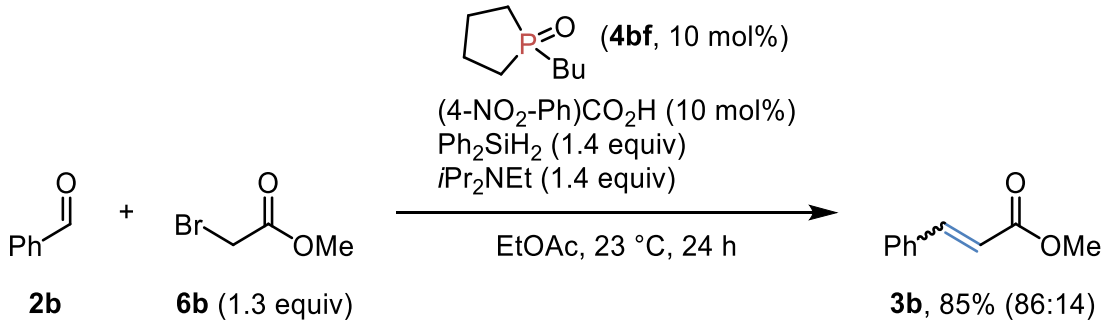
Schema 8. Substitution des Phosphors mit verschiedenen Arylsubstituenten zur Feineinstellung der elektronischen Eigenschaften des Katalysators.[50]

Mit der ersten katalytischen Wittig-Reaktion gelang O'Brien und Mitarbeitern das „proof-of-principle" für die Phosphorredoxkatalyse, jedoch war das vorgestellte System besonders in Hinsicht auf die Verwendung der Alkylhalogenide limitiert. Die Reaktion war auf die Umsetzung stabilisierter Ylide als Intermediate beschränkt, um eine selektive Deprotonierung des jeweiligen Phosphoniumsalzes zu gewährleisten. Um dieses Problem zu lösen, wurde das Katalysatorgerüst modifiziert und an die jeweiligen Substrate angepasst.[50] Die Struktur des Katalysators musste so eingestellt werden, dass die Acidität des jeweiligen Phosphoniumsalzes hoch genug war, um durch die Base deprotoniert zu werden (Schema 8). Dies erfolgt durch die Einführung von elektronenziehenden Trifluormethylgruppen, welche jedoch die Nukleophilie des Phosphans verringern und die Reduktion des Phosphanoxids erschweren. Die Einführung einer Methoxygruppe an der Arylfunktion wie in Phosphanoxid **4bb** führt im Gegensatz zur Erhöhung der Nukleophilie des jeweiligen Phosphans. Die Deprotonierung wird jedoch dadurch erschwert. Durch den Einsatz von höheren Reaktionstemperaturen gelang unter Verwendung des elektronenarmen Phosphanoxids **4be** die Umsetzung von semistabilisierten und nicht stabilisierten Yliden zu den jeweiligen Olefinen in guten Ausbeuten (Schema 9). Diese Ergebnisse zeigten, dass es prinzipiell auch für nicht stabilisierte und semistabilisierte Ylide möglich war, die Wittig-Reaktion unter katalytischen Bedingungen durchzuführen. Insbesondere hinsichtlich der Umsetzung von nicht stabilisierten Yliden ist die vorgestellte Methode jedoch stark limitiert. Zur Beschleunigung der Phosphoniumsalzbildung müssen in den meisten Fällen organische Alkyliodide verwendet werden. Zudem werden die Reaktionen unter Verwendung von hohen Katalysatorbeladungen von 20 mol%, einer hohen Reaktionstemperatur von 140 °C und einer langen Reaktionszeit von 48 h durchgeführt.



Schema 9. Modellreaktion der katalytischen Wittig-Reaktion zur Umsetzung von nicht stabilisierten Yliden. Das erhaltene *E*/*Z*-Verhältnis des Produkts ist in Klammern angegeben.[50]

Die verwendete maskierte Base dient zur Verringerung von Nebenreaktionen, ist jedoch nur limitiert kommerziell erhältlich und musste deshalb synthetisiert werden. In einigen Fällen werden geringe Stereoselektivitäten beobachtet und die Produkte werden in Mischungen aus *E*/*Z*-Isomeren erhalten. Zur Unterdrückung von Nebenreaktionen wie der Reduktion des Aldehyds war es zudem wünschenswert, die katalytische Wittig-Reaktion bei Raumtemperatur durchzuführen. Mit der Verwendung eines Alkyl substituierten Phospholankatalysators **4bf** gelang die katalytische Wittig-Reaktion bei Raumtemperatur allerdings nur durch Einsatz einer Brønstedsäure als Additiv (Schema 10).[51] Die Verwendung von Brønsted- oder Lewissäuren als Katalysatoren für die Reduktion von Phosphanoxiden wurde bereits intensiv untersucht.[45, 46, 52-55] Obwohl die katalytische Wittig-Reaktion unter basischen Bedingungen durchgeführt wird, konnte eine erhöhte Geschwindigkeit der Reduktion des Phosphanoxids **4bf** unter Einsatz von 10 mol% des Additivs festgestellt werden.

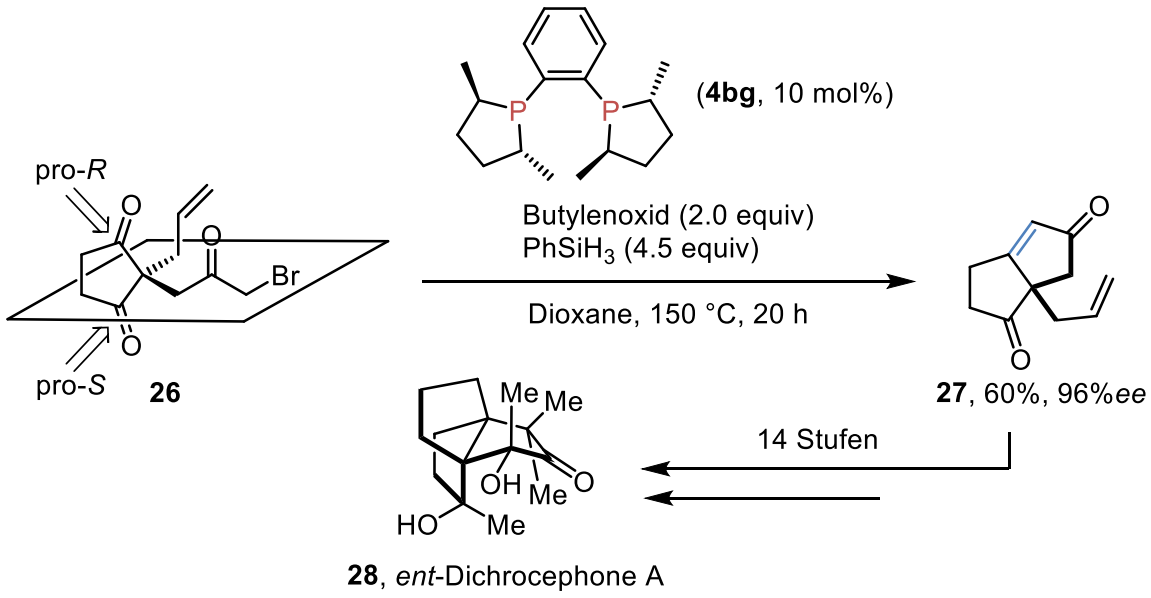


Schema 10. Die katalytische Wittig-Reaktion bei Raumtemperatur ermöglicht durch den Zusatz eines Additivs. Das erhaltene *E*/*Z*-Verhältnis des Produkts ist in Klammern angegeben.[51]

Eine Entwicklung von Werner und Mitarbeitern erfolgte durch den Einsatz eines Benzophospholanderivats.[56] Dieses konnte in einer Zwei-Stufensynthese erhalten werden und zeigte in der Modellreaktion zur Synthese von Zimtsäuremethylester (**3b**) gute Ausbeuten bei Katalysatorbeladungen von 5.0 mol%.[56] Anstelle von Phospholankatalysatoren gelang es Werner und Mitarbeitern auch simple und kommerziell erhältliche Alkylphosphane in der Wittig-Reaktion einzusetzen.[57] Die Reaktion wurde unter Verwendung von Mikrowellenstrahlung erhitzt.[58] Dadurch konnte die Reaktionszeit kurz gehalten und verschiedene Alkene konnten in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden. Eine Besonderheit stellt der Einsatz von Butylenoxid als maskierte Base dar. Der Epoxidring wird durch einen nukleophilen Angriff des gebildeten Phosphoniumsalzes geöffnet und das entstehende Alkoholat deprotoniert das Phosphoniumsalz, wodurch das Ylid gebildet wird. Durch den Einsatz des Epoxids als maskierte Base konnten so Nebenreaktionen unter den harschen Reaktionsbedingungen minimiert werden.

Diese Strategie kam auch bei der Entwicklung einer asymmetrischen Variante der katalytischen Wittig-Reaktion zum Einsatz, bei der ein prochirales Diketon **26** durch eine

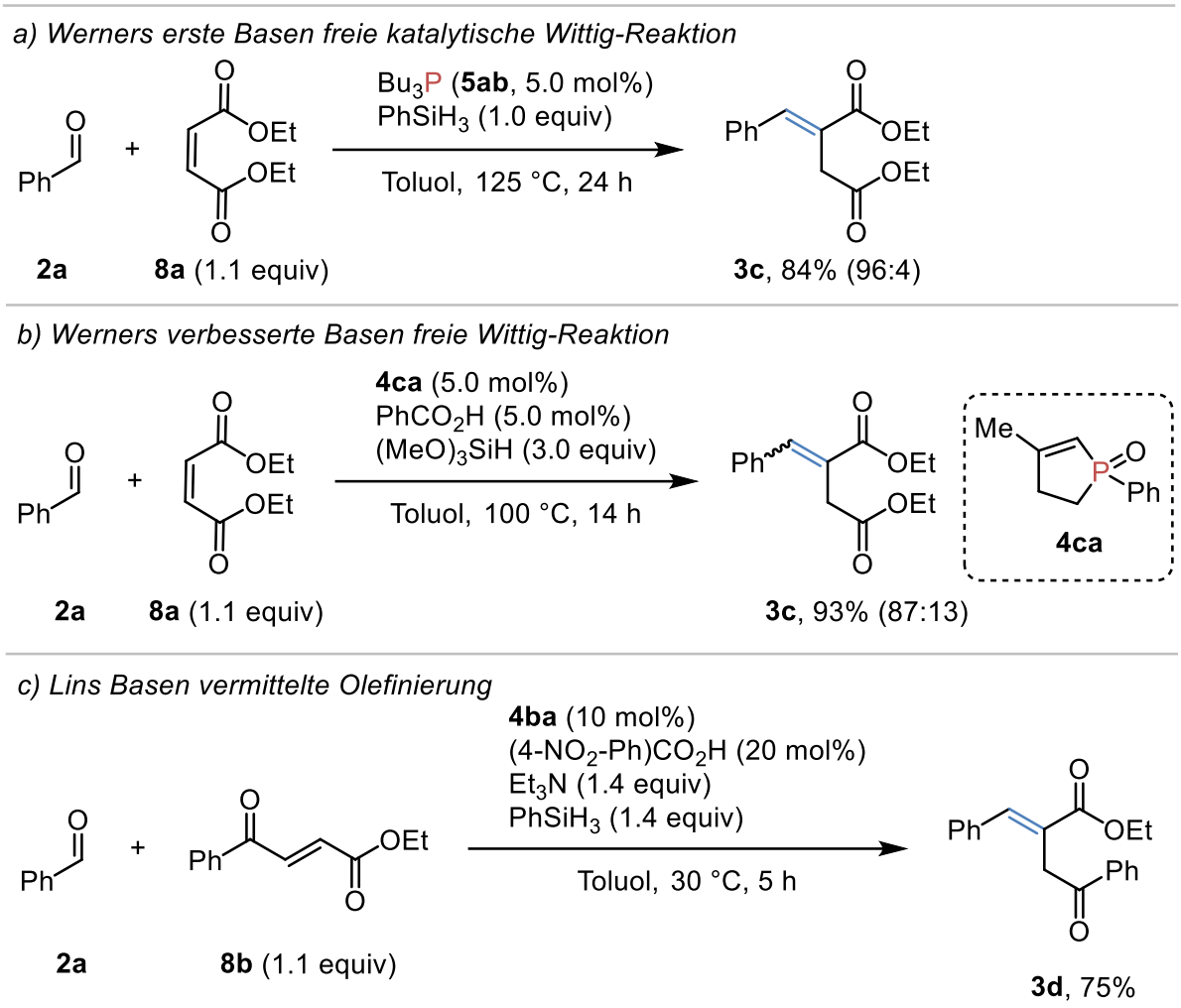
intramolekulare Olefinierung mit einem chiralen Phosphankatalysator umgesetzt wurde.[59] In diesem Fall ist die Verwendung einer katalytischen Variante von besonderem Interesse, da chirale Phosphane meist sehr teuer und synthetisch schwerer zugänglich sind. Werner und Mitarbeitern gelang es, eine katalytische Variante mit einem Bisphosphankatalysator **4bg** zu entwickeln. Das Phosphan reagiert zunächst mit dem Substrat zum jeweiligen Phosphoniumsalz und wird anschließend nach Aktivierung der maskierten Base zum Ylid umgesetzt. Die Wittig-Reaktion erfolgt anschließend intramolekular und je nach reagierender Carbonylgruppe kann das entstehende chirale Zentrum im Alken in (*R*)- oder (*S*)-Konfiguration vorliegen. Das Phosphanoxid wird anschließend durch das Silan reduziert. Die Relevanz dieser Methode zum Aufbau von komplexen Molekülen wurde durch Christmann und Mitarbeiter demonstriert, welche die asymmetrische, katalytische Wittig-Reaktion in der Totalsynthese von Dichrocephone A (**28**) einsetzen konnten (Schema 11).[60] Die Reaktion wurde in einer frühen Stufe der Synthese genutzt, um das chirale quartäre Kohlenstoffzentrum in guter Ausbeute und hoher Enantioselektivität zu bilden.



Schema 11. Anwendung von Werners asymmetrischer, katalytischer Wittig-Reaktion von Christmann und Mitarbeitern in der Synthese von Dichrocephone A (**28**).[51, 60]

1.2.3 Katalytische Varianten der Basen freien Wittig-Reaktion

Neben der Deprotonierung eines Phosphoniumsalzes gibt es zusätzliche Möglichkeiten zur Synthese eines Ylids, welches mit einem Elektrophil in einer Wittig-Reaktion reagieren kann (Kapitel 1.1). Die Basen freie Bildung eines Ylids kann durch die Reaktion eines Phosphans mit einem Akzeptor substituiertem Alken in Form einer Michael-Addition erfolgen. Anschließend wird aus dem Addukt der Michael-Addition ein Ylid gebildet. Eine Überführung in einen katalytischen Prozess wurde im Arbeitskreis Werner untersucht.[61] Es gelang die Entwicklung einer katalytischen Variante mit Tributylphosphan (**5ab**) als Katalysator und Phenylsilan als terminales Reduktionsmittel (Schema 12, a).



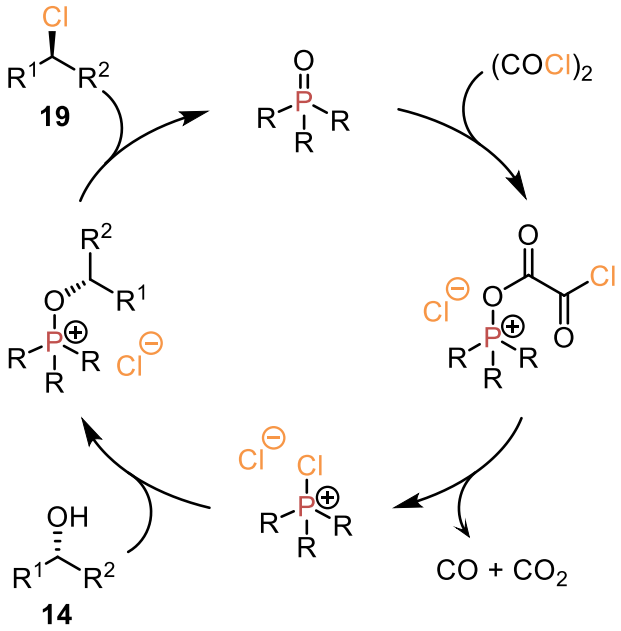
Schema 12. Katalytische Wittig-Reaktionen unter Verwendung von Alkenen **8** als Substraten zur Synthese von funktionalisierten Alkenen **3**. Das erhaltene *E*/*Z*-Verhältnis des Produkts ist in Klammern angegeben.

Diese Methode gibt Zugang zu funktionalisierten Alkenen in guten Ausbeuten mit sehr guten *E*/*Z*-Selektivitäten. Bereits in diesen ersten Arbeiten zeigte sich Benzoesäure als wertvolles Additiv zur Beschleunigung der Phosphanoxidreduktion. Zur Aufklärung des Mechanismus wurde eine 1:1 Mischung des Phosphans mit dem Substrat mittels ^{1}H-NMR Spektroskopie untersucht und eine partielle Umsetzung zum Ylid wurde beobachtet. Eine rapide Isomerisierung des Maleinsäureesters zum Fumarsäureester konnte ebenfalls mittels NMR Spektroskopie nachgewiesen werden und deutet auf eine Reversibilität der Michael-Addition hin. Fünfgliedrige Phosphanzyklen als Katalysatoren wurden sowohl von Lin als auch Werner für die Reaktion evaluiert.[62-64] Lin und Mitarbeiter erzielten gute Ergebnisse bei einer Reaktionstemperatur von 30 °C durch den Einsatz von stöchiometrischen Mengen an Base und 20 mol% einer Brønstedsäure zur Beschleunigung der Phosphanoxidreduktion (Schema 12, c).[62] Ein ähnlicher Phosphankatalysator **4ca** wurde von Werner und Mitarbeitern in einer Basen freien Variante bei Reaktionstemperaturen von 100 °C mit Benzoesäure als Additiv verwendet (Schema 12, b). Die Rolle der Base und der Mechanismus der Ylidbildung in Lins System wurden nicht genauer untersucht. Die Umsetzung von Alkinen in einer

ähnlichen katalytischen Reaktion wurde von Saleh und Voituriez zur Synthese von Pyrollindolen und Pyrrolizin-Derivaten verwendet.[65] In diesem Fall wurde ein Phosphorsäurediester als Additiv zur Erleichterung der Phosphanoxidreduktion verwendet.

1.2.4 Katalytische Appel- und Mitsunobu-Reaktionen

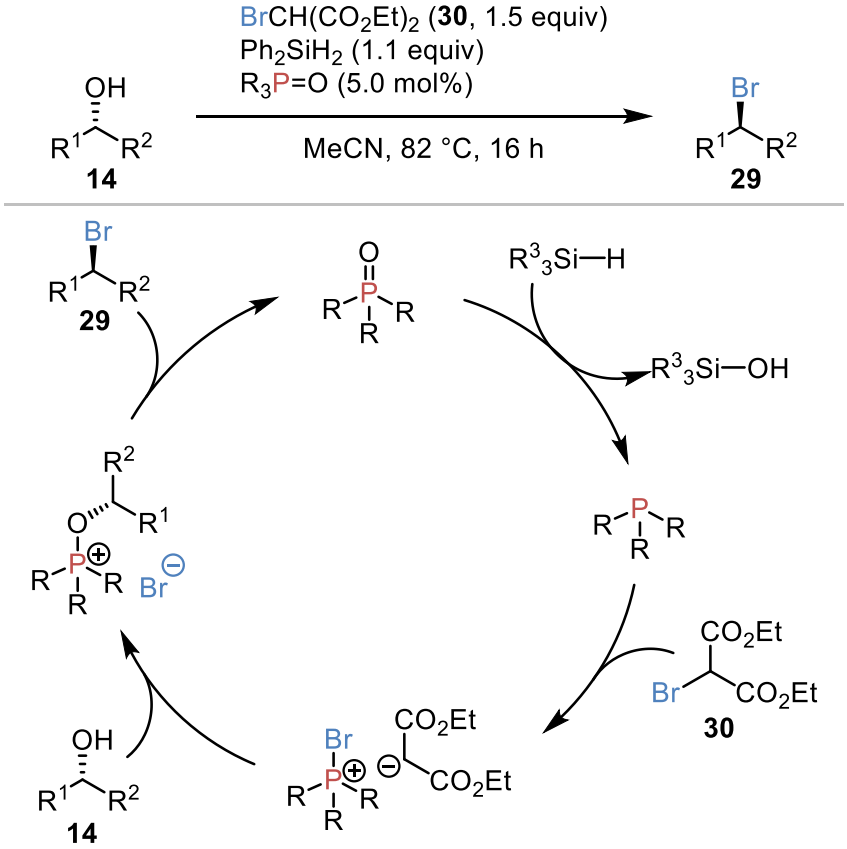
Neben der Regenerierung des aktiven Phosphans durch die in situ Reduktion des Oxides wurde eine weitere Strategie der Phosphorkatalyse von Denton und Mitarbeitern entwickelt.[66] Durch die Zugabe von Oxalylchlorid konnte eine direkte Aktivierung des Phosphanoxids unter Beibehaltung der Oxidationsstufe 5 des Phosphors realisiert werden. Diese fand bei der Appel-Reaktion erste Anwendung und eine Chlorierung von Alkoholen und anderer Substrate konnte unter Verwendung katalytischer Mengen an Phosphanoxid durchgeführt werden (Schema 13).[67-70]



Schema 13. Vereinfachter Mechanismus von Dentons katalytischer, redoxneutraler Chlorierung unter Verwendung von Oxalylchlorid als Chlorierungsreagenz.[66, 68]

Die Aktivierung der Phosphor-Sauerstoff-Doppelbindung erfolgt durch die Bildung eines aktivierten Esters, der unter den Reaktionsbedingungen unter Abspaltung von Kohlenstoffdioxid und Kohlenstoffmonoxid zum Chlorophosphoniumchlorid zerfällt. Die übrigen Reaktionsschritte sind identisch zur klassischen Appel-Reaktion. Ein Nachteil dieser Methode sind jedoch die aciden Reaktionsbedingungen durch die Entstehung von Chlorwasserstoff, sowie die Freisetzung stöchiometrischer Mengen des giftigen Kohlenmonoxids. Angelehnt an die Redoxkatalyse von O'Brien wurden ebenfalls Untersuchungen zur redoxkatalytischen Appel-Reaktion von van Delft und Mitarbeitern durchgeführt.[71, 72] In der Anwesenheit von Brommalonsäurediethylester (**30**) als Bromierungsreagenz konnten verschiedene Alkohole **13** unter Verwendung eines

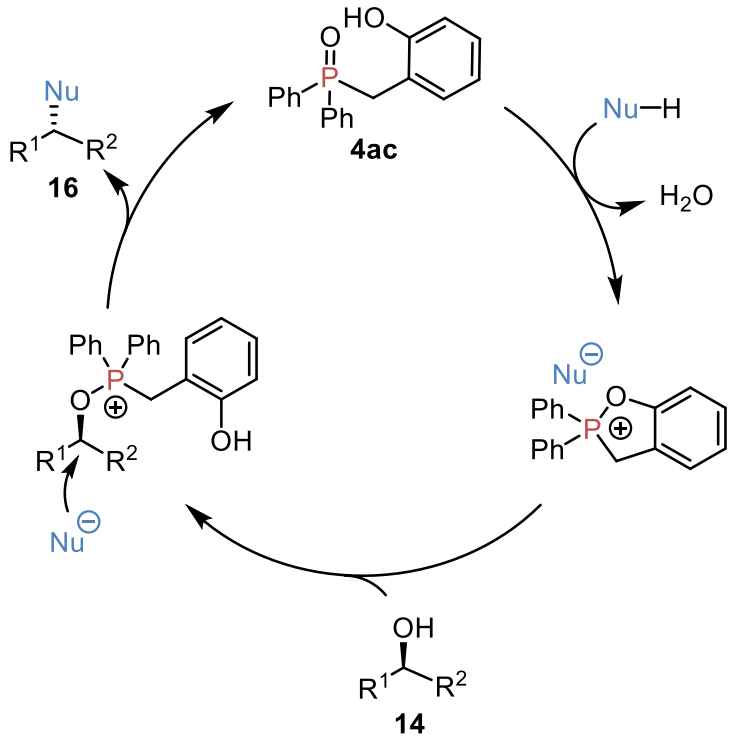
Phosphankatalysators zu den Bromalkanen **26** umgesetzt werden (Schema 14). Während die Bromierung unter katalytischen Bedingungen erfolgreich war, traten bei der Übertragung der Methode auf Chlorierungsreagenzien Probleme auf. Es kam zu Nebenreaktionen der Chlorierungsreagenzien mit dem Silan, was zu geringen Ausbeuten führte. Zu diesem Zeitpunkt war die organokatalytische Chlorierung von Alkoholen unter Appel-Bedingungen in guten Ausbeuten demnach nicht möglich.



Schema 14. Mechanismus der Bromierung von Alkoholen **14** unter redoxkatalytischen Bedingungen.[71, 72]

Die Inkompatibilität von Silanen mit Reagenzien, die klassisch in Phosphan vermittelten Reaktionen eingesetzt werden, erschwert die einfache Überführung in katalytische Varianten. Im Falle der katalytischen Mitsunobu-Reaktion wurden Untersuchungen zur Entwicklung eines Systems katalytisch in Azo-Reagenz oder Phosphan durchgeführt.[73-75] Bei der Entwicklung des vollständig katalytischen Systems kam es jedoch zu Problemen, da die gleichzeitige katalytische Oxidation des entstehenden Hydrazins und die Reduktion des Phosphanoxids mittels Silanen nicht realisiert werden konnten. Denton und Mitarbeiter lösten diese Problematik vor Kurzem durch die Entwicklung eines neuen Phosphanoxidkatalysators **4ac**, welcher ohne eine Reduktion mit Pronukleophilen reagiert und so eine redoxneutrale Mitsunobu-Reaktion ermöglicht (Schema 15).[76, 77] Der Katalysator reagiert zunächst mit dem Pronukleophil unter Abspaltung von Wasser zu einem zyklischem Oxaphospholaniumsalz. Die Phenolgruppe am Substituenten des Katalysators **4ac**

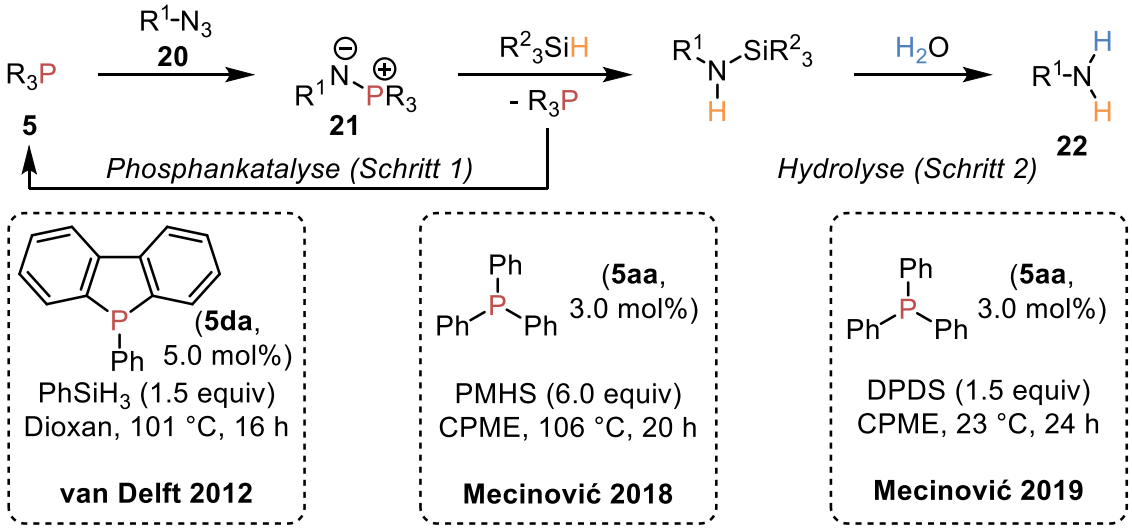
ist damit maßgeblich für die katalytische Aktivität verantwortlich. Durch Reaktion mit dem Alkohol wird der Ring wieder geöffnet und es entsteht wie in der klassischen Mitsunobu-Reaktion ein aktiviertes Alkoholderivat, welches in einer nukleophilen Substitution zum Produkt **16** und Phosphanoxid **4ac** reagiert. Wie in einer idealen nukleophilen Substitution am Alkohol ist das einzige Nebenprodukt der Reaktion Wasser.



Schema 15. Redoxneutrale katalytische Mitsunobu-Reaktion von Denton und Mitarbeitern.[76, 77]

1.2.5 Katalytische Staudinger- und Cadogan-Reaktionen

Wie bereits aufgezeigt, können einige Phosphan vermittelte Reaktionen als direkte Reduktion eines Substrates beschrieben werden. Eine der prominentesten Reaktionen ist die Staudinger-Reduktion von Aziden, in der neben dem Phosphanoxid das jeweilige Amin entsteht. Eine katalytische Variante wurde zunächst von van Delfts Gruppe vorgestellt und später von Mecinović und Mitarbeitern weiterentwickelt (Schema 16).[78-80] Da Wasser in der Staudinger-Reduktion als Reagenz verwendet wird und organische Silane schnell unter basischen Bedingungen mit Wasser reagieren, konnte die Synthese des Amins nicht in einem Schritt erfolgen. Das Azid **20** reagiert mit dem freien Phosphan **5** unter Abspaltung von Stickstoff zu einem Azaylid **21**. Dies wird nun reduktiv zum jeweiligen Silanamin und Phosphan gespalten. In Kontrast zu anderen Reaktionen entsteht das Phosphanoxid während der Reaktion nicht und tritt somit auch nicht im Katalysezyklus auf. Das Silylamin kann anschließend hydrolysiert werden, um das Amin **22** als Produkt zu generieren.

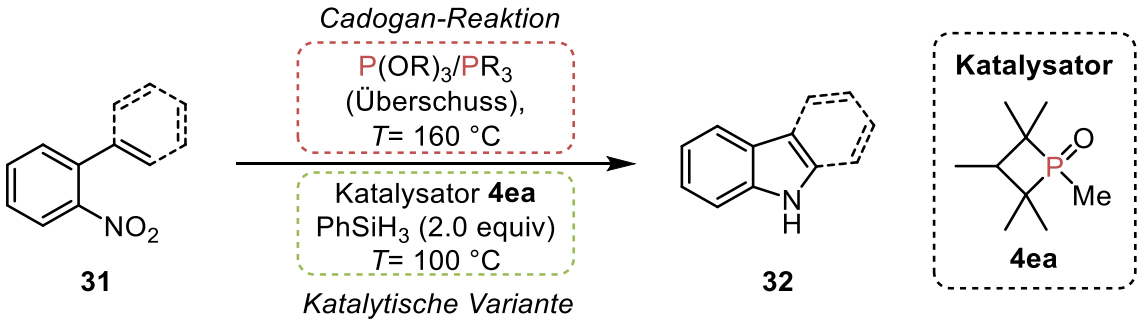


Schema 16. Ablauf und eingesetzte Katalysatorsysteme für die katalytische Staudinger-Reduktion.

Nach diesen ersten Ergebnissen von van Delft und Mitarbeitern konnten Mecinović und Mitarbeiter die Reaktion in Bezug auf den Katalysator, das Silan, Lösungsmittel und die Reaktionsbedingungen verbessern. Zunächst gelang die Verwendung von PMHS als terminales Reduktionsmittel und Zyklopentylmethylether als erneuerbares Lösungsmittel[81, 82] mit Triphenylphosphan (**5aa**) als Katalysator. Das System zeigte gute Toleranz für andere reduzierbare funktionelle Gruppen und eine Vielzahl an primären Aziden konnte zum jeweiligen Amin reduziert werden. Die Reduktion des gebildeten Azaylids erfolgt deutlich einfacher als die Reduktion von Triphenylphosphanoxid, was die Verwendung von PMHS ermöglicht. Ebenfalls konnte eine Reaktion bei Raumtemperatur durch den Einsatz von Diphenyldisiloxan (DPDS) ermöglich werden. DPDS wurde unter anderem von Aldrich und Mitarbeitern in der Reduktion von Phosphanoxiden eingesetzt.[54, 83] Die Synthese erfolgt durch die selektive Chlorierung und Hydrolyse von Phenylsilan. Durch den elektrophileren Charakter des Siloxans im Vergleich zum Silan gelang eine effiziente Reduktion von tertiären, nicht zyklischen Phosphanoxiden ohne Katalysator. Durch den Einsatz eines Phosphorsäurederivats als Additiv[45] konnte die Reduktion sogar bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Im Gegensatz zu PMHS, welches deutlich langsamer mit Phosphanoxiden reagiert als Phenylsilan, ist DPDS somit ein stärkeres Reduktionsmittel und ermöglicht die effektive katalytische Staudinger-Reduktion bei Raumtemperatur.

Eine andere klassische Phosphan oder Phosphit vermittelte Reaktion ist die Cadogan-Reduktion (Schema 17).[84, 85] Diese intramolekulare Reaktion ermöglicht einen einfachen Zugang zu Indolen, Carbazolen und ähnlichen stickstoffhaltigen Heterozyklen.[86] Ein ortho-nitrosubstituiertes Styrol- oder Biphenylderivat **31** reagiert bei hohen Temperaturen (160 °C) mit Phosphanen oder Phosphiten zu den reduzierten Indolen oder Carbazolen **32**. Die Nitrogruppe wird dabei schrittweise reduziert und das entstehende Nitren reagiert mit der vorhandenen Doppelbindung. Erste Schritte zur Entwicklung einer katalytischen Variante

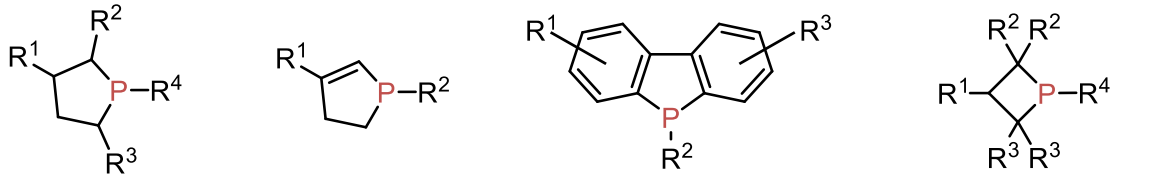
wurden von Radosevich und Mitarbeitern durchgeführt. Anstelle von Styrolderivaten wurden zunächst Imine eingesetzt, welche nach der Zyklisierung zu 2H-Indazolen umgesetzt wurden.[87] Mehrere Katalysatoren wurden für diese Reaktion evaluiert und ausschließlich ein Alkyl substituiertes Phosphetanoxid **4ea** eignete sich für eine effiziente Reaktion. Trialkylphosphane, Phospholane oder Benzophospholderivate zeigten schlechte Umsätze und Selektivitäten. Die hohe Aktivität des Katalysators begründen die Autoren durch den biphilen Charakter des Phosphetans.[88, 89] Wenig später gelang ebenfalls die katalytische Variante der klassischen Cadogan-Reaktion unter Verwendung desselben Katalysators.[90] Die Reaktion von Nitroarylen unter Verwendung des Phosphetankatalysators konnte anschließend auch auf intermolekulare Kupplungsreaktionen erweitert werden.[91]



Schema 17. Klassische Cadogan-Reaktion und eine Phosphetan katalysierte Variante von Radosevich und Mitarbeitern.[87, 90]

1.3 Katalysatorsysteme in der Phosphorredoxkatalyse

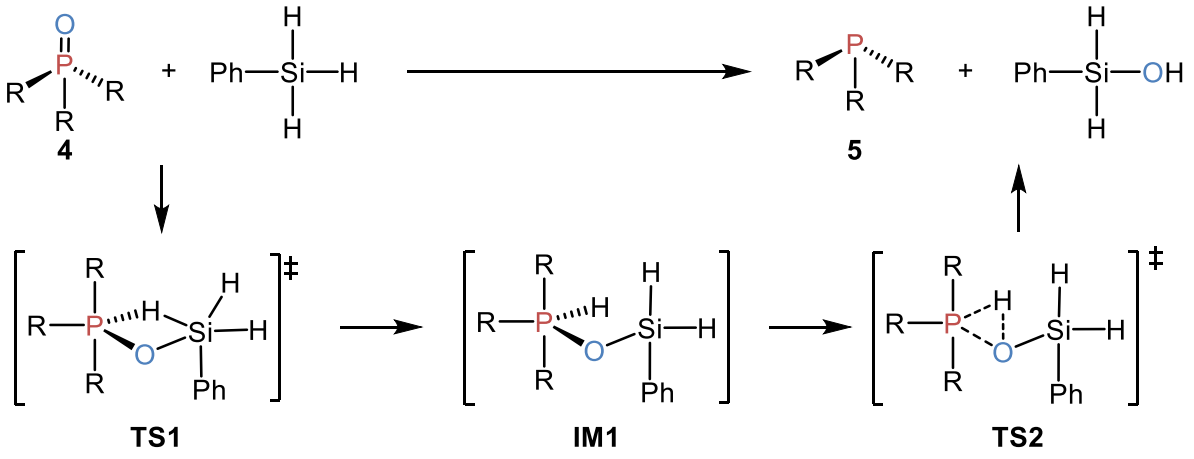
In diesem Kapitel soll eine kurze Übersicht über die verschiedenen Klassen der Phosphankatalysatoren gegeben werden, welche in der P(III)/P(V) basierten Redoxkatalyse Anwendung gefunden haben (Schema 18). In den meisten Fällen werden die Katalysatoren in ihrer oxidierten Form eingesetzt, da dies die Handhabbarkeit deutlich vereinfacht. In einigen Fällen wird jedoch auch direkt das Phosphan verwendet. Beide dieser Spezies können als Katalysator bezeichnet werden, wobei von der reduzierten und oxidierten Form des Katalysators gesprochen werden kann. Die meisten Phosphan vermittelten Reaktionen werden mit Triphenylphosphan (**5aa**) durchgeführt und aus diesem Grunde ist die direkte Verwendung von Triphenylphosphan (**5aa**) als Katalysator wünschenswert.



Phospholane (**5b**) **Wittig-Reaktion** | *Phospholene* (**5c**) **Wittig-Reaktion** | *Dibenzophosphole* (**5d**) **Staudinger-Reduktion** | *Phosphetane* (**5e**) **Cadogan-Reaktion**

Schema 18. Reduzierte Formen von verschiedenen Katalysatoren für P(III)/P(V) Redoxkatalyse und deren Anwendungen.

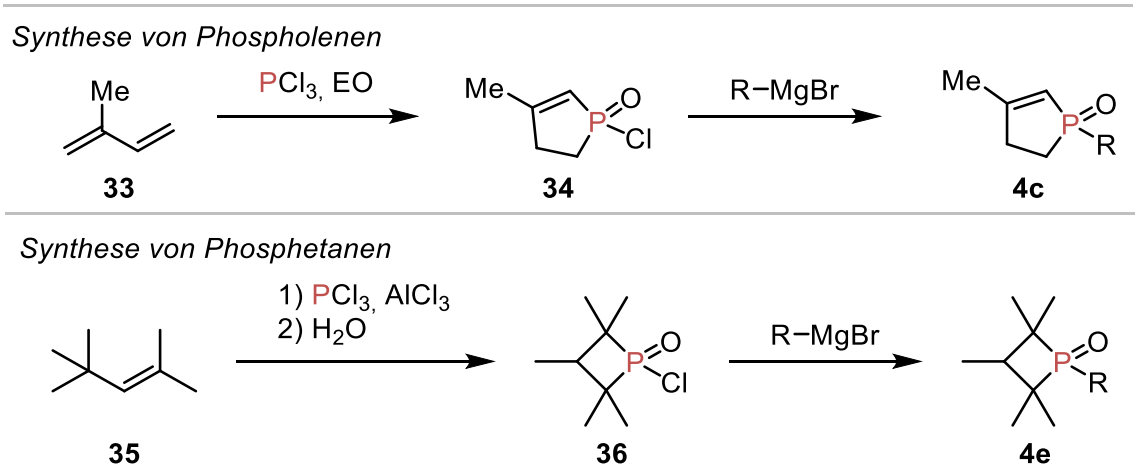
Dies gelang jedoch nur in wenigen Fällen aufgrund der langsamen Reduktion des entsprechenden Phosphanoxides **4aa**.[79, 80, 92] Nicht zyklische, tertiäre Phosphanoxide **4a** können zwar von organischen Silanen oder Siloxanen reduziert werden, jedoch sind dafür hohe Reaktionstemperaturen notwendig.[93] Die effiziente Reduktion von nicht zyklischen Phosphanoxiden ist mit Chlor substituierten Silanen möglich, die aber nicht mit den anderen Reagenzien vieler Phosphan vermittelten Reaktionen kompatibel sind.[94-96] Werner und Mitarbeiter konnten zeigen, dass eine erfolgreiche Redoxkatalyse mit simplen Trialkylphosphanoxiden unter dem Einsatz von Mikrowellenstrahlung möglich ist.[57, 58] Ebenfalls konnte die Basen freie Wittig-Reaktion in eine katalytische Variante mit Tributylphosphan (**5ab**) als Katalysator überführt werden.[61] Dennoch liegt im Großteil der entwickelten Katalysatorsysteme das Phosphan in Form eines Phosphorheterozyklus vor. Bereits in den ersten Arbeiten zur Katalyse basierend auf dem P(III)/P(V) Redoxpaar stellte sich die Ringstruktur des Phospholans **5b** als essentiell für eine erfolgreiche Reaktion heraus.[42] Aryl- oder Alkylphospholan basierte Katalysatoren wurden insbesondere von O'Briens Gruppe etabliert und in einer Vielzahl von Reaktionen verwendet.[43, 50, 51] Van Delft und Mitarbeiter nutzten ein Dibenzophosphol **5c** als Grundgerüst für die Katalysatoren der katalytischen Bromierung und Staudinger-Reduktionen.[71, 72, 78] Seit 2015 wurden eine Vielzahl von Reaktionen von Radosevich und Mitarbeitern vorgestellt, in denen Katalysatoren **5d** ein Phosphetangrundgerüst aufwiesen.[87-91, 97-99] Die Reduktion von Phosphanoxiden mit organischen Silanen ist verhältnismäßig wenig untersucht, da die meisten Reduktionen mit Chlorsilanen durchgeführt wurden.[94, 96] Die Reaktion mit Phenylsilan verläuft in zwei Stufen (Schema 19).[44, 47, 100, 101] Zunächst bildet sich ein viergliedriger Übergangszustand **TS1**, bei dem sich eine Silicium-Sauerstoff-Bindung ausbildet. Der Wasserstoff hat einen hydridischen Charakter und wird auf den Phosphor übertragen. Die Umgebung am Phosphor wechselt von trigonal pyramidal im Phosphanoxid **4** zu trigonal bipyramidal im Intermediat **IM1**.



Schema 19. Vereinfachte Darstellung des Mechanismus der Reduktion eines Phosphanoxids mit Phenylsilan.

Die Ausbildung der Struktur in diesem Übergangszustand **TS1** wird durch einen kleinen Kohlenstoff-Phosphor-Kohlenstoff-Winkel im Phosphanoxid begünstigt. Dieser Winkel ist in zyklischen Phosphanoxiden vergleichsweise klein und liefert somit eine mögliche Begründung für die hohe Reduktionsrate.[42, 71, 102] Anschließend wird die Wasserstoff-Silizium-Bindung gebrochen, der Wasserstoff wird auf den Sauerstoff übertragen und dies führt zum finalen Bruch der Phosphor-Sauerstoff-Bindung (Schema 18, **TS2**). Alternativ kann dieser Vorgang auch als Bildung eines Ionenpaares bestehend aus einem protonierten Phosphoniumsalz und einem Silanolat interpretiert werden, wobei der ionische Anteil bei elektronenreichen Phosphanen sehr gering ist.[100] Der Grund für die erhöhte Aktivität in der Redoxkatalyse von fünfgliedrigen Phosphorzyklen wurde unter anderem von van Delft und Mitarbeitern untersucht.[72] Kinetische Analyse der Reduktion des Phosphanoxides zum Phosphan ergab eine Korrelation der Ringgröße mit den Geschwindigkeitskonstanten. Phospholanoxide wurden unter identischen Bedingungen signifikant schneller reduziert als sechs- oder siebengliedrige Phosphanoxide. Das Phänomen der erhöhten Reduktionsgeschwindigkeit wurde bereits von Keglevich und Mitarbeitern beobachtet und die Autoren formulierten eine mögliche Erniedrigung der Energiebarriere für den initialen Übergangszustand der Reduktion, indem der Phosphor in einer trigonalen Bipyramide vorliegt.[102] O'Brien und Mitarbeiter diskutierten dies ebenfalls in den ersten Untersuchungen zur katalytischen Wittig-Reaktion.[42]

Ein weiterer Grund für die Popularität von insbesondere 2-Methyl substituierten Phospholenen **4c** als Katalysatoren ist deren einfache Synthese (Schema 20).[103-105] Im ersten Schritt erfolgt die Synthese des Fünfrings ausgehend von Isopren (**33**) in exzellenten Ausbeuten. Durch Umsatz mit Phosphortrichlorid in der Gegenwart von Ethylenoxid und einem Polymerisierungsinhibitor wird das Oxychlorid **34** in guten Ausbeuten erhalten, welches beispielweise durch eine Grignard-Reaktion in das gewünschte Phospholanoxid **4c** überführt werden kann. Ebenso möglich ist die direkte Umsetzung des Alkens mit dem jeweiligen Dichlorphosphan, welches nach Hydrolyse direkt zum gewünschten Phosphanoxid reagiert. 3-Methyl-1-phenyl-2-phospholen-1-oxid (**4ca**) wird im Vergleich zu ähnlichen Strukturen besonders häufig verwendet, da es aufgrund der Anwendung als Katalysator in der Synthese von Carbodiimiden aus Isocyanaten kommerziell erhältlich ist.[106, 107] Die Synthese der Phosphetankatalysatoren **4e** erfolgt auf eine ähnliche Weise. In diesem Fall dient ein trisubstituiertes Alken **35** als Ausgangsstoff, welches mit Phosphortrichlorid und einer Lewis-Säure umgesetzt wird.[108] Nach einer Wagner-Meerwein-Umlagerung und wässriger Aufarbeitung wird ebenfalls das einfach zu funktionalisierende Oxychlorid **36** erhalten. Basierend auf dem Alken und der Grignard-Verbindung kann so eine Vielzahl an verschiedenen Katalysatoren synthetisiert werden.[87]



Schema 20. Zwei-Stufen-Synthese von 2-Methyl substituierten Phospholanoxiden **4c** und Pentamethyl substituierten Phosphetanoxiden **4e**.

Die Evaluation einer Reaktion kann über viele verschiedene Parameter geschehen, jedoch übernimmt die Nachhaltigkeit auch einer der Katalyse eine immer größer werdende Rolle.[109] Die Nachhaltigkeit einer Reaktion kann quantitativ mittels einer Lebenszyklusanalyse (Life Cycle Assessment, LCA) bestimmt werden. Huijbregts und Mitarbeiter führten eine LCA für eine katalytische Variante der Wittig- und Appel-Reaktion durch und stellten den Vergleich zur klassischen Variante her.[110] Der bestimmte kumulative Energiebedarf und die bei den Prozessen entstehenden Mengen an Treibhausgasen sind in Abbildung 2 dargestellt. Am Beispiel der Wittig-Reaktion wird eine deutliche Einsparung an Energie und Treibhausgasemissionen durch den Einsatz einer katalytischen Variante vorausgesagt. Aufgrund der Komplexität der Reaktion wurden jedoch einige Parameter wie die Synthese des Katalysators nicht beachtet. Ein besonders wichtiges Ergebnis der LCA ist zudem der Vergleich von Phenylsilan und Diphenylsilan mit Polymethylhydrosiloxan (PMHS) als terminales Reduktionsmittel der katalytischen Reaktion. PMHS ist ein Abfallprodukt der Silikonindustrie und ist damit in großen Mengen verfügbar, was die Verwendung in der Phosphorredoxkatalyse besonders attraktiv macht.[79, 111] Auch in anderen Reaktionen, in denen Silane als terminale Reduktionsmittel verwendet werden, findet PMHS Anwendung.[112-114] Wie in Abbildung 2 dargestellt, ist sowohl der Energiebedarf als auch die CO_2 Bilanz des Prozesses der katalytischen Variante wesentlich geringer, wenn PMHS als terminales Reduktionsmittel verwendet wird. Aufgrund des erhöhten sterischen Anspruchs durch die Polymerstruktur ist PMHS deutlich unreaktiver als andere organische Silane oder Siloxane und reagiert meist nur in der Gegenwart eines Katalysators.[113] Diese meist auf Übergangsmetalle basierten Katalysatoren sind nicht kompatibel mit den Reaktionsbedingungen der Phosphorredoxkatalyse und aus diesem Grund ist die Verwendung von PMHS stark limitiert. Mecinović und Mitarbeiter benutzten PMHS als terminales Reduktionsmittel in der Staudinger-Reduktion,[79] die Verwendung in anderen Reaktionen wie der Wittig-Reaktion führte jedoch lediglich zu geringen Ausbeuten.[58] Die

Entwicklung von Katalysatorsystemen, die den Einsatz von PMHS oder anderer wenig aktiver Silane als terminale Reduktionsmittel erlauben, ist demnach eine der Herausforderungen des Forschungsgebiets der Phosphorredoxkatalyse.

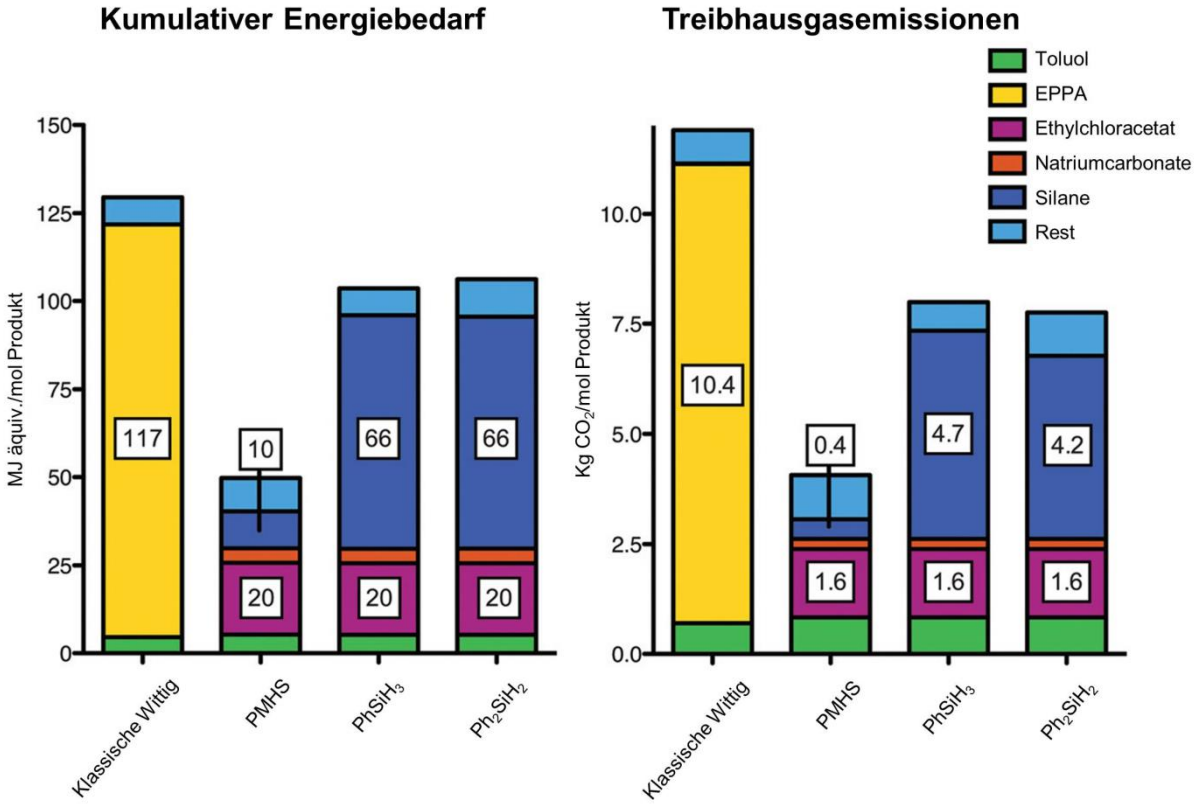


Abbildung 2. Lebenszyklusanalyse der klassischen und stöchiometrischen Wittig-Reaktion.[110]

2 Motivation und Zielstellung

Während Phosphor basierte Reagenzien eine breite Anwendung in der organischen Synthese finden, sind die entsprechenden katalytischen Methoden kaum verbreitet. Um die katalytischen Varianten kompetitiv gegenüber den klassischen Methoden zu gestalten, müssen drei wesentliche Herausforderungen gelöst werden. Erstens ist die Katalysatorbeladung in den meisten bisherigen Systemen zu hoch. Dies ist ein häufiges Problem auf dem Gebiet der Organokatalyse und Katalysatormengen von bis zu 20 mol% sind nicht untypisch. Da die Synthese der eingesetzten zyklischen Phosphane aufwendiger ist als die Synthese von Triphenylphosphan, muss dies durch relativ geringe Mengen an Katalysator (<5.0 mol%) gerechtfertigt werden. Zweitens ist die Verwendung von PMHS oder einem vergleichbarem Silan als Reduktionsmittel zur Reduktion eines Phosphanoxids in einem katalytischen Prozess bisher nicht möglich. Da die stöchiometrischen Mengen an Nebenprodukt im Falle der katalytischen Variante vom Phosphan auf das Silan verlagert werden, ist der Einsatz eines kostengünstigen Silans als terminales Reduktionsmittel wünschenswert. Drittens findet eine effiziente Reduktion von state-of-the-art Katalysatoren nur bei hohen Temperaturen oder unter Einsatz von Additiven statt. Zur Limitierung des Energiebedarfs und um Nebenreaktionen zu vermeiden ist die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur vorteilhaft. Die Verwendung von aciden Additiven erhöht die Menge an benötigten Reagenzien und kann auch zur Limitierung der Substratbreite führen.

Das Ziel der Arbeit war es, die vorgestellten Probleme des Forschungsgebietes durch die Entwicklung neuer katalytischer Systeme zu bewältigen. Dabei wurden folgende Aufgaben definiert: 1) Die Entwicklung und Untersuchung einer redoxkatalysierten Appel-Reaktion. Aufgrund der Limitierung auf Bromderivate in der Literatur und dem Auftreten von Nebenreaktionen bei Chlorierungsreaktionen sollte der Einfluss verschiedener Katalysatoren und Chlorquellen untersucht werden. 2) Die Anwendung von Phosphorredoxkatalyse zur Synthese von heterozyklischen Substraten und die Evaluierung der biologischen Aktivität sollte untersucht werden. 3) Die Synthese neuer Phosphankatalysatoren und die Optimierung der Struktur hinsichtlich der Nukleophilie und Geschwindigkeit der Reduktion. 4) Untersuchung neuer Reaktivitäten der synthetisierten Katalysatoren im Bereich der Redoxkatalyse.

3 Diskussion und Resultate

3.1 Ein redoxkatalytisches System zur Chlorierung von Alkoholen mittels katalytischer Appel-Reaktion[115]

Die Entwicklung einer redoxkatalytischen Variante der Appel-Reaktion zur Synthese von Chloralkanen aus Alkoholen stellte zu Beginn der Arbeit eine offene Herausforderung dar.[71, 72] Der Einsatz von Dibenzophospholkatalysatoren durch van Kalkeren et al. führte lediglich zu geringen Ausbeuten des gewünschte Produktes und es stellte sich heraus, dass der nukleophile Angriff des freien Phosphans auf das Chlorierungsmittel sehr langsam verläuft und damit Nebenreaktionen an Bedeutung gewinnen. In der katalytischen Appel-Reaktion ist eine richtige Einstellung der Nukleophilie des Phosphankatalysators, der Elektrophilie des Chlorierungsreagenzes und der Reaktivität des Silans von essenzieller Bedeutung. Aufgrund der langsamen Reaktion von van Delfts Phospholenkatalysators **5ca** wurden in ersten Untersuchungen verschiedene Phosphane in Kombination mit Tetrachlorkohlenstoff und Phenylsilan getestet (Abbildung 3).

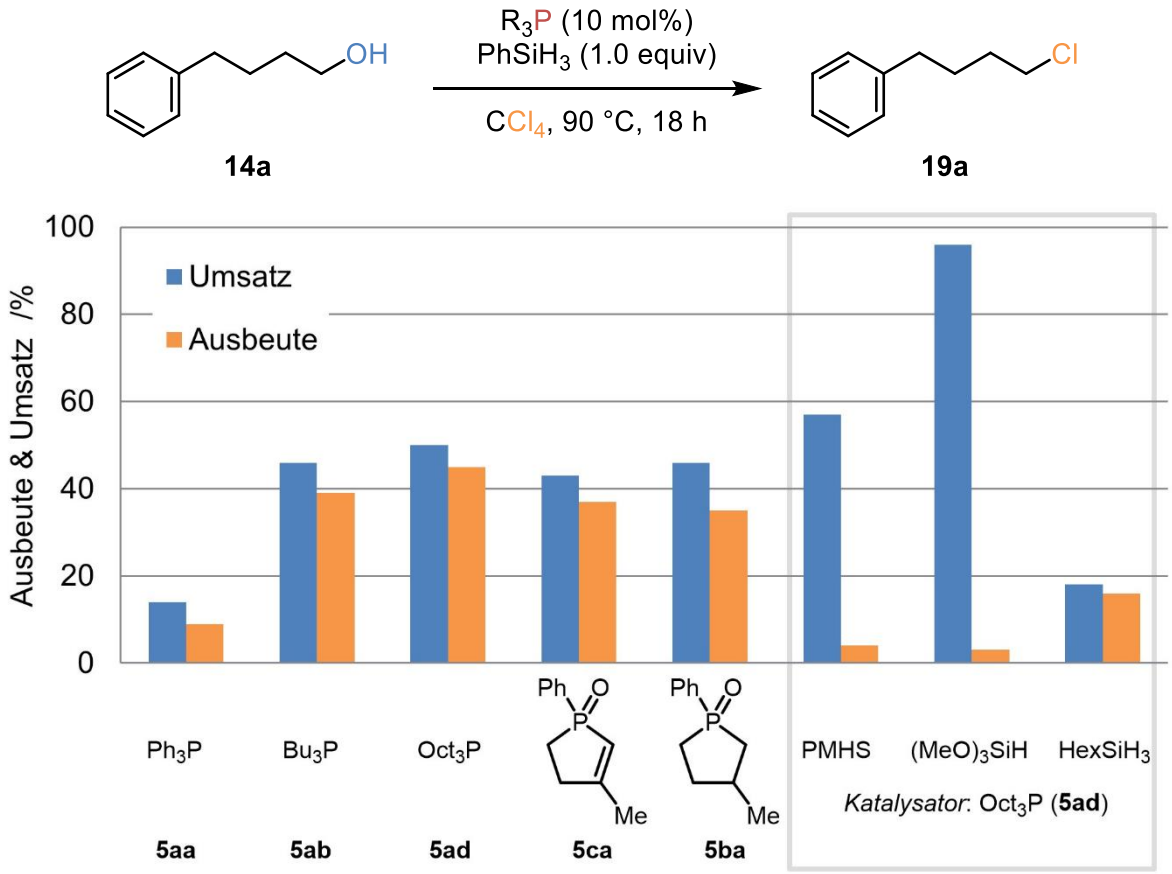
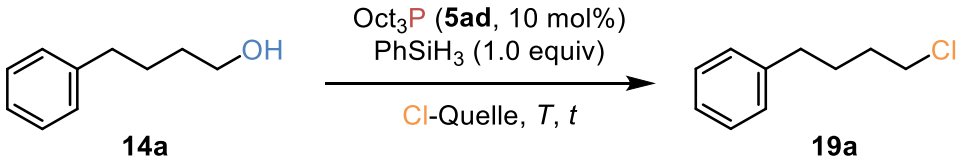


Abbildung 3. Untersuchung verschiedener Phosphane und Phosphanoxide als Katalysatoren und verschiedener Silane als terminale Reduktionsmittel in der katalytischen Appel-Reaktion. Reaktionsbedingungen: Alkohol (**14a**, 1.00 mmol), Katalysator (10 mol%), CCl_4 (2.0 mL), 90 °C, 18 h. Die Ausbeute und der Umsatz wurden mittels GC-FID unter Verwendung von Hexadecan als internen Standard bestimmt.

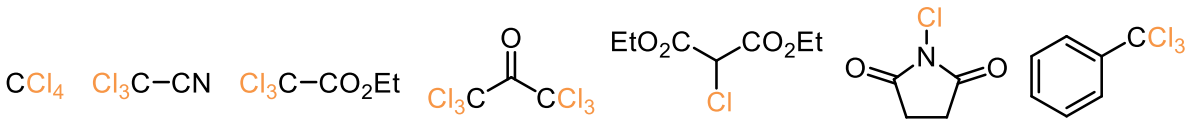
In der Modellreaktion von 4-Phenyl-butan-1-ol (**14a**) unter Verwendung von Triphenylphosphan (**5aa**) wurde eine Ausbeute von 9% des Alkylchlorides **19a** erzielt. Unter den verwendeten Bedingungen ist die Reduktion des Triphenylphosphanoxides (**4aa**) somit nicht möglich. Um den nukleophilen Angriff des Katalysators zu begünstigen, wurden verschiedene Trialkylphosphane evaluiert. Sterisch wenig gehinderte Phosphane wie Tributylphosphan (**5ab**) oder Trioctylphosphan (**5ad**) zeigten eine gute Selektivität mit Ausbeuten von 39 und 45%. Phospholan basierte Katalysatoren zeigten ähnliche Umsätze, jedoch etwas schlechtere Selektivitäten zum Alkylchlorid **19a**. Des Weiteren wurden verschiedene Silane als Reduktionsmittel unter Verwendung von Trioctylphosphan (**5ad**) als Katalysator getestet. Sowohl PMHS als auch Trimethoxysilane zeigten nur geringe Ausbeuten aufgrund von Nebenreaktionen mit der Hydroxyfunktion des Alkohols. Hexylsilan war ebenfalls keine geeignete Alternative und eine geringe Ausbeute an Alkylchlorid **19a** wurde beobachtet.

Anschließend wurden verschiedene Chlorierungsreagenzien **37** in der katalytischen Appel-Reaktion untersucht. In der Literatur liegt der Fokus bei der Weiterentwicklung für Chlorierungsreagenzien in der Appel-Reaktion häufig in Erhöhung der Elektrophilie zur effizienteren Umsetzung von anspruchsvolleren Substraten unter milden Bedingungen.[116-119] In der katalytischen Variante konnte festgestellt werden, dass diese Aktivierung eher zur Verringerung der Selektivität führte. Der Einsatz von mit elektronenziehenden Gruppen substituierten Trichlorderivate **37a–d** führte zu moderaten Ausbeuten, jedoch wurde ein starker Abfall der Selektivität der Reaktion beobachtet (Tabelle 1, Einträge 1–4). Bei Einsatz des von van Delft und Mitarbeitern verwendete Chlormalonsäurediethylester **37e** wurde eine Ausbeute von nur 6% erzielt (Eintrag 5). Unter Verwendung des stark elektrophile *N*-Chlorsuccinimid (**37f**) wurde eine geringe Ausbeute mit schlechter Selektivität beobachtet (Eintrag 6). Zusätzlich wurde eine im Vergleich zum Tetrachlorkohlenstoff weniger elektrophile Chlorquelle, Benzotrichlorid (**37g**), eingesetzt. Benzotrichlorid (**37g**) ist preiswert, in großen Mengen verfügbar und wurde bis zu diesem Zeitpunkt nicht als Chlorierungsreagenz verwendet.[120] Der Einsatz von Benzotrichlorid (**37g**) lieferte eine etwas bessere Ausbeute des Chloralkans **18a** als Tetrachlorkohlenstoff (**37a**) (Eintrag 7). Anschließend wurde die Menge an Chlorierungsreagenz verringert und eine gute Ausbeute von 82% des Alkylchlorides **19a** wurde beobachtet. Eine leichte Erhöhung der Reaktionszeit und -temperatur führte zum vollen Umsatz des Alkohols **14a** und einer sehr guten Ausbeute von 93%. Die klassische Appel-Reaktion wird meist in Acetonitril bei kleinen Substratkonzentrationen (0.1 M) durchgeführt. Bei einer Lebenszyklusanalyse wurde ein hoher Anteil des Gesamtenergieverbrauches und der CO_2-Bilanz durch Acetonitril herbeigeführt.[110] Aus diesem Grund ist es bemerkenswert, dass die entwickelte katalytische Methode unter hohen Konzentration ohne zusätzliches Lösungsmittel abläuft.

Tabelle 1. Evaluation verschiedener Chlorierungsreagenzien **37** in der katalytischen Appel-Reaktion.



14a **19a**

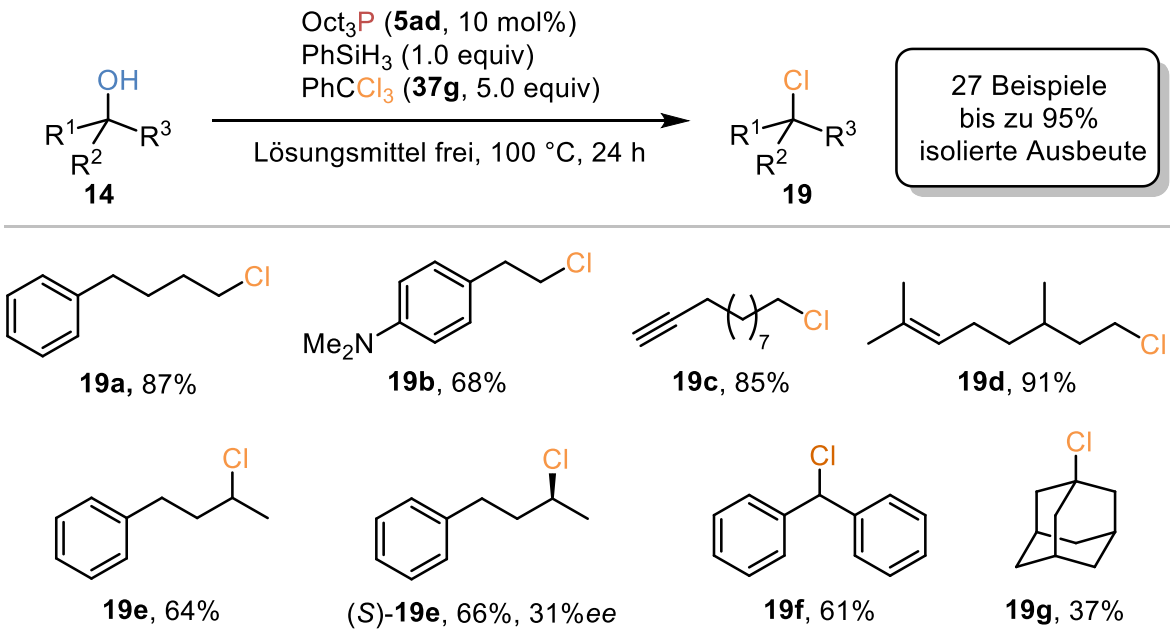


37a **37b** **37c** **37d** **37e** **37f** **37g**

Eintrag	Cl-Quelle	Menge	*T*/ °C	*t*/ h	Umsatz **14a**/ %	Ausbeute **19a**/ %
1	**37a**	2.0 mL	90	18	50	45
2	**37b**	2.0 mL	90	18	84	34
3[a]	**37c**	2.0 mL	90	18	52	27
4	**37d**	2.0 mL	90	18	94	51
5	**37e**	2.0 mL	90	18	68	6
6	**37f**	1.0 equiv	90	18	84	8
7	**37g**	2.0 mL	90	18	65	55
8	**37g**	5.0 equiv	90	18	96	82
9	**37g**	5.0 equiv	100	24	>99	93

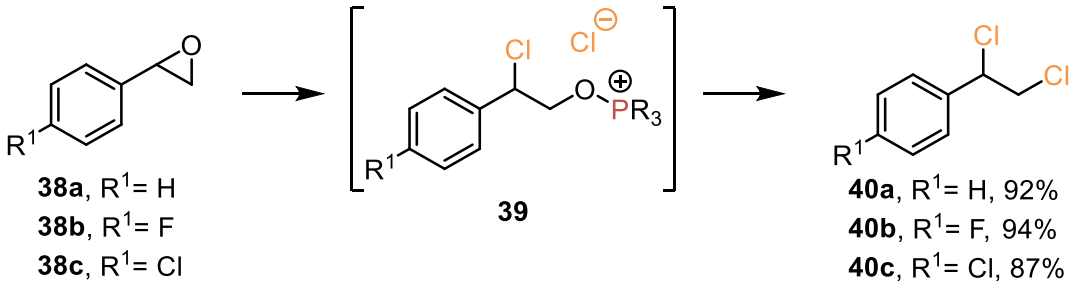
Reaktionsbedingungen: Alkohol (**14a**, 1.00 mmol), Oct_3P (**5ad**, 10 mol%), Chlorierungsreagenz **37a–g**, *T*= 90 oder 100 °C, *t*= 18 oder 24 h. Die Ausbeute und der Umsatz wurden mittels GC-FID unter Verwendung von Hexadecan als internen Standard bestimmt.

Unter den optimierten Bedingungen wurden verschiedene primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole **14** umgesetzt. Ausgewählte Substrate sind in Schema 21 dargestellt. Gute bis exzellente Ausbeuten konnten für primäre Alkohole erzielt werden. Mögliche säurelabile Gruppen wie im Dimethylanilinederivat **19b**, Alkin **19c** oder Citronellolderivat **19d** blieben während der Reaktion intakt. Sekundäre und tertiäre Alkohole erzielten durchschnittlich etwas schlechtere Ausbeuten und Eliminierungsprodukte wurden teilweise isoliert. Bei der Umsetzung des chiralen Substrates (*R*)-**14e** wurde das Produkt **19e** in einer Mischung mit einem Enantiomerenüberschuss von 31% erhalten. Der Grund für die geringe Stereoselektivität wurde mittels verschiedener Kontrollexperimente untersucht. Die Umsetzung eines enantiomerenreinen Alkylchlorides **19e** unter Reaktionsbedingungen zeigte signifikante Racemisierung, was auf eine Finkelstein artige Reaktion des Produktes mit vorhandenen Phosphoniumsalzen schließen lässt. Diese nukleophile Substitution führt zur Inversion des chiralen Zentrums und damit wird ein Racemat als Produkt erhalten.



Schema 21. Ausgewählte Produkte der katalytischen Appel-Reaktion.

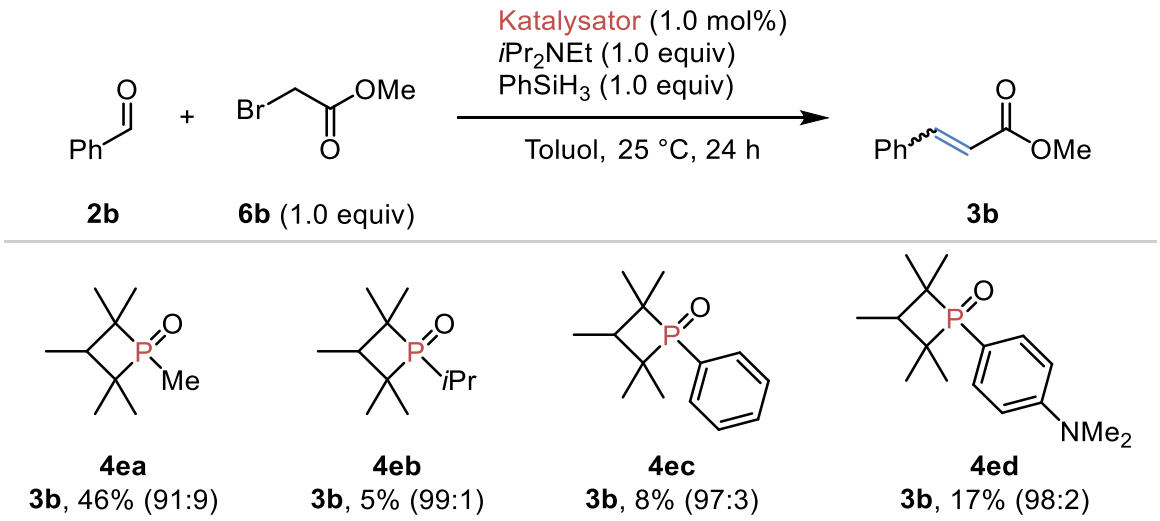
Unter den optimierten Bedingungen konnten ebenfalls mehrere Epoxide **38** und ein Oxetan umgesetzt werden. In diesen Reaktionen erfolgt die erste Chlorierung nach elektrophiler Ringöffnung des Chlorophosphoniumsalzes **39**. Dies wird dann anschließend im Falle der Epoxide weiter zum 1,2-Dichlorid **40** umgesetzt (Schema 22).[121, 122]



Schema 22. Synthese von Dichloralkanen **40** ausgehend von Epoxiden **38** durch die katalytische Appel-Reaktion.

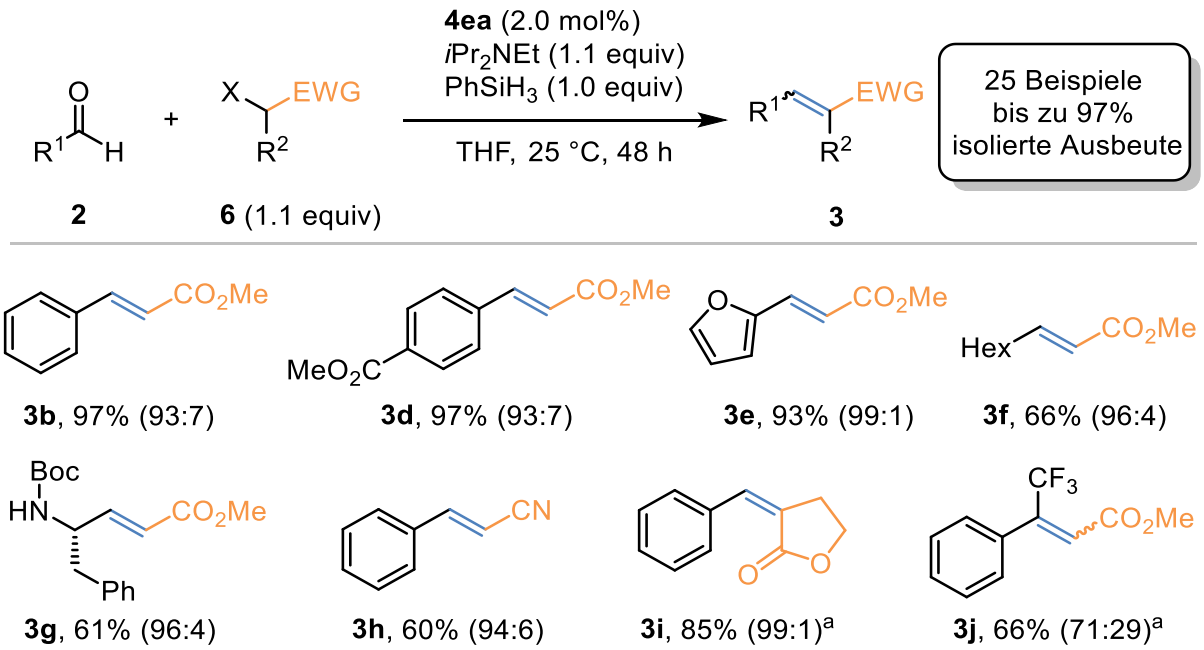
3.2 Phosphetanoxide als Katalysatoren in der katalytischen Wittig-Reaktion bei Raumtemperatur[123]

Obwohl die katalytischen Systeme der Wittig-Reaktion einige Vorteile zur klassischen Variante aufweisen, werden hohe Katalysatorbeladungen (≥ 10 mol%) und hohe Reaktionstemperaturen (*T*≥ 100 °C) für eine effiziente Reaktionsführung benötigt. Zudem wurden häufig Brønstedsäuren als Additive eingesetzt, um die Phosphanoxidreduktion zu beschleunigen. Außerdem konnte keins der bisher entwickelten Katalysatorsysteme PMHS als terminales Reduktionsmittel verwenden. Aufgrund der eindeutigen Korrelation von Aktivität und Ringgröße der Phosphankatalysatoren wurden verschieden substituierte Phosphetanoxide **4d** synthetisiert und in einer Modellreaktion von Benzaldehyd (**2b**) und Bromoessigsäuremethylester (**6b**) als Katalysatoren evaluiert (Schema 23). Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur und einer Katalysatorbeladung von 1.0 mol% durchgeführt.



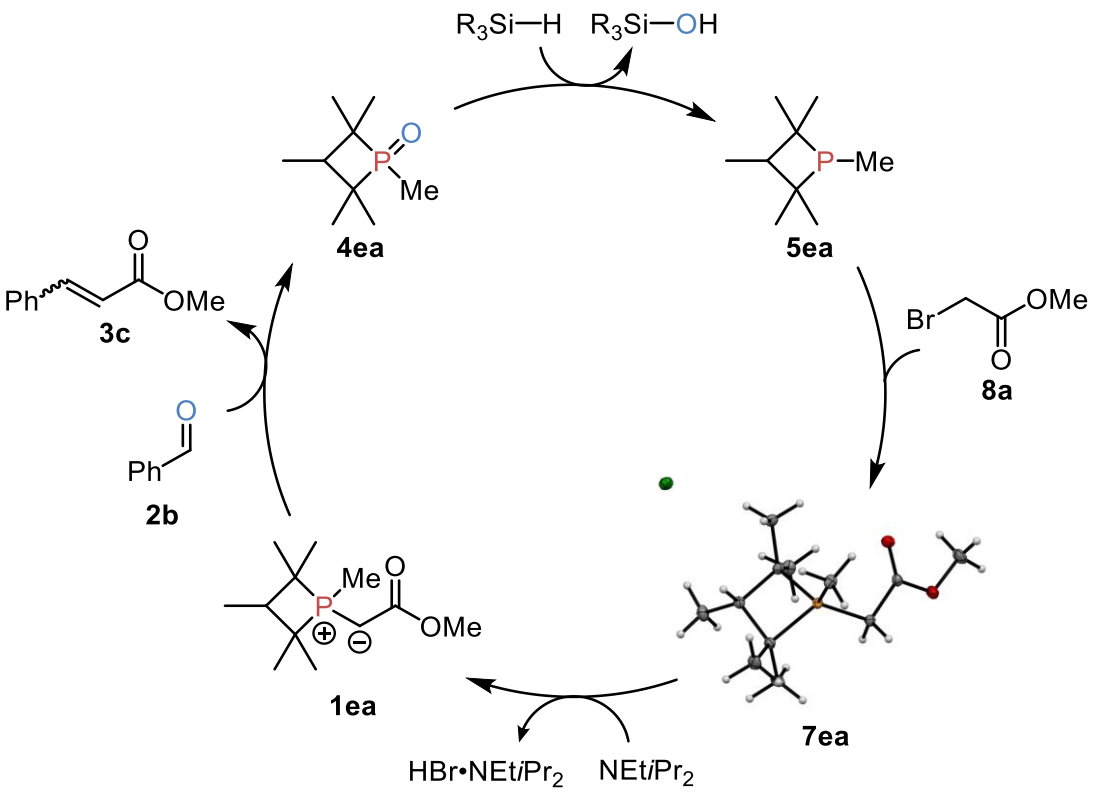
Schema 23. Erzielte Ausbeuten unter Verwendung verschiedener Phosphetanoxide **4ea–ed** als Katalysatoren in der katalytischen Wittig-Reaktion bei Raumtemperatur. Das erhaltene *E*/*Z*-Verhältnis des Produkts ist in Klammern angegeben.

Unter diesen Bedingungen zeigten Phospholen basierte Katalysatoren wie **4ca** geringe Umsätze und Ausbeuten von 10% mit schlechter Stereoselektivität. Der Methyl substituierte Katalysator **4ea** erzielte unter diesen Bedingungen eine Ausbeute von 46%. Die Veränderung des Substituenten zu einer sterisch anspruchsvolleren *iso*-Propylgruppe in Katalysator **4eb** führte zur Verringerung der erzielten Ausbeute des Olefinierungsprodukts. Aryl substituierte Katalysatoren **4ec** und **4ed** erzielten ebenso unbefriedigende Ausbeuten. Nach Optimierung der Reaktionsparameter wurde Tetrahydrofuran (THF) als bestes Lösungsmittel identifiziert und unter Verwendung von 2.0 mol% des Katalysators **4ea** wurde das gewünschte Produkt nach 48 h in einer Ausbeute von 97% isoliert. Aufgrund der milden, Säure freien Bedingungen wurden Nebenreaktionen unterdrückt und viele Substrate konnten in exzellenten Ausbeuten isoliert werden (Schema 24).



Schema 24. Ausgewählte Produkte der katalytischen Wittig-Reaktion unter Verwendung eines Phosphetanoxids als Katalysator. [a] Reaktion wurde bei 45 °C mit 5.0 mol% **4ea** durchgeführt. Das erhaltene *E*/*Z*-Verhältnis des Produkts ist in Klammern angegeben.

Aryl und Alkyl substituierte Aldehyde **2d** und **2e** wurden zu den jeweiligen Alkenen **3d** und **3e** umgesetzt und in Ausbeuten über 90% isoliert. Aliphatische Alkene wie **3f** konnten in guten Ausbeuten erhalten werden. Anspruchsvollere α-substituierte Aldehyde, wie das vom Phenylalanin abgeleitete Substrat **2g**, lieferten moderate bis gute Ausbeuten der Olefinierungsprodukte. Besonders bemerkenswert ist der Erhalt der chiralen Information am α-Kohlenstoffatom und das Derivat **3g** wurde mit einem Enantiomerenüberschuss von 99% isoliert. Verschiedene Alkylhalogenide **6** wurden ebenfalls untersucht. Nitrile eigneten sich als elektronenziehende Gruppe und Alken **3h** wurde in einer Ausbeute von 60% isoliert. Sekundäre Alkylhalogenide wurden bei 45 °C mit leicht erhöhter Katalysatorbeladung von 5.0 mol% umgesetzt. Unter diesen Bedingungen konnte beispielweise das Lacton funktionalisierte Substrate **3i** in einer Ausbeute von 85% erhalten werden. Ketone sind generell keine geeigneten Substrate in der katalytischen Wittig-Reaktion mit stabilisierten Yliden, jedoch konnte das durch eine elektronenziehende Gruppe aktivierte Substrat unter angepassten Bedingungen erfolgreich zum trisubstituierten Alken **3j** umgesetzt werden. Insgesamt wurden 25 verschiedene Alkene in Ausbeuten von bis zu 97% synthetisiert. Anschließend wurde der Mechanismus der Reaktion untersucht (Schema 25). Die katalytische Wittig-Reaktion lässt sich in vier Elementarschritte unterteilen: 1) Reduktion des Phosphanoxids, 2) Quarternisierung des Phosphans durch nukleophile Substitution mit dem Alkylbromids, 3) Deprotonierung des Phosphoniumsalzes und 4) Wittig-Reaktion mit dem Aldehyd zur Bildung des Alkens und Regeneration des Phosphanoxids.



Schema 25. Mechanismus der katalytischen Wittig-Reaktion am Beispiel der Modellreaktion. Abgebildet ist die Molekülstruktur des Phosphoniumsalzes **7ea** im Kristall. CCDC 1906079 enthält die zusätzlichen Informationen für die kristallographischen Daten.

Die Produkte der vier Teilschritte (Phosphanoxid **4ea**, Phosphan **5ea**, Phosphoniumsalz **7ea**, Ylid **1ea**) wurden separat synthetisiert und mittels ^{31}P-NMR Spektroskopie analysiert (Abbildung 4). Aus vorherigen Studien und Untersuchung der Modellreaktion mittels in situ NMR Spektroskopie ging hervor, dass die Phosphanoxidreduktion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion ist.[43] Die Reduktion des Phosphetanoxids **4ea** wurde aus diesem Grund genauer mit ^{31}P-NMR Spektroskopie untersucht. In der Gegenwart der Hünig-Base (Diisopropylethylamin) zeigte sich eine starke Erhöhung der Reduktionsrate. Ebenso wurde die erhöhte Reaktivität von DPDS in der Phosphanoxidreduktion bestätigt. Dies lässt darauf schließen, dass durch geringe Mengen an Feuchtigkeit und durch das Voranschreiten der Reaktion Siloxane gebildet werden, welche die Reduktion und damit die katalytische Wittig-Reaktion beschleunigen.[101] Dieser Effekt konnte durch die kinetische Analyse der Modellreaktion weiter unterstützt werden. In situ NMR Spektroskopie wurde zudem durchgeführt, um die Reaktion von einem elektronenreichen Aldehyd mit Bromoessigsäuremethylester (**6b**) und einem sterisch anspruchsvollen Alkylbromid mit Benzaldehyd (**2b**) zu untersuchen. Im Falle der Reaktion mit einem elektronenreichen Aldehyd wurde eine Mischung an verschiedenen Phosphorspezies beobachtet, die vermutlich durch die Zersetzung des Ylids entstehen.

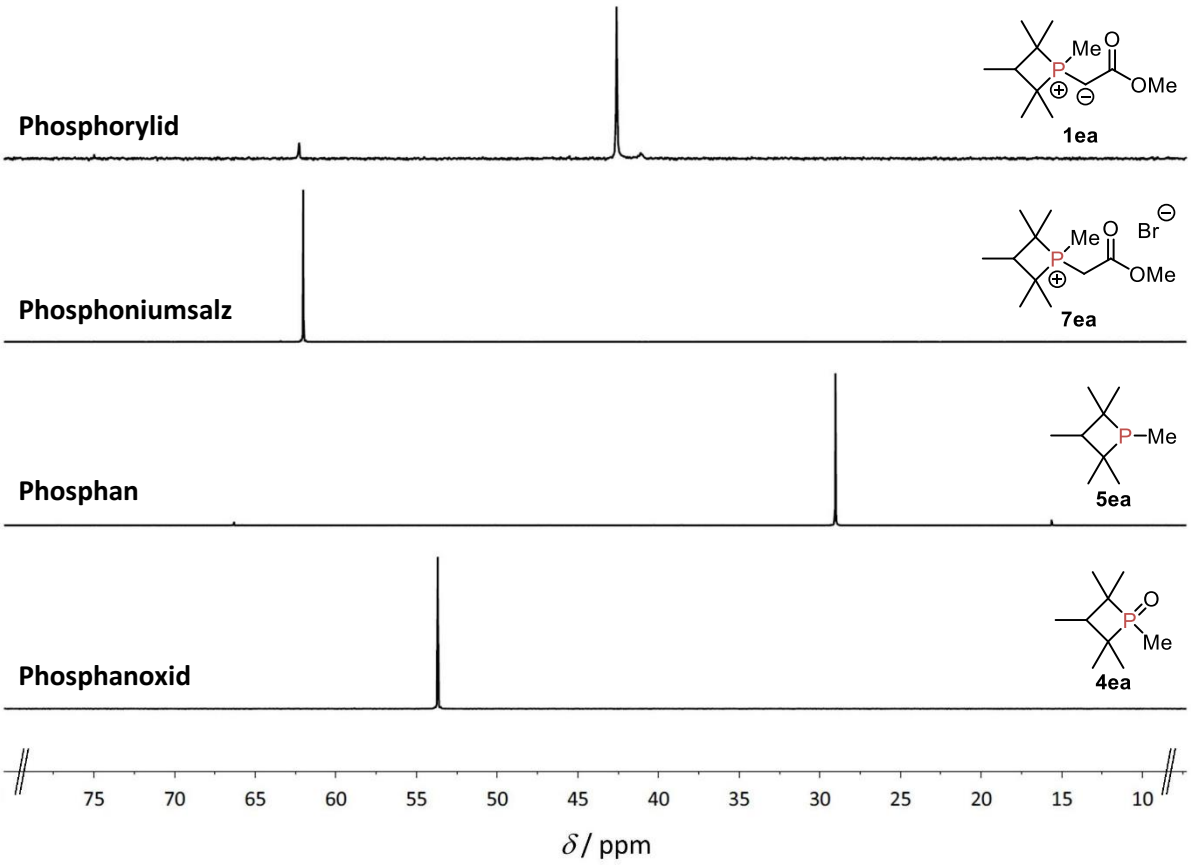
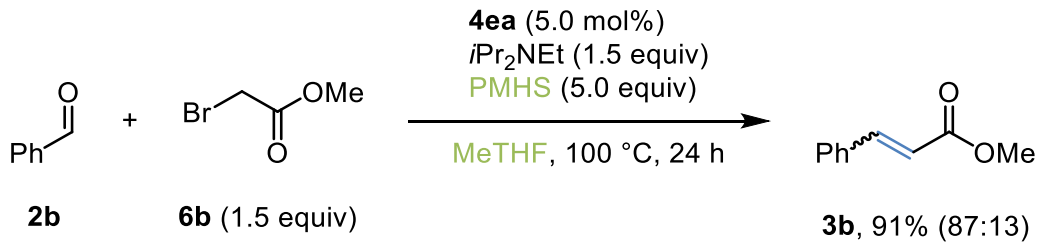


Abbildung 4. Ausschnitt der ^{31}P-NMR Spektren der synthetisierten Intermediate der katalytischen Wittig-Reaktion.

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion von Benzaldehyd (**2b**) mit einem sekundären Alkylbromid ist die nukleophile Substitution des Phosphans. Dies wurde durch die Beobachtung des freien Phosphans **5ea** im ^{31}P-NMR Spektrums nachgewiesen. Ebenso wurde die hohe *E*/*Z*-Selektivität der Reaktion untersucht. O'Brien und Mitarbeiter berichteten von einer Phosphan katalysierten *Z* zu *E* Isomerisierung, welche nach der Produktbildung abläuft.[42] Um dies zu prüfen, wurden verschiedene Kontrollexperimente durchgeführt. Obwohl eine sehr langsame Isomerisierung detektiert werden konnte, entstammen die hohen *E*/*Z*-Verhältnisse primär der Wittig-Reaktion.

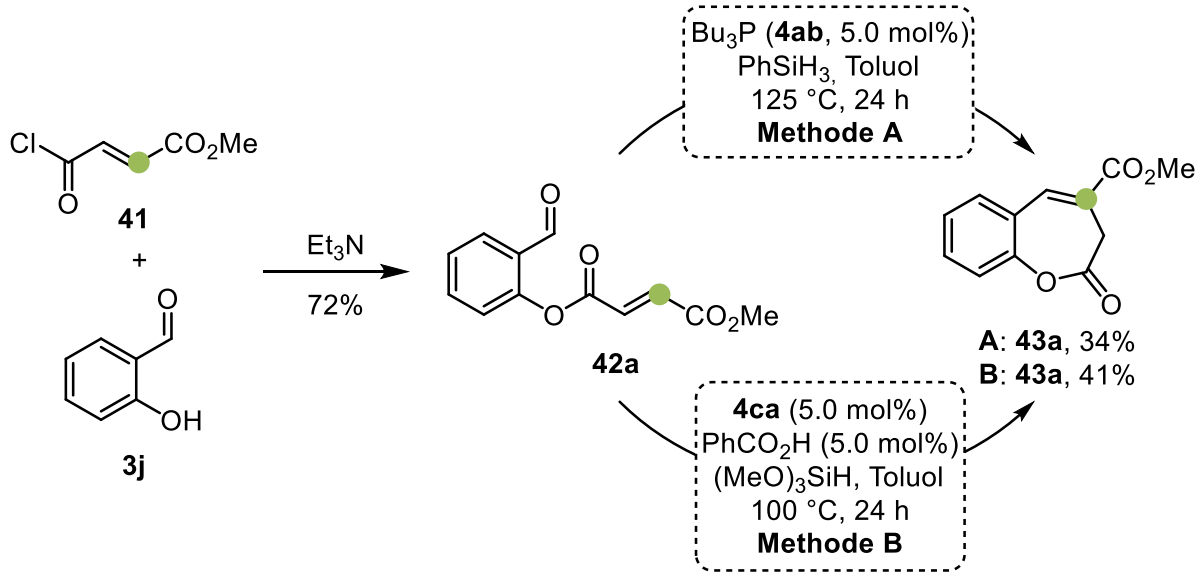
Ein wichtiger Aspekt der Verbesserung von Katalysatorsystemen in der Phosphor-redoxkatalyse ist die Verwendung von PMHS und ähnlichen Abfallprodukten der Silikonindustrie als terminale Reduktionsmittel (Kapitel 1.3). Bei Raumtemperatur in THF wurde in der Modellreaktion kein Produkt unter Verwendung von PMHS beobachtet. Aufgrund des erhöhten sterischen Anspruchs durch die Polymerstruktur werden für die Reduktion des Phosphetanoxids höhere Temperaturen benötigt (Schema 26). Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen und unter Verwendung des erneuerbaren Lösungsmittels 2-Methyltetrahydrofuran (MeTHF) konnte das Alken **3b** in einer Ausbeute von 91% isoliert werden.



Schema 26. Katalytische Wittig-Reaktion unter Verwendung von PMHS als terminales Reduktionsmittel. Das erhaltene *E*/*Z*-Verhältnis des Produkts ist in Klammern angegeben.

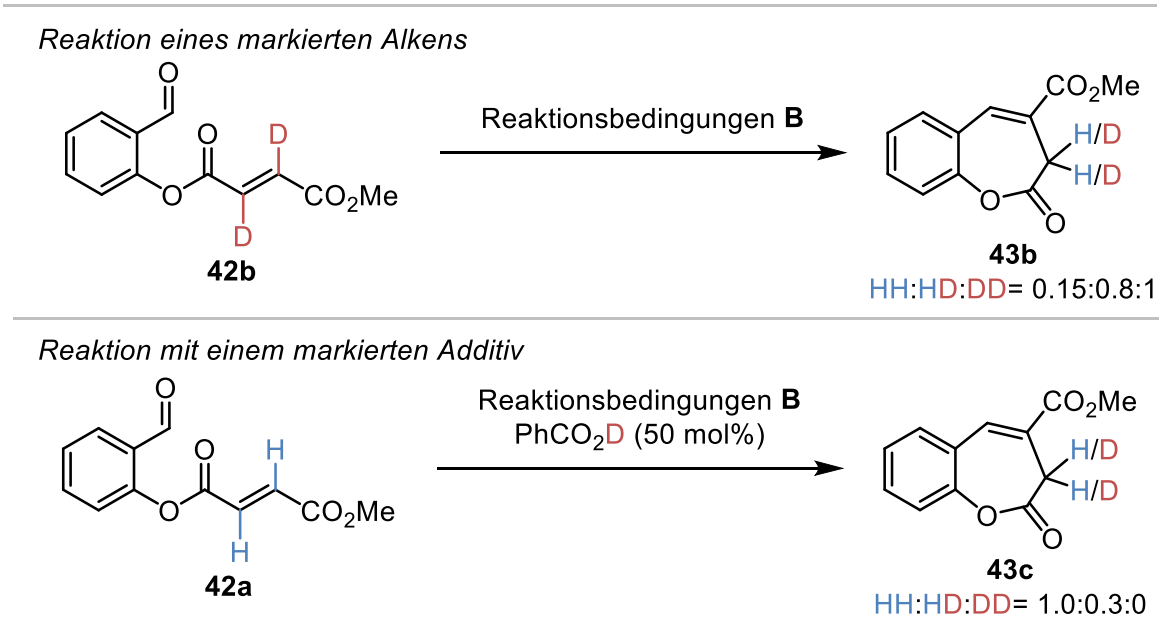
3.3 Intramolekulare katalytische Basen freie Wittig-Reaktion zur Synthese von Benzoxepinonen[124]

In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis Junghanß (Universitätsmedizin Rostock, Onkologie) wurden Benzoxepinone **43** als interessante Zielstruktur für die Anwendung als Krebstherapeutika identifiziert. Die Struktur des Benzoxepins bildet das Grundgerüst für eine Reihe an natürlich vorkommenden, biologisch aktiven Substanzen.[125-128] Eine zuvor publizierte Vorschrift von Lee und Mitarbeitern lieferte ausgehend vom Salicylaldehyd **3j** die Zielstrukturen in Ausbeuten von 8–36% über sechs Stufen.[129] Eine intramolekulare Variante einer Basen freien Wittig-Reaktion kann bei der richtigen Auswahl des Startmaterials zur Synthese dieser biologisch relevanter Ringverbindungen in nur zwei Schritten führen (Schema 27). Nach Veresterung mit einem Fumarsäurederivat **41** konnte die Zwischenstufe, das Salicylaldehydderivat **42**, in guten Ausbeuten erhalten werden. Ausgehend von den Bedingungen der intermolekularen Reaktion wurden die Reaktionsbedingungen optimiert. Beide Katalysatorsysteme basierend auf Tributylphosphan (**4ab**) (Methode A) oder einem Phospholenderivat **4ca** (Methode B) erzielten moderate Ausbeuten.[61, 63]



Schema 27. Zwei-Stufen-Synthese von biologisch aktiven Benzoxepinonen **43** durch eine intramolekulare, katalytische Basen freie Wittig-Reaktion.

Die Struktur des Produktes wurde mittels 2D NMR Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse analysiert. Des Weiteren wurde der Mechanismus der Reaktion untersucht. Durch die Struktur des Startmaterials ist sowohl die Synthese eines sechsgliedrigen Rings als auch eines Siebenrings möglich. Der sechsgliedrige Ring, ein Cumarinderivat, konnte ebenfalls isoliert werden, jedoch war dieser unter Reaktionsbedingungen nicht stabil. Dies erklärt die moderaten Ausbeuten des Produktes bei vollem Umsatz des Substrates. Insgesamt konnten zwölf verschiedene Benzoxepinone in Ausbeuten von bis zu 44% auf diese Weise isoliert werden. Die Einführung einer Methylgruppe an der Doppelbindung führte nicht zur selektiven Bildung des sechsgliedrigen oder siebengliedrigen Ringes, sondern zu geringen Umsätzen und Nebenreaktionen. Zur Untersuchung des Mechanismus der Ylidbildung wurde das Deuterium markierte Substrat **42b** hergestellt. Unter Verwendung des deuterierten Substrats wurde eine Mischung aus nicht deuteriertem, teilweise deuteriertem und vollständig deuteriertem Produkt erhalten (Schema 28). Dies schließt eine ausschließlich intramolekulare Bildung des Ylids aus. Ein Kontrollexperiment mit deuterierter Benzoesäure zeigte einen erheblichen Einfluss der Säure in Bildung des Ylids. Damit ist die Ylidbildung aus dem Michael-Addukt mehr als eine Protonierungs-Deprotonierungs-Sequenz und nicht als intramolekularer Wasserstoffshift zu verstehen. Die synthetisierten Substrate wurden auf mögliche biologische Aktivität untersucht, jedoch wurde keine signifikante metabolische Aktivität festgestellt.

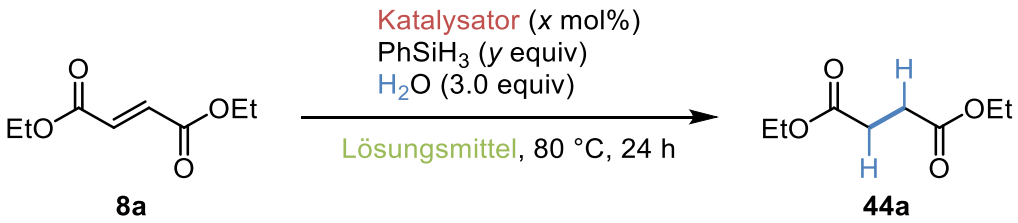


Schema 28. Kontrollexperimente durch den Umsatz von Deuterium markierten Substrate und durch die Zugabe von $PhCO_2D$. Für Reaktionsbedingungen **B** siehe Schema 27.

3.4 Reduktion von aktivierten Alkenen mittels Phosphorredoxkatalyse unter Einsatz von Wasser als Wasserstoffquelle[130]

Während der Untersuchungen zum Einfluss von Wasser auf die katalytische Basen freie Wittig-Reaktion wurde Bernsteinsäurediethylester als Nebenprodukt identifiziert. In ersten Kontrollversuchen stellte sich heraus, dass ohne Zugabe eines Elektrophils (Aldehyd) unter vergleichbaren Bedingungen in der Gegenwart von Wasser eine selektive Reduktion der Doppelbindung des Fumarsäurediethylesters auftritt. Dies ist in besonderem Maße bemerkenswert, da viele organische Silane in der Gegenwart von Wasser zu den jeweiligen Silanolen unter Bildung von Wasserstoff oxidiert werden und zu höheren Siloxanen kondensieren. Diese Reaktion ist im Falle des Phenylsilan in Abwesenheit einer Base jedoch verhältnismäßig langsam, was die Durchführung der Alkenreduktion ermöglicht. Die organokatalytische Reduktion von Alkenen ist in den meisten Fällen nur bei hohen Reaktionstemperaturen in Kombination mit Wasserstoff oder unter Verwendung von stark aktivierten Reduktionsmitteln, wie zum Beispiel Trichlorsilan möglich, wodurch die funktionale Gruppentoleranz und Substratbreite verringert wird.[131-133] Eine katalytische Methode zur selektiven Reduktion einer aktivierten Doppelbindung mit einem organischem Silan als Reduktionsmittel wäre eine signifikante Verbesserung hinsichtlich dieser Aspekte. Zunächst wurden die Reaktionsbedingungen optimiert (Tabelle 2). Beim Einsatz des Methyl substituierten Phosphetankatalysators **4ea** bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C in Butylacetat (BuOAc) wurde eine Ausbeute von 80% nach 24 h erzielt. Aus dem ^{1}H-NMR Spektrum der Reaktionsmischung ging hervor, dass das Phenylsilan vollständig umgesetzt wurde und keinerlei Silicium-Wasserstoff-Bindungen mehr für eine Reduktion zur Verfügung standen. Aus diesem Grund wurde die Menge an Phenylsilan erhöht und eine exzellente Ausbeute von 95% konnte erhalten werden. (Eintrag 2). Interessanterweise führte die Erhöhung der Katalysatorbeladung zu einer geringeren Ausbeute trotz vollen Umsatzes des Startmaterials. In der Reaktionslösung wurden Dimere als Nebenprodukte detektiert, welche sich wahrscheinlich über eine Rauhut-Currier-Reaktion bilden.[134] Eine andere ebenfalls mögliche Nebenreaktion ist die Hydrolyse der Doppelbindung wie von Toste und Mitarbeitern beschrieben.[135] Die Verringerung der Katalysatorbeladung auf 0.5 mol% führte zu einer schlechten Ausbeute von 18% (Eintrag 4). Unter diesen Bedingungen wurden verschiedene Lösungsmittel evaluiert. Der Einsatz von Toluol führten zu besseren Ausbeuten, weswegen weitere Optimierungsversuche in Toluol durchgeführt wurden. Verschiedene Substituenten am Phosphetanring (Einträge 7 und 8), Phospholenkatalysator **4ca** (Eintrag 9) und Phosphinankatalysator **4fa** (Eintrag 10) zeigten nur unbefriedigende Ausbeuten von maximal 11%. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der hohen Nukleophilie und des geringen sterischen Anspruchs des Katalysators **4ea**. Die Zugabe von Benzoesäure oder Triethylammoniumhydrochlorid hatte keinen positiven Einfluss auf die Reduktion.

Tabelle 2. Optimierung der Reaktionsparameter für die katalytische Reduktion von aktivierten Alkenen **8** mit Wasser als Wasserstoffquelle.

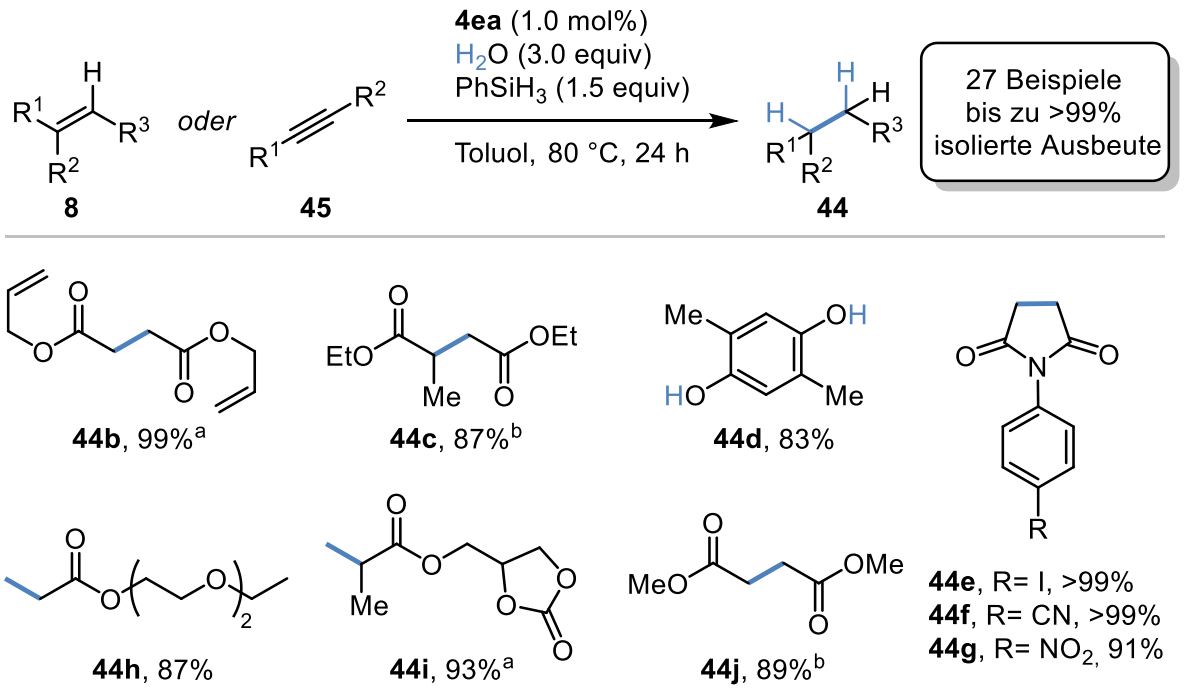


8a **44a**

Eintrag	Katalysator **4**	*x* / mol%	*y* / equiv	Lösungsmittel	Ausbeute **44a** /%[a]
1	**4ea**	1.0	1.0	BuOAc	80
2	**4ea**	1.0	1.5	BuOAc	95
3	**4ea**	5.0	1.5	BuOAc	82
4	**4ea**	0.5	1.5	BuOAc	18
5	**4ea**	0.5	1.5	Dioxan	35
6	**4ea**	0.5	1.5	Toluol	38
7	**4ef**	0.5	1.5	Toluol	4
8	**4ec**	0.5	1.5	Toluol	8
9	**4ca**	0.5	1.5	Toluol	11
10	**4fa**	0.5	1.5	Toluol	4
11[b]	**4ea**	0.5	1.5	Toluol	16
12[c]	**4ea**	0.5	1.5	Toluol	11
13	**4ea**	1.0	1.5	Toluol	>99

Reaktionsbedingungen: Diethylfumerate (**8a**, 0.50 mmol, 1.0 equiv), $PhSiH_3$ (1.0–1.5 equiv), Katalysator (**4**, 1.0 mol%), H_2O (3.0 equiv), Lösungsmittel (1.5 mL), *T*= 100–120 °C, 24 h. [a] Die Ausbeute und der Umsatz wurden mittels ^{1}H-NMR Spektroskopie unter Verwendung von Mesitylen als internen Standard bestimmt. [b] 5.0 mol% $PhCO_2H$ als Additiv. [c] 5.0 mol% $Et_3N{\cdot}HCl$ als Additiv.

Dies deutet daraufhin, dass die Phosphanoxidreduktion nicht der geschwindigkeits-bestimmende Schritt der Reaktion ist. Eine Erhöhung der Katalysatorbeladung führte letztendlich zum vollständigen Umsatz des Alkens und das Alkan wurde in einer Ausbeute von >99% isoliert. Anschließend wurden verschiedene Substrate in der organokatalytischen Reduktion evaluiert (Schema 29). Insgesamt wurden 25 Alkene sowie zwei Alkine zu den jeweiligen Alkanen reduziert. Nicht aktivierte Doppelbindungen wie in Substrat **44b** blieben während der Reaktion intakt. Ebenso konnten nach Anpassung der Reaktionsbedingungen trisubstituierte Alkene wie Substrat **8c** zum Alkan **44c** in einer Ausbeute von 87% umgesetzt werden.

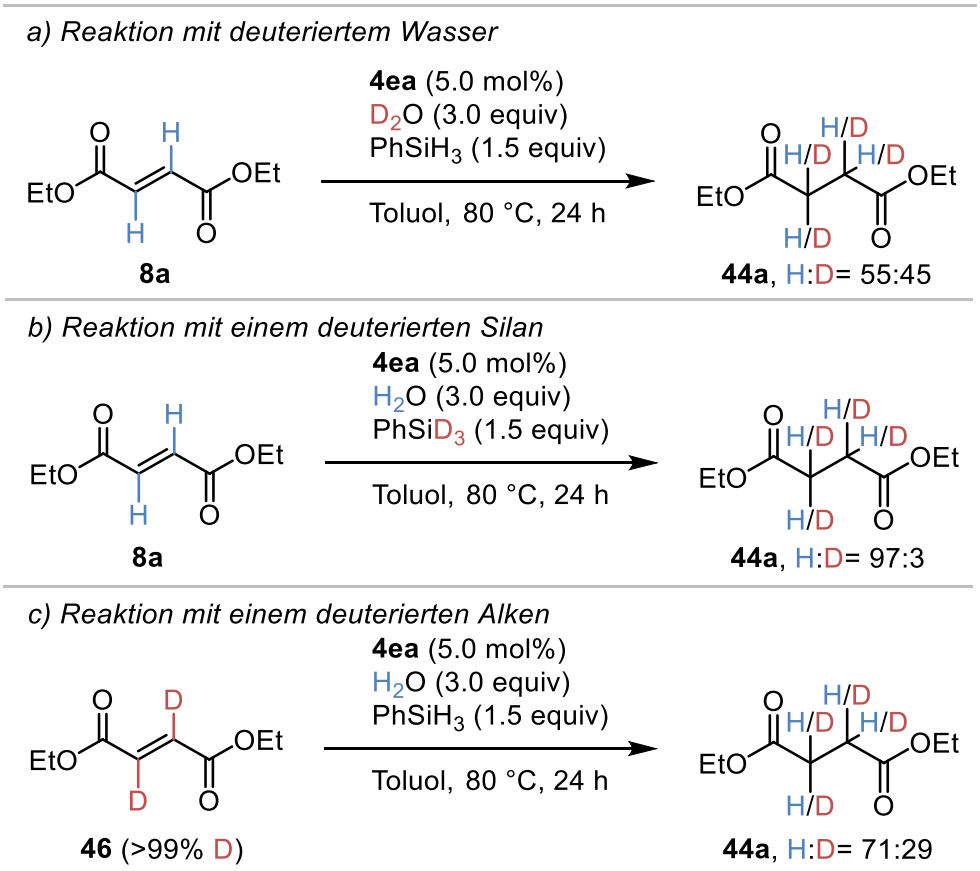


Schema 29. Ausgewählte Produkte der Reduktion von aktivierten Alkenen unter Verwendung eines Phosphetankatalysators und Wasser als Wasserstoffquelle. Reaktionsbedingungen: Alken (**8**, 1.0 mmol, 1.0 equiv), $PhSiH_3$ (1.5 equiv), Katalysator (**4ea**, 1.0 mol%), H_2O (3.0 equiv), Toluol (1.5 mL), *T*= 100–120 °C, 24 h.[a] 5 mol% **4ea**. [b] 20 mol% **4ea**, 100 °C, 3.0 equiv $PhSiH_3$, 6.0 equiv H_2O.

Ausgehend von einem Dimethylbenzoquinonderivats wurde das Dihydroquinon **44d** in einer Ausbeute von 83% synthetisiert. Zudem wurden verschiedene Maleimide in die jeweiligen Succinimide **44e–g** in exzellenten Ausbeuten von über 90% überführt. Dabei wurden verschiedene funktionelle Gruppen, die anfällig in Metall katalysierten Reaktionen sind, wie beispielsweise ein Aryliodid, ein Nitril oder eine Nitrofunktion, nicht reduziert. Die Methode konnte ebenfalls auf terminale Alkene angewendet werden. Verschiedene Acrylate wie **8h** und ein Methacrylat **8i** konnten in guten Ausbeuten reduziert werden. Alkine waren ebenfalls mögliche Substrate der Reaktion und Bernsteinsäuredimethylester (**44j**) wurde aus dem jeweiligen Alkin **45a** in einer Ausbeute von 89% hergestellt. Für den Umsatz von Fumarsäurediethylester (**8a**) wurden Untersuchungen zur Verwendung von PMHS als terminales Reduktionsmittel durchgeführt. Für eine effiziente Reaktion waren höhere Katalysatorbeladungen von 10 mol% notwendig. Andere Katalysatoren lieferten unter diesen Bedingungen keinerlei Reduktionsprodukt. Unter optimierten Bedingungen mit dem erneuerbaren Lösungsmittel BuOAc konnte der reduzierte Diester (**44a**) in einer Ausbeute von >99% erhalten werden.

Anschließend wurde der Mechanismus der Reaktion untersucht. Zunächst wurden Kontrollexperimente in der Abwesenheit von Katalysator oder Silan durchgeführt, wobei keinerlei Produktbildung beobachtet wurde. Ohne die Zugabe von Wasser wurden geringe Mengen an Produkt detektiert, welche wahrscheinlich durch Spuren von Wasser im

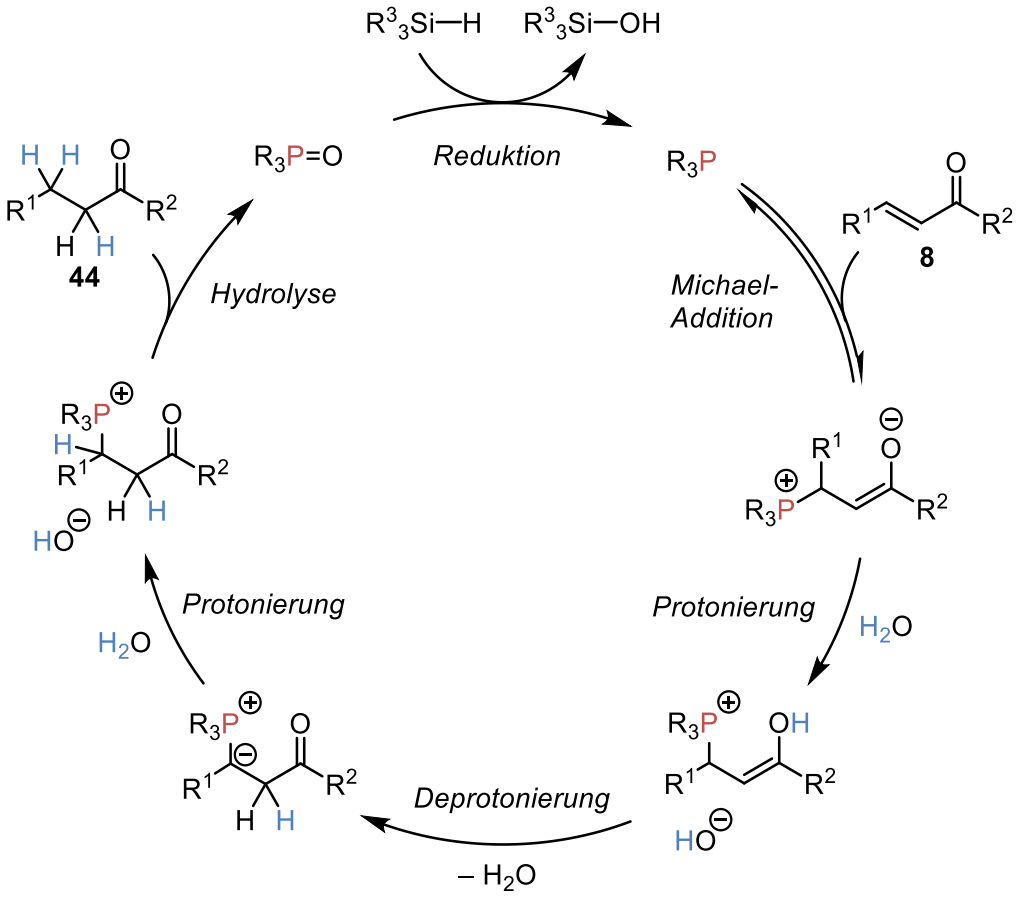
Lösungsmittel entstehen. Außerdem wurde Phenylsilan in der Gegenwart von Wasser in Toluol auf 80 °C erhitzt. ^{1}H-NMR Spektroskopie zeigte nach der Reaktion den Erhalt des Großteils an Silicium-Wasserstoff-Bindungen. Um genauere Informationen über den Mechanismus zu erhalten, wurden verschiedene Deuterium-Markierungsexperimente durchgeführt (Schema 30). Wenn die Reaktion mit Deuteriumoxid anstelle von Wasser durchgeführt wurde, konnte eine Mischung aus verschiedenen Isomeren erhalten werden (Schema 30, a). Der Gesamtgrad der Deuterierung der zwei α-Positionen wurde mittels ^{1}H-NMR Spektroskopie ermittelt und zeigte einen Deuteriumanteil von 45%. Dies deutet darauf hin, dass die Wasserstoffatome im Produkt tatsächlich vom Wasser und nicht dem Silan stammen. Um diese These zu bekräftigen, wurde ein deuteriertes Analogon des Phenylsilans synthetisiert und in der Modellreaktion umgesetzt. Hier wurden nur Spuren von Deuterium im Produkt detektiert (Schema 30, b). Diese stammen vermutlich aus einer H-D-Austauschreaktion von entstehenden Silanolen und Wasser. Des Weiteren wurde das doppelt deuterierte Alken **46** hergestellt und unter Standardreaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 30, c). Dies führte ebenfalls zu einer Mischung von Reaktionsprodukten mit einem Deuteriumanteil von 29%. Außerdem wurde durch ^{13}C-NMR Spektroskopie im Hauptprodukt der Reaktion eine CH_2 Gruppe detektiert.



Schema 30. Ausgewählte Isotopenmarkierungsexperimente in der Reduktion von aktivierten Alkenen mittels Phosphorredoxkatalyse.

Dies bedeutet, dass die C-D Bindung des Alkens in einem Schritt der Reaktion gespalten wird und gibt damit Hinweise auf den intermolekularen Mechanismus der Ylidbildung.

Der anhand der erhaltenen Ergebnisse der Kontrollexperimente und der Deuterium-Markierungsexperimente sowie die Ergebnisse von Untersuchungen mittels in situ NMR Spektroskopie aufgestellte Mechanismus ist in Schema 31 abgebildet. Das Phosphetanoxid wird zunächst vom Silan oder entstehenden Silanolen und Siloxanen zum Phosphetan reduziert. Das Phosphetan ist der Ruhezustand des Katalysators und es liegt ein sich schnell einstellendes Gleichgewicht mit dem freien Alkens zur Bildung eines Michael-Adduktes vor.



Schema 31. Postulierter Mechanismus der Phosphetanoxid katalysierten Reduktion von aktivierten Alkenen.

Dieses Michael-Addukt kann in Gegenwart von Wasser protoniert werden, was zur Bildung eines Phosphoniumhydroxids führt. Anschließende Deprotonierung führt zur Bildung des Ylids, wobei ein ursprünglicher Wasserstoff aus dem Alken eliminiert wurde. Diese Protonierung-Deprotonierung-Sequenz beinhaltet den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion. Der Mechanismus der Hydrolyse von Yliden ist umfassend untersucht und erfolgt zunächst über eine Protonierung und anschließenden Angriff des Hydroxidions auf das Phosphoratom.[26] Dabei entsteht das Produkt und der Katalysator wird in seine ursprüngliche Form überführt.

4 Zusammenfassung

Phosphorredoxkatalyse kann als Schlüsseltechnologie in neuen und nachhaltigen Methoden genutzt werden. Die breite Vielfalt an Phosphan vermittelten Reaktionen bietet zahlreiche Möglichkeiten zur Entwicklung neuer katalytischer Prozesse. Die Überführung von Reaktionen, die stöchiometrische Mengen an Phosphorreagenzien einsetzen, in katalytische Varianten führt zur Steigerung der Nachhaltigkeit und Effizienz eines Prozesses. Ebenso bietet Phosphorredoxkatalyse die Möglichkeit, neue zuvor nicht realisierbare Methoden zu entwickeln. Im Rahmen dieser Arbeit konnten bedeutsame Fortschritte auf dem Gebiet der Phosphorredoxkatalyse erzielt werden:

1) Die entwickelte Phosphan katalysierte Appel-Reaktion ist das erste Beispiel für eine breit einsetzbare Chlorierung mittels Phosphorredoxkatalyse. Die Problematik der auftretenden Nebenreaktionen von Chlorierungsreagenz und Silan konnten durch den Einsatz eines nukleophilen Phosphans und eines weniger elektrophilen Chlorierungsreagenz gelöst werden. Die Methode erlaubt den Umsatz verschiedener primärer, sekundärer und tertiärer Alkohole mit guter Toleranz von funktionellen Gruppen. Insgesamt konnten 27 verschiedene Alkylchloride in Ausbeuten von bis zu 95% isoliert werden. Epoxide und ein hydroxyfunktionalisiertes Oxetan konnten zu den jeweiligen Di- bzw. Trichloriden umgesetzt werden.

2) Verschieden substituierte Phosphetane wurden zum ersten Mal als Katalysatoren in der katalytischen Wittig-Reaktion eingesetzt. Ein Alkyl substituiertes Phosphetanoxid konnte zur effizienten Synthese von Alkenen bei Raumtemperatur und geringen Katalysatorbeladungen (1.0-2.0 mol%) verwendet werden. Dabei konnten 25 verschiedene Alkene in Ausbeuten von bis zu 97% erhalten werden. Außerdem konnte die Verwendung von Polymethylhydrosiloxan als terminales Reduktionsmittel mit diesem Katalysator erstmals realisiert werden. Die katalytische Variante der Wittig-Reaktion wurde von allen Reaktionen der Phosphorredoxkatalyse in den letzten 10 Jahren am intensivsten untersucht. Hohe Katalysatorbeladungen, harsche Reaktionsbedingungen, die Notwendigkeit von Additiven und die Inkompatibilität mit nachhaltigen Reduktionsmitteln sind die größten Probleme der vorherigen Katalysatorsysteme. Durch den Einsatz eines Phosphetankatalysators konnten diese Probleme gelöst werden.

3) Darüber hinaus wurde eine intramolekulare katalytische Basen freie Wittig-Reaktion zum Aufbau von biologisch relevanten Heterozyklen entwickelt. Die Anwendbarkeit dieser Methode konnte durch die Synthese von Benzoxepinonderivaten demonstriert werden. Die katalytische Basen freie Wittig-Reaktion ermöglicht den Aufbau des siebengliedrigen Rings in nur zwei Stufen, während frühere Syntheserouten sechs Stufen benötigten. Die Methode konnte zur Synthese von zwölf verschieden substituierten Benzoxepinonen in moderaten

Ausbeuten eingesetzt werden. Als Grund für die moderaten Ausbeuten konnte die Bildung eines Cumarinderivates als Nebenprodukt identifiziert werden, welches sich unter Reaktionsbedingungen zersetzt. Der Mechanismus der Reaktion wurde durch den Einsatz von Isotopen markierten Substraten untersucht und ein rein intramolekularer Mechanismus konnte ausgeschlossen werden.

4) Die Metall freie Reduktion von Alkenen ist in den meisten Fällen nur unter harschen Reaktionsbedingungen und mit schlechter funktionaler Gruppentoleranz möglich. Unter Verwendung eines Phosphetankatalysators konnte eine Methode zum Umsatz von Akzeptor substituierten Alkene zu den jeweiligen Alkanen entwickelt werden. Der Mechanismus der Reaktion wurde mittels NMR Spektroskopie, Isotopenmarkierung und Kontrollexperimenten untersucht. Das in situ generierte Phosphetan reagiert mit dem Alken zu einem Ylid, welches in der Gegenwart von Wasser zum Alkan und Phosphetanoxid reagiert. Die Reduktion verläuft hoch selektiv und die Produkte können in Ausbeuten von über 95% isoliert werden. Diese Methode stellt das erste Beispiel für eine organokatalytische Reduktion aktivierter Alkene mit einem organischem Silan als Reduktionsmittel und Wasser als Wasserstoffquelle dar.

5 Literaturverzeichnis

[1] D. H. Valentine Jr, J. H. Hillhouse, *Synthesis* **2003**, *2003*, 317–334.
[2] S. Xu, Z. He, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16885–16904.
[3] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57.
[4] P. A. Byrne, D. G. Gilheany, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6670–6696.
[5] D. H. A. Rocha, D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2443–2457.
[6] H. Pommer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 423–429.
[7] S. W. McCombie, C. A. Luchaco, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5775–5776.
[8] H. Jiang, W. Wang, W. Liu, C. Qiao, *Chinese J. Chem.* **2010**, *28*, 263–268.
[9] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
[10] E. Vedejs, T. J. Fleck, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5861–5871.
[11] E. Vedejs, C. F. Marth, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3948–3958.
[12] R. Robiette, J. Richardson, V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2394–2409.
[13] M. Oyo, Y. Masaaki, M. Teruaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935–939.
[14] S. Fletcher, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 739–752.
[15] K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651.
[16] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
[17] T. Yoshimitsu, N. Fukumoto, R. Nakatani, N. Kojima, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5425–5437.
[18] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646.
[19] Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353–1406.
[20] J. E. Leffler, R. D. Temple, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5235–5246.
[21] F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. van Halbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686–2695.
[22] F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J. M. de los Santos, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523–575.
[23] M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3106–3116.
[24] E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998.
[25] S. Liu, K. J. Edgar, *Biomacromolecules* **2015**, *16*, 2556–2571.
[26] P. A. Byrne, D. G. Gilheany, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9140–9154.
[27] M. G. Burnett, T. Oswald, B. J. Walker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, *1977*, 155–156.
[28] B. Pal, P. K. Pradhan, P. Jaisankar, V. S. Giri, *Synthesis* **2003**, *10*, 1549–1552.
[29] S.-H. Cao, X.-C. Zhang, Y. Wei, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2668–2672.
[30] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
[31] E. A. Broger, Hofmann LaRoche, US4246204A, **1979**.
[32] D. Hermeling, P. Bassler, P. Hammes, R. Hugo, P. Lechtken, H. Siegel, BASF, US5527966, **1994**.
[33] J. Lu, P. H. Toy, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815–838.
[34] C. R. Harrison, P. Hodge, B. J. Hunt, E. Khoshdel, G. Richardson, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3721–3728.
[35] A. G. M. Barrett, R. S. Roberts, J. Schröder, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2999–3001.
[36] M. K. W. Choi, H. S. He, P. H. Toy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9831–9834.

[37] P. S.-W. Leung, Y. Teng, P. H. Toy, *Synlett* **2010**, *2010*, 1997–2001.
[38] F. Sieber, P. Wentworth, J. D. Toker, A. D. Wentworth, W. A. Metz, N. N. Reed, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5188–5192.
[39] J.-C. Poupon, A. A. Boezio, A. B. Charette, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1415–1420.
[40] X. Tang, J. An, R. M. Denton, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 799–802.
[41] D. C. Batesky, M. J. Goldfogel, D. J. Weix, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9931–9936.
[42] C. J. O'Brien, J. L. Tellez, Z. S. Nixon, L. J. Kang, A. L. Carter, S. R. Kunkel, K. C. Przeworski, G. A. Chass, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6836–6839.
[43] C. J. O'Brien, Z. S. Nixon, A. J. Holohan, S. R. Kunkel, J. L. Tellez, B. J. Doonan, E. E. Coyle, F. Lavigne, L. J. Kang, K. C. Przeworski, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15281–15289.
[44] D. Herault, D. H. Nguyen, D. Nuel, G. Buono, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2508–2528.
[45] Y. Li, L.-Q. Lu, S. Das, S. Pisiewicz, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18325–18329.
[46] M.-L. Schirmer, S. Jopp, J. Holz, A. Spannenberg, T. Werner, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 26-29.
[47] K. Tamara, K. Gyorgy, *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 569–585.
[48] S. P. Marsden, A. E. McGonagle, B. McKeever-Abbas, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2589–2591.
[49] A. Voituriez, N. Saleh, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4443–4451.
[50] E. E. Coyle, B. J. Doonan, A. J. Holohan, K. A. Walsh, F. Lavigne, E. H. Krenske, C. J. O'Brien, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12907–12911.
[51] C. J. O'Brien, F. Lavigne, E. E. Coyle, A. J. Holohan, B. J. Doonan, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5854–5858.
[52] L. Pehlivan, E. Métay, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3151–3155.
[53] T. Krachko, V. Lyaskovskyy, M. Lutz, K. Lammertsma, J. C. Slootweg, *Z. anorg. allg. Chem.* **2017**, *643*, 916–921.
[54] J. A. Buonomo, C. G. Eiden, C. C. Aldrich, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14434–14438.
[55] M. Mehta, I. Garcia de la Arada, M. Perez, D. Porwal, M. Oestreich, D. W. Stephan, *Organometallics* **2016**, *35*, 1030–1035.
[56] T. Werner, M. Hoffmann, S. Deshmukh, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3286–3295.
[57] T. Werner, M. Hoffmann, S. Deshmukh, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6873–6876.
[58] M. Hoffmann, S. Deshmukh, T. Werner, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4532–4543.
[59] T. Werner, M. Hoffmann, S. Deshmukh, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6630–6633.
[60] V. M. Schmiedel, Y. J. Hong, D. Lentz, D. J. Tantillo, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2419–2422.
[61] M.-L. Schirmer, S. Adomeit, T. Werner, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3078–3081.
[62] Y.-L. Tsai, W. Lin, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 1040–1043.
[63] M.-L. Schirmer, S. Adomeit, A. Spannenberg, T. Werner, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2458–2465.
[64] M. L. Schirmer, A. Spannenberg, T. Werner, *Acta Cryst. C* **2016**, *72*, 504–508.
[65] N. Saleh, A. Voituriez, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4371–4377.
[66] R. M. Denton, J. An, B. Adeniran, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3025–3027.
[67] R. M. Denton, X. Tang, A. Przeslak, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4678–4681.
[68] R. M. Denton, J. An, B. Adeniran, A. J. Blake, W. Lewis, A. M. Poulton, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6749–6767.
[69] J. An, X. Tang, J. Moore, W. Lewis, R. M. Denton, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8769–8776.

[70] J. An, R. M. Denton, T. H. Lambert, E. D. Nacsa, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2993–3003.
[71] H. A. van Kalkeren, S. H. A. M. Leenders, C. R. A. Hommersom, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11290–11295.
[72] H. A. van Kalkeren, L. van Delft Floris, P. J. T. Rutjes Floris, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *85*, 817–828.
[73] J. A. Buonomo, C. C. Aldrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13041–13044.
[74] D. Hirose, M. Gazvoda, J. Košmrlj, T. Taniguchi, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4036–4039.
[75] R. H. Beddoe, H. F. Sneddon, R. M. Denton, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7774–7781.
[76] R. H. Beddoe, K. G. Andrews, V. Magné, J. D. Cuthbertson, J. Saska, A. L. Shannon-Little, S. E. Shanahan, H. F. Sneddon, R. M. Denton, *Science* **2019**, *365*, 910–914.
[77] L. Longwitz, T. Werner, *Science* **2019**, *365*, 866–867.
[78] H. A. van Kalkeren, J. J. Bruins, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1417–1421.
[79] D. C. Lenstra, P. E. Lenting, J. Mecinović, *Green Chem.* **2018**, *20*, 4418–4422.
[80] D. C. Lenstra, J. J. Wolf, J. Mecinović, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6536–6545.
[81] K. Watanabe, N. Yamagiwa, Y. Torisawa, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 251–258.
[82] F. G. Calvo-Flores, M. J. Monteagudo-Arrebola, J. A. Dobado, J. Isac-García, *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376*, 18–57.
[83] J. A. Buonomo, C. G. Eiden, C. C. Aldrich, *Synthesis* **2018**, *50*, 278–281.
[84] J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R. K. Mackie, R. J. G. Searle, *J. Chem. Soc.* **1965**, *1965*, 4831–4837.
[85] J. I. G. Cadogan, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1968**, *22*, 222–251.
[86] M. Kaur, R. Kumar, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 5330–5340.
[87] T. V. Nykaza, T. S. Harrison, A. Ghosh, R. A. Putnik, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6839–6842.
[88] K. D. Reichl, N. L. Dunn, N. J. Fastuca, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5292–5295.
[89] K. Lee, A. Blake, A. Tanushi, S. McCarthy, D. Kim, S. Loria, C. Donahue, K. Spielvogel, J. Keith, S. Daly, A. T. Radosevich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6993–6998.
[90] T. V. Nykaza, A. Ramirez, T. S. Harrison, M. R. Luzung, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3103–3113.
[91] T. V. Nykaza, J. C. Cooper, G. Li, N. Mahieu, A. Ramirez, M. R. Luzung, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15200–15205.
[92] J. R. Harris, M. T. Haynes, A. M. Thomas, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5083–5091.
[93] H. Fritzsche, U. Hasserodt, F. Korte, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1988–1993.
[94] L. Horner, W. D. Balzer, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 1157–1162.
[95] K. Naumann, G. Zon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7012–7023.
[96] E. H. Krenske, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3969–3977.
[97] W. Zhao, P. K. Yan, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 616–619.
[98] M. Lecomte, J. M. Lipshultz, S.-H. Kim-Lee, G. Li, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12507–12512.
[99] A. Ghosh, M. Lecomte, S.-H. Kim-Lee, A. T. Radosevich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2864–2869.
[100] O. M. Demchuk, R. Jasiński, K. M. Pietrusiewicz, *Heteroatom Chem.* **2015**, *26*, 441–448.

[101] M. Fianchini, *J. Org. Chem.* **2018**, 10.1021/acs.joc.8b00860.
[102] G. Keglevich, M. Fekete, T. Chuluunbaatar, A. Dobó, V. Harmat, L. Tőke, *J. Chem. Soc., Perkin 1* **2000**, *2000*, 4451–4455.
[103] L. D. Quin, J. P. Gratz, T. P. Barket, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1034–1041.
[104] U.-H. Felcht, G. Crass, *Phosphorus and Sulfur* **1982**, *13*, 291–300.
[105] V. K. Reddy, L. N. Rao, T. Oshikawa, M. Takahashi, M. Yamashita, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2002**, *177*, 1801–1806.
[106] A. Mochizuki, K. Takeshi, O. Haba, S. Kato, M. Ueda, *J. Photopolym. Sci. Tec.* **1998**, *11*, 225–230.
[107] K.-L. Wei, C.-H. Wu, W.-H. Huang, J.-J. Lin, S. A. Dai, *Macromolecules* **2006**, *39*, 12–14.
[108] J. J. McBride, E. Jungermann, J. V. Killheffer, R. J. Clutter, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1833–1836.
[109] K. Zheng, H. H. Lou, P. Gangadharan, K. Kanchi, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 9300–9309.
[110] H. A. van Kalkeren, A. L. Blom, F. P. J. T. Rutjes, M. A. J. Huijbregts, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1255–1263.
[111] D. F. J. Hamstra, D. C. Lenstra, T. J. Koenders, F. P. J. T. Rutjes, J. Mecinović, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6426–6432.
[112] J. Lipowitz, S. A. Bowman, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 162–165.
[113] N. J. Lawrence, M. D. Drew, S. M. Bushell, *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1999**, *1999*, 3381–3391.
[114] N. M. Hein, Y. Seo, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Green Chem.* **2019**, *21*, 2662–2669.
[115] L. Longwitz, S. Jopp, T. Werner, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7863–7870.
[116] J. Drabowicz, J. Luczak, M. Mikolajczyk, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9565–9568.
[117] G. A. Hiegel, J. Ramirez, R. K. Barr, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1415–1419.
[118] W. Pluempanupat, W. Chavasiri, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6821–6823.
[119] W. Pluempanupat, O. Chantarasriwong, P. Taboonpong, D. O. Jang, W. Chavasiri, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 223–226.
[120] M. Rossberg, W. Lendle, G. Pfleiderer, A. Tögel, E. Dreher, E. Langer, H. Rassaerts, P. Kleinschmidt, H. Strack, R. Cook, U. Beck, K. Lipper, T. R. Torkelson, E. Löser, K. K. Beutel, T. Mann, *Chlorinated Hydrocarbons* in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. 1*, (eds), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**,
[121] A. N. Thakore, P. Pope, A. C. Oehlschlager, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2617–2626.
[122] J. Long, J. Chen, R. Li, Z. Liu, X. Xiao, J.-H. Lin, X. Zheng, J.-C. Xiao, *Synlett* **2018**, *30*, 181–184.
[123] L. Longwitz, A. Spannenberg, T. Werner, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9237–9244.
[124] A. Grandane, L. Longwitz, C. Roolf, A. Spannenberg, H. Murua Escobar, C. Junghanss, E. Suna, T. Werner, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1320–1329.
[125] S.-T. Huang, H.-S. Kuo, C.-T. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7473–7475.
[126] P. Kahnberg, C. W. Lee, R. H. Grubbs, O. Sterner, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5203–5208.
[127] B. W. T. Gruijters, A. van Veldhuizen, C. A. G. M. Weijers, J. B. P. A. Wijnberg, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 558–561.
[128] P. Lemaire, G. Balme, P. Desbordes, J.-P. Vors, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4209–4219.
[129] S.-H. Ahn, H. N. Lim, K.-J. Lee, *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1701–1706.
[130] L. Longwitz, T. Werner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, DOI: 10.1002/anie.201912991.

[131] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660–6662.
[132] X. Xia, Z. Lao, P. H. Toy, *Synlett* **2019**, *30*, 1100–1104.
[133] J. Lam, K. M. Szkop, E. Mosaferi, D. W. Stephan, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3592–3612.
[134] C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4069–4084.
[135] I. C. Stewart, R. G. Bergman, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8696–8697.
[136] L. Longwitz, T. Werner, *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91*, 95–102.

6 Anhang

Die Angaben zu den Eigenanteilen der Publikationen sind angegeben.

Originalarbeiten

Anlage 1: L. Longwitz, S. Jopp, T. Werner, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7863–7870.

„Organocatalytic Chlorination of Alcohols by P(III)/P(V) Redox Cycling"

Ein Teil der experimentellen Arbeiten und der Auswertung von Analytikdaten wurden von mir durchgeführt. Des Weiteren wurde ein Großteil des Manuskripts von mir verfasst. Der eigene Anteil liegt bei 60%.

Anlage 2: L. Longwitz, A. Spannenberg, T. Werner, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9237–9244.

„Phosphetane Oxides as Redox Cycling Catalysts in the Catalytic Wittig Reaction at Room Temperature"

Die experimentellen Arbeiten und der Auswertung von Analytikdaten mit Ausnahme der Röntgenstrukturanalyse wurden von mir durchgeführt. Des Weiteren wurde ein Großteil des Manuskripts von mir verfasst. Der eigene Anteil liegt bei 90%.

Anlage 3: A. Grandane, L. Longwitz, C. Roolf, A. Spannenberg, H. Murua Escobar, C. Junghanss, E. Suna, T. Werner, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1320–1329

„Intramolecular Base-Free Catalytic Wittig Reaction: Synthesis of Benzoxepinones"

Ein Teil der experimentellen Arbeiten und der Auswertung von Analytikdaten wurden von mir durchgeführt. Des Weiteren wurde ein Teil des Manuskripts von mir verfasst. Der eigene Anteil liegt bei 40%.

Anlage 4: L. Longwitz, T. Werner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, DOI: 10.1002/anie.201912991.

"*Reduction of activated alkenes by P(III)/P(V) redox cycling catalysis*"

Die experimentellen Arbeiten und der Auswertung von Analytikdaten wurden von mir durchgeführt. Des Weiteren wurde ein Großteil des Manuskripts von mir verfasst. Der eigene Anteil liegt bei 95%.

Anlage 5: L. Longwitz, T. Werner, *Pure. Appl. Chem.* **2019**, *91*, 95–102. (Review)

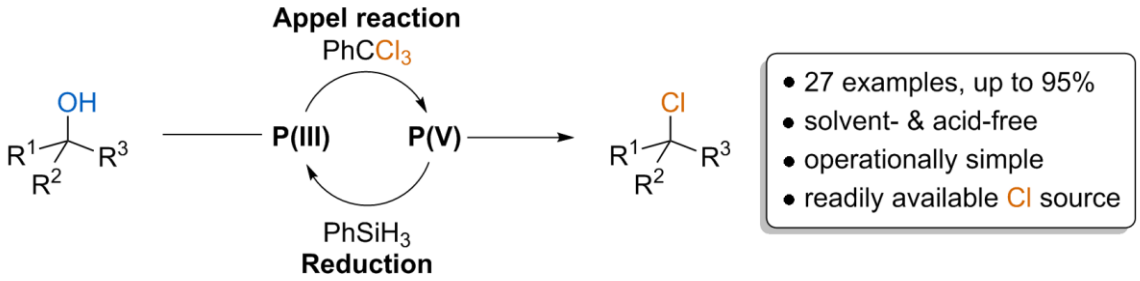
"*Recent advances in catalytic Wittig-type reactions based on P(III)/P(V) redox cycling*"

In der vorliegenden Publikation wurde das Manuskript in Zusammenarbeit mit Thomas Werner verfasst. Der eigene Anteil liegt bei 50%.

6.1 Organocatalytic Chlorination of Alcohols by P(III)/P(V) Redox Cycling

L. Longwitz, S. Jopp, T. Werner, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7863–7870.

DOI: 10.1021/acs.joc.9b00741

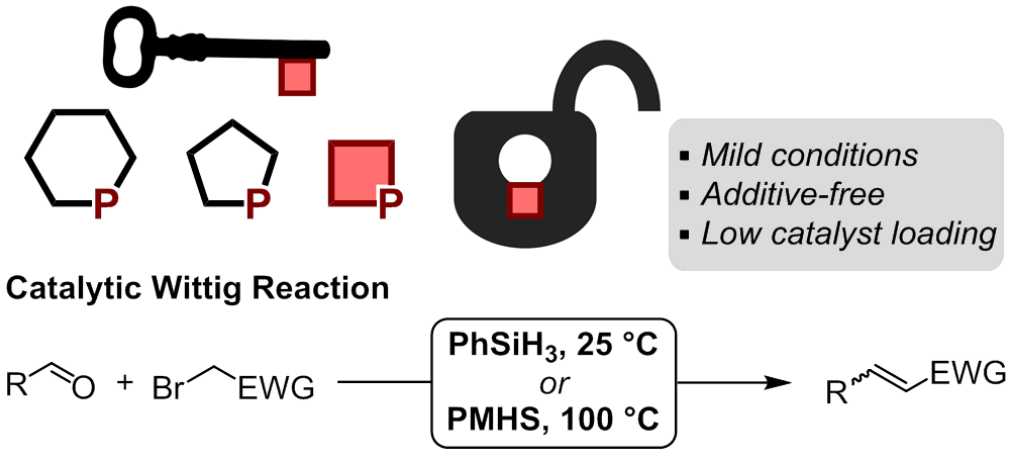


Abstract: A catalytic system for the chlorination of alcohols under Appel conditions was developed. Benzotrichloride is used as a cheap and readily available chlorinating agent in combination with trioctylphosphane as the catalyst and phenylsilane as the terminal reductant. The reaction has several advantages over other variants of the Appel reaction, e.g., no additional solvent is required and the phosphane reagent is used only in catalytic amounts. In total, 27 different primary, secondary, and tertiary alkyl chlorides were synthesized in yields up to 95%. Under optimized conditions, it was also possible to convert epoxides and an oxetane to the dichlorinated products.

6.2 Phosphetane Oxides as Redox Cycling Catalysts in the Catalytic Wittig Reaction at Room Temperature

L. Longwitz, A. Spannenberg, T. Werner, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9237–9244.

DOI: 10.1021/acscatal.9b02456

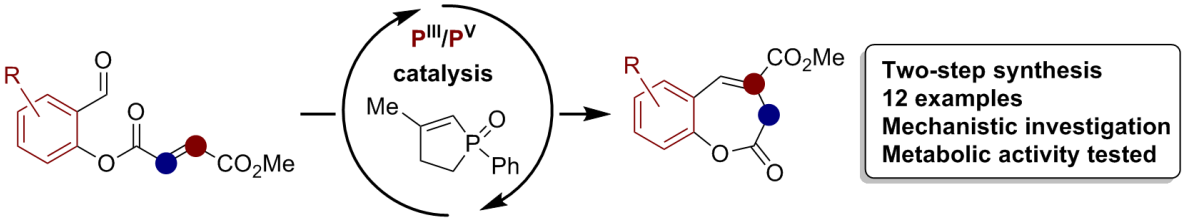


Abstract: Recently, phosphorus redox cycling has gained significant importance for a number of transformations originally requiring the use of stoichiometric amounts of phosphorus reagents. While these methodologies have several benefits, high catalyst loadings (≥10 mol %) and harsh reaction conditions (*T*≥100 °C) often limit their versatility and applicability. Herein, we report differently substituted phosphetane oxides as efficient catalysts for the catalytic Wittig reaction. The phosphetane scaffold is easy to modify, and a number of catalysts can be obtained in a simple two-step synthesis. The activity in the Wittig reaction significantly surpasses previously reported phospholane-based catalysts and the reaction can be conducted with catalyst loadings as low as 1.0 mol % even at room temperature. Furthermore, a Brønsted acid additive is no longer required to achieve high yields at these mild conditions. A methyl-substituted phosphetane oxide was employed to synthesize 25 different alkenes with yields of up to 97%. The methodology has a good functional group tolerance and the reaction can be performed starting with alkyl chlorides, bromides, or iodides. Additionally, it was possible to use poly(methylhydrosiloxane) as the terminal reductant in the catalytic Wittig reaction employing 2-MeTHF as a renewable solvent. The intermediates of the Wittig reaction were analyzed by ^{31}P NMR spectroscopy, and in situ NMR experiments confirmed phosphane oxide as the resting state of the catalyst. Further kinetic investigations revealed a striking influence of the base on the rate of phosphane oxide reduction.

6.3 Intramolecular Base-Free Catalytic Wittig Reaction: Synthesis of Benzoxepinones

A. Grandane, L. Longwitz, C. Roolf, A. Spannenberg, H. Murua Escobar, C. Junghanss, E. Suna, T. Werner, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1320–1329.

DOI: 10.1021/acs.joc.8b02789

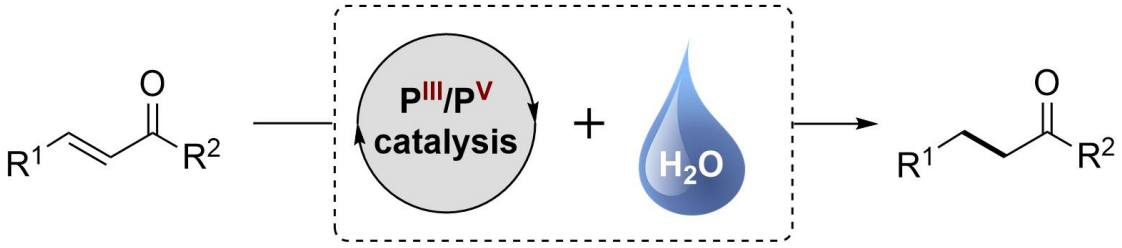


Abstract: A straightforward two-step synthesis of benzoxepinones was developed via base-free phosphane-catalyzed Wittig reaction. 3-Methyl-1-phenyl-2-phospholene 1-oxide was used as a precatalyst and trimethoxysilane as a reducing agent. Additionally benzoic acid is employed as a catalyst to facilitate the reduction of the phosphane oxide. Mechanistic investigation revealed the formation of a coumarin as a side product, which was identified by 2D NMR experiments. First results of metabolic activity tests on the prepared benzoxepinones are reported.

6.4 Reduction of activated alkenes by P(III)/P(V) redox cycling catalysis

L. Longwitz, T. Werner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *Accepted Manuscript*.

DOI: 10.1002/anie.201912991.

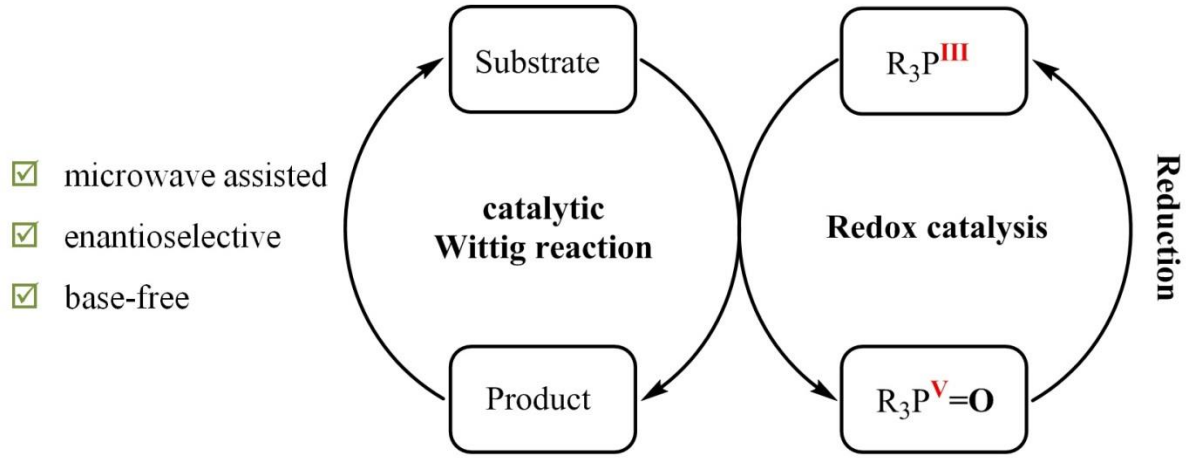


Abstract: In this work, the carbon-carbon double bond of unsaturated carbonyl compounds is readily reduced by a phosphetane oxide catalyst in the presence of a simple organosilane as terminal reductant and water as the hydrogen source. A catalyst screening was conducted and quantitative hydrogenation was observed when 1.0 mol% of a methyl substituted phosphetane oxides was employed as the catalyst. The procedure is highly selective towards activated double bonds tolerating a variety of functional groups which are usually prone to reduction. In total, 25 alkenes and two alkynes were hydrogenated to the corresponding alkanes in excellent yields up to 99%. Notably, less active poly(methylhydrosiloxane) could also be utilized as the terminal reductant. Mechanistic investigation revealed the phosphane as the catalyst resting state and a protonation/deprotonation sequence as the crucial step in the catalytic cycle.

6.5 Recent advances in catalytic Wittig-type reactions based on P(III)/P(V) redox cycling[136]

L. Longwitz, T. Werner, *Pure. Appl. Chem.* **2019**, *91*, 95–102.

DOI: 10.1515/pac-2018-0920



Abstract: Numerous organic transformations are based on the use of stoichiometric amounts of phosphorus reagents. The formation of phosphane oxides from phosphanes is usually the thermodynamic driving force for these reactions. The stoichiometric amounts of phosphane oxide which are formed as by-products often significantly hamper the product purification. Organophosphorus catalysis based on P(III)/P(V) redox cycling aims to address these problems. Herein we present our recent advances in developing catalytic Wittig-type reactions. More specifically, we reported our results on catalytic Wittig reactions based on readily available $Bu_3P=O$ as pre-catalyst as well as the first microwave-assisted version of this reaction and the first enantioselective catalytic Wittig reaction utilizing chiral phosphane catalysts. Further developments led to the implementation of catalytic base-free Wittig reactions yielding highly functionalized alkylidene and arylidene succinates.

Curriculum Vitae

Lars Longwitz

Geburtstag: 23/04/1994

Geburtsort: Lübeck

Ausbildung und beruflicher Werdegang

Seit 06/2017	**Leibniz Institut für Katalyse an der Universität Rostock**
	Promotion – „Entwicklung von neuen Methoden in der Phosphorredoxkatalyse“
	Betreuer: PD. Dr. T. Werner
10/2015–05/2017	**Masterstudium Chemie an der Universität Rostock**
	Gesamtnote: 1.1 (ECTS Note: A)
	Masterarbeit - „Synthese von immobilisierten Phosphoniumsalzen und ihre katalytische Anwendung“
	Betreuer: PD Dr. T. Werner, Prof. J. G. de Vries
10/2012–10/2015	**Bachelorstudium Chemie an der Universität Rostock**
	Gesamtnote: 1.9
	Bachelorarbeit - „Synthese und Funktionalisierung von Benzothiazolpyrimidin-4-onen“
	Betreuer: Dr. P. Ehlers, Prof. P. Langer
2004–2012	**Carl-Jacob-Burckhardt-Gymnasium, Lübeck**
	Abitur

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

9) L. Longwitz, T. Werner, Reduction of activated alkenes by P(III)/P(V) redox cycling catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, DOI: 10.1002/anie.201912991.

8) L. Longwitz, A. Spannenberg, T. Werner, Phosphetane Oxides as Redox Cycling Catalysts in the Catalytic Wittig Reaction at Room Temperature. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9237–9244.

7) L. Longwitz, T. Werner, The Mitsunobu reaction, reimagined. *Science* **2019**, *365*, 866–867. (Invited perspective)

6) L. Longwitz, S. Jopp, T. Werner, Organocatalytic Chlorination of Alcohols by P(III)/P(V) Redox Cycling. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7863–7870.

5) A. Grandane, L. Longwitz, C. Roolf, A. Spannenberg, H. Murua Escobar, C. Junghanß, E. Suna, T. Werner, Intramolecular Base-Free Catalytic Wittig Reaction: Synthesis of Benzoxepinones. *J. Org. Chem.* **2019,** *84*, 1320–1329.

4) L. Longwitz, T. Werner, Recent advances in catalytic Wittig-type reactions based on P(III)/P(V) redox cycling. *Pure Appl. Chem.* **2019,** *91*, 95–103.

3) L. Longwitz, J. Steinbauer, A. Spannenberg, T. Werner, Calcium-Based Catalytic System for the Synthesis of Bio-Derived Cyclic Carbonates under Mild Conditions. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 665–672.

2) J. Steinbauer, L. Longwitz, M. Frank, J. Epping, U. Kragl, T. Werner, Immobilized bifunctional phosphonium salts as recyclable organocatalysts in the cycloaddition of CO2 and epoxides. *Green Chem.* **2017**, *19*, 4435–4445.

1) H. Büttner, L. Longwitz, J. Steinbauer, C. Wulf, T. Werner, Recent Developments in the Synthesis of Cyclic Carbonates from Epoxides and CO2. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 50.

Wissenschaftliche Vorträge

3) Evaluation of novel P-based organocatalysts in the activation of small molecules and P(III)/P(V)-redox catalysis, L. Longwitz, A. Grandane, U. Kragl, J. von Langermann, A. Schulz, C. Junghanß, H. M. Escobar, C. Roolf, T. Werner, 3. International P-Campus Symposium, 08–09/11/2017, Rostock, Deutschland.

2) Synthesis of immobilized phosphonium salts and their application in the synthesis of cyclic carbonates, L. Longwitz, J. Steinbauer, M. Frank, J. Epping, T. Werner, 22nd International Conference of Phosphorus Chemistry (ICPC), 08–13/07/2018, Hungarian Chemical Society, Budapest, Ungarn.

1) Reducing waste by P(III)/P(V) redox cycling – and what that actually means, L. Longwitz, T. Werner, 5. International P-Campus Symposium, 12–13/11/2019, Rostock, Deutschland.

JOC The Journal of Organic Chemistry
Cite This: J. Org. Chem. 2019, 84, 7863−7870
Article
pubs.acs.org/joc

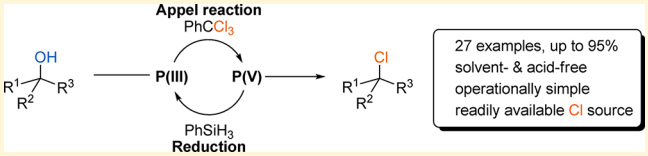
Organocatalytic Chlorination of Alcohols by P(III)/P(V) Redox Cycling

Lars Longwitz, Stefan Jopp, and Thomas Werner*

Leibniz Institute for Catalysis at the University of Rostock, Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock, Germany

Supporting Information

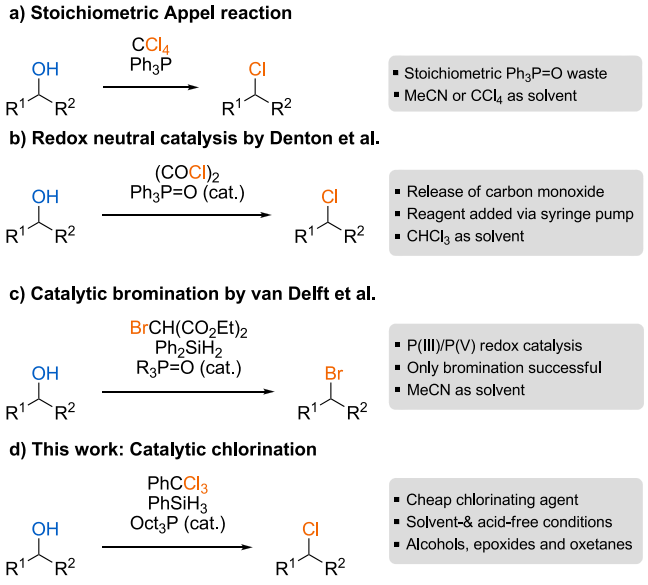
ABSTRACT: A catalytic system for the chlorination of alcohols under Appel conditions was developed. Benzotrichloride is used as a cheap and readily available chlorinating agent in combination with trioctylphosphane as the catalyst and phenylsilane as the terminal reductant. The reaction has several advantages over other variants of the Appel reaction, e.g., no additional solvent is required and the phosphane reagent is used only in catalytic amounts. In total, 27 different primary, secondary, and tertiary alkyl chlorides were synthesized in yields up to 95%. Under optimized conditions, it was also possible to convert epoxides and an oxetane to the dichlorinated products.



INTRODUCTION

Chlorinated hydrocarbons are among the most utilized starting materials in organic synthesis due to the great value of nucleophilic substitution reactions for the stepwise construction of complex molecules.[1] Their direct synthesis from alcohols can be achieved in various ways, and is performed even on an industrial scale.[2−7] The Appel reaction uses phosphanes and organic chlorinating agents like carbon tetrachloride to convert alcohols stereoselectively to the corresponding alkyl chlorides (Scheme 1a).[8] Although this methodology is excellent for the conversion of complex structures under mild conditions, a definite drawback is the generation of stoichiometric phosphane oxide by-product, which complicates product purification.[9] Recently, there has been a growing interest in the development of catalytic variants of common organic transformations, like the Wittig,[10−15] Cadogan,[16] Mitsonobu,[17,18] or Staudinger[19,20] reaction.[21,22] In these reactions, phosphane oxide is reduced in situ back to the phosphane by a suitable terminal reductant, which eliminates problems concerning the separation of the product from the phosphane oxide waste. The terminal reductant needs to chemoselectively react with phosphane oxide, and organosilanes have been found to be especially fitting for this task.[23] In recent years, variations of the Appel reaction largely focused on the use of alternative chlorinating agents, like dichloroselenurane (Ph_2SeCl_2),[24] ammonium salts in combination with DDQ[25] or 1,2-dihaloethanes,[26] trichloroisocyanuric acid,[27] or other small compounds bearing a CCl_3 group.[28] These procedures improved reaction times and stereoselectivity and allowed for the conversion of more demanding substrates, but still required the use of stoichiometric amounts of phosphane reagent. In 2010, Denton et al. presented catalytic chlorination employing a phosphane oxide catalyst under redox neutral conditions (Scheme 1b).[29−32] The active chlorophosphonium salt is generated from the oxalylchloride, releasing CO_2 and toxic CO in the process. Concerning the development of a catalytic Appel reaction, van Delft et al. presented dibenzophosphole oxides as catalysts for the bromination of alcohols using diphenylsilane as the terminal reductant (Scheme 1c).[33,34] Although alkyl bromides could be obtained in moderate to good yields under catalytic conditions, the protocol could not be transferred to the chlorination of alcohols. The authors pointed out that the balance of electrophilicity of the chlorinating agent and nucleophilicity of the phosphane catalyst would be crucial for a successful catalytic Appel reaction. Huijbregts et al. reported a life cycle assessment of the catalytic Appel reaction compared with a classic variant using stoichiometric amounts of phosphane.[35] The highest share of the cumulative energy demand and greenhouse gas emissions for the catalytic reaction was attributed to the solvent (MeCN) and chlorine source

Scheme 1. Synthesis of Alkyl Halides from Alcohols Using Phosphorus Reagents under Appel Conditions



Received: March 15, 2019
Published: May 28, 2019

Downloaded via LIKAT ROSTOCK on November 18, 2019 at 18:39:12 (UTC).
See https://pubs.acs.org/sharingguidelines for options on how to legitimately share published articles.

© 2019 American Chemical Society

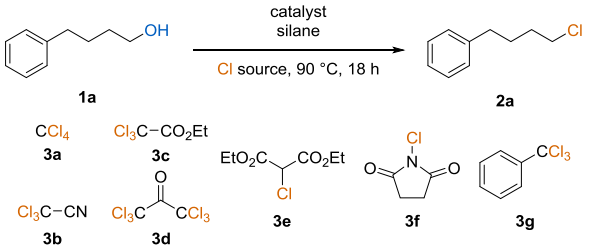
DOI: 10.1021/acs.joc.9b00741
J. Org. Chem. 2019, 84, 7863−7870

(diethyl chloromalonate). Thus, a catalytic Appel reaction would require improvements in these areas to be competitive with the classic reaction. Herein, we present a protocol using benzotrichloride ($PhCCl_3$) as the chlorine source in combination with trioctylphosphane (Oct_3P) as the catalyst to convert alcohols under solvent-free conditions to the respective chlorides.

RESULTS AND DISCUSSION

We started our investigation by staying close to the classic Appel conditions in the model reaction of 4-phenyl 1-butanol (**1a**) to the corresponding chloride **2a**.[36] When alcohol **1a** was converted with an excess of CCl_4 in the presence of 10 mol % triphenylphosphane and a stoichiometric amount of phenylsilane at 90 °C for 18 h, only 9% of the product was obtained, indicating no successful turnover under these conditions (Table 1, entry 1). Alkyl phosphanes are not commonly used in the

Table 1. Screening of Potential Catalysts, Various Silanes as Reducing Agents, Chlorine Sources, and Optimization of Reaction Conditions[a,36]



entry	catalyst (10 mol %)	silane (equiv)	Cl source	yield **2a**/%[b]
1	Ph_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3a**	9 (14)
2	Bu_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3a**	39 (46)
3	tBu_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3a**	2 (13)
4	Oct_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3a**	45 (50)
5	Oct_3P	Ph_2SiH_2 (1.50)	**3a**	7 (18)
6	Oct_3P	$(MeO)_3SiH$ (3.00)	**3a**	3 (96)
7	Oct_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3b**	34 (84)
8	Oct_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3c**	27 (52)
9	Oct_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3d**	51 (94)
10	Oct_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3e**	6 (68)
11[c]	Oct_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3f**	8 (84)
12	Oct_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3g**	55 (65)
13[d]	Oct_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3g**	82 (96)
14[e]	Oct_3P	$PhSiH_3$ (1.00)	**3g**	93 (>99)

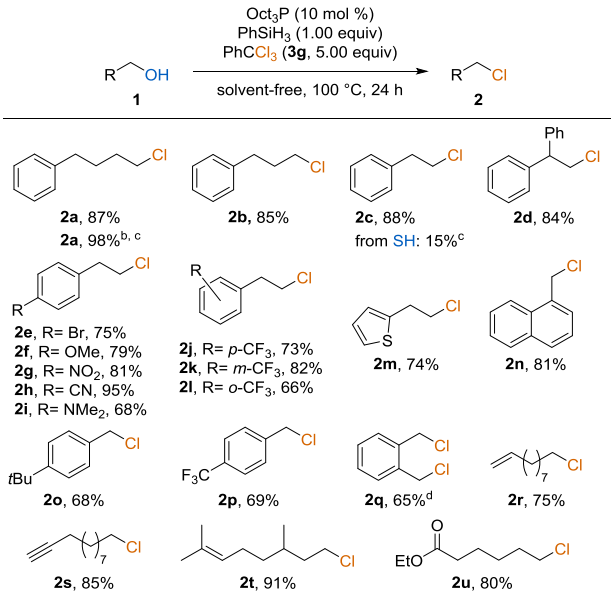
[a]Standard reaction conditions: **1** (1.00 mmol, 1.00 equiv), catalyst (10 mol %), silane (1.00 equiv), chlorine source **3** (2 mL); 90 °C for 18 h. [b]Conversion given in parenthesis. Yield and conversion were determined by GC-FID using hexadecane as the internal standard. [c]Solvent-free, 1.00 equiv of **3f**. [d]Solvent-free, 5.00 equiv of **3g**. [e]Solvent-free, 5.00 equiv of **3g**, 100 °C, 24 h.

classic Appel reaction due to their high nucleophilicity and violent reaction with CCl_4.[8,37,38] However, since the slow reduction of the phosphane oxide limits the amount of free phosphane present in the reaction mixture, we envisioned a controlled reaction when using a more nucleophilic trialkyl phosphane in catalytic amounts. Indeed, a significant higher yield of 39% was observed using 10 mol % tributyl phosphane (Bu_3P) as the catalyst (entry 2). Increasing the steric demand on the phosphane generally leads to lower yields, and the best catalyst was found to be trioctyl phosphane, giving the product in a yield of 45% (entries 3 and 4). Phenylsilane proved to be most suitable terminal reductant compared with other more substituted organosilanes, like diphenylsilane or trimethoxysilane (entries 5 and 6). Subsequently, we turned our attention to the chlorination reagent **3**, which was used in a large excess (entries 7−12). Enhancing the electrophilic character by introduction of cyano or ester groups reduced the yield slightly to 34 and 27%, respectively, but the selectivity of the reaction greatly decreased (entries 7 and 8). Triphosgene (**3d**) could be used as a chlorine source with moderate yield of 51%, albeit poor selectivity was observed (entry 9). van Delft et al. used diethyl chloromalonate (**3e**) in their catalytic Appel reaction but only with limited success.[34] We also investigated this chlorinating agent with trioctylphosphane as the catalyst, but poor yield of only 6% was observed (entry 10).

The chloronium source *N*-chlorosuccinimide (**3f**) lead to a complex reaction mixture under these conditions, even when only a stoichiometric amount of **3f** was added (entry 11). Additionally, benzotrichloride (**3g**) was employed as a halogen source and a yield of 55% with good selectivity was observed (entry 12). Notably, benzotrichloride (**3g**) is readily available in large amounts at low prices and has, to the best of our knowledge, not been used successfully as a chlorination reagent up until now. Subsequently, reaction conditions were adjusted by reducing the amount of the chlorinating agent (entry 13) and changing the reaction temperature and time to give the desired product in a yield of 93% (entry 14).[36]

With a suitable protocol for the catalytic chlorination of alcohols in hand, we examined the substrate scope of our catalytic system under optimized conditions (Scheme 2). The product **2a** of the model reaction was isolated in a yield of 87%. The scalability of the progress was tested by converting the

Scheme 2. Scope of Primary Alcohols in the Catalytic Appel Reaction[a]



[a]Standard reaction conditions: **1** (1.00 mmol, 1.00 equiv), Oct_3P (10 mol %), phenylsilane (1.00 equiv), $PhCCl_3$ (**3g**, 5.00 equiv), solvent-free; 100 °C for 24 h. Isolated yields are given. [b]The reaction was performed on a 5.00 g (33.3 mmol) scale. [c]Yield was determined with GC-FID using hexadecane as the internal standard. [d]1,2-Benzenedimethanol (**1q**, 1.00 mmol, 1.00 equiv), Oct_3P (20 mol %), phenylsilane (2.00 equiv), $PhCCl_3$ (**3g**, 10.00 equiv).

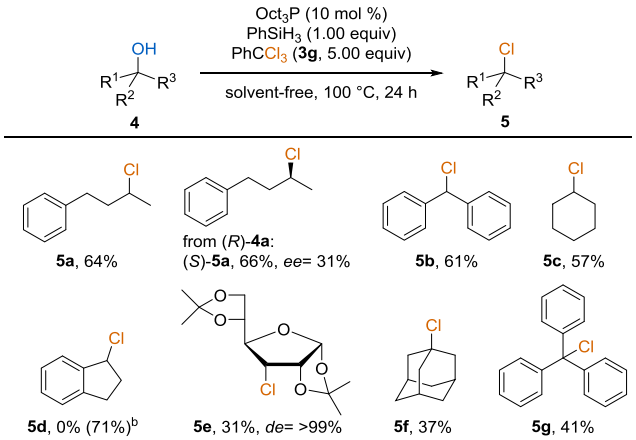
DOI: 10.1021/acs.joc.9b00741
J. Org. Chem. 2019, 84, 7863−7870

model substrate **1a** in a multigram scale, and a yield of 98% of the corresponding chloride **2a** was obtained. Alkyl chlorides **2b** and **2c** bearing shorter alkyl chains were isolated in excellent yields of 85 and 88%, respectively. We were also interested in the possible conversion of mercaptans, but a yield of only 15% of 1-chloro-2-phenyl ethane (**2c**) was obtained starting from the respective thiol. The diphenyl-substituted ethanol **1d** gave the respective chloride **2d** in a yield of 84%. Furthermore, different para substituted 2-phenyl 1-ethanol derivates **1e−i** were converted with good to excellent yields and functional groups, like nitro (**2g**), cyano (**2h**), or amino (**2i**), were compatible with the protocol.

Introduction of a trifluoromethyl group in para, meta, or ortho position gave the corresponding alkyl halides **2j−2l** in moderate to good yields. The thiophene-substituted alcohol **1m** and naphthyl derivate **1n** were converted in yields of 74 and 81%. The para substituted benzylchlorides **2o** and **2p** were obtained in yields of 68 and 69%. Doubling the amount of phosphane, silane, and chlorinating agent enabled the isolation of the dichloride **2q** in a moderate yield of 65%. Four aliphatic alcohols **1r−u** were converted to the respective alkyl chlorides in yields between 75 and 91%, and the alkene groups (**2r** and **2t**) as well as an alkyne group (**2s**) were well tolerated.

With overall good to excellent yields for the primary substrates, we then applied our reaction conditions onto secondary and tertiary alcohols **4a−g** (Scheme 3). The

Scheme 3. Scope of Secondary and Tertiary Alcohols in the Catalytic Appel Reaction[a]

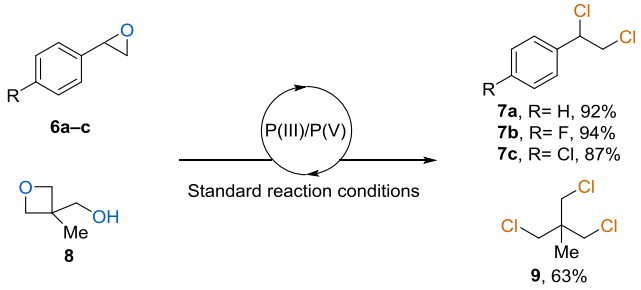


[a]For standard reaction conditions, see Scheme 2. *ee* was determined by chiral GC-FID. *de* was determined by GC-FID. [b]Isolated yield of the corresponding alkene derivate in parenthesis.

secondary alkyl chloride **5a** was obtained in a good yield of 64% without changing reaction conditions. Biaryl-substituted alcohol **4b** was converted to the respective chloromethylene dibenzene (**5b**) in 61% yield. The conversion of cyclohexanol (**4c**) gave chlorocyclohexane (**5c**) with isolated yield of 57%. The chloride **5d** could not be obtained under these conditions, and only the elimination product was isolated. Furthermore, the protected glucose substrate **4e** was chlorinated to **5e** in a yield of 31%. Tertiary alcohols bearing an adamantyl or trityl group gave the corresponding chlorides in rather low yields of 37 and 41%.

It is also possible to synthesize 1,2-dichloro-substituted alkanes by converting epoxides under Appel reaction conditions, which was among other things utilized for the stereoselective synthesis of chlorosulfolipids.[39−42] In fact, our catalytic methodology converted styrene oxide derivates **6a−c** to the respective dichloroalkanes **7a−c** in excellent yields of up to 94% (Scheme 4). When oxetane derivate **8** was converted, three chlorination reactions took place and trichloride **9** was isolated.

Scheme 4. Conversion of Strained Oxocycles under Catalytic Appel Conditions[a]

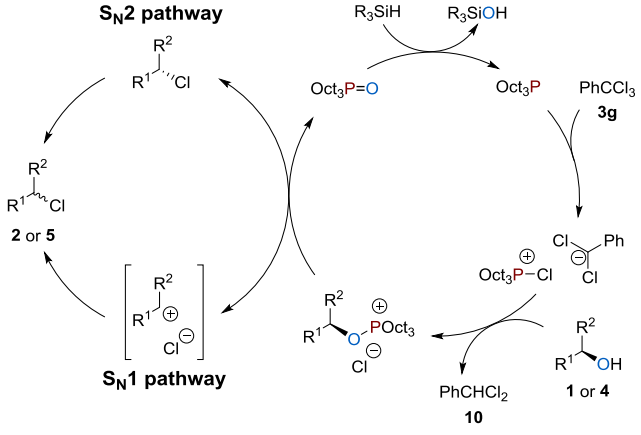


[a]Standard reaction conditions: **6** or **8** (1.00 mmol, 1.00 equiv), Oct_3P (10 mol %), phenylsilane (1.00 equiv), $PhCCl_3$ (**3g**, 5.00 equiv), solvent-free; 100 °C for 24 h. Isolated yields are given.

A major advantage over other chlorination methods is the stereoselectivity of the Appel reaction. Our next goal was to verify the stereoselectivity of the catalytic Appel reaction by converting the enantiopure alcohol (*R*)-**4a** to the respective alkyl halide (*S*)-**5a** (Scheme 3). Whereas the product was isolated in a yield similar to that of the racemic substrate **5a**, significant racemization was observed and only an enantiomeric excess of 31% was found in the alkyl halide. We further investigated the poor stereoselectivity by converting an enantiopure alkyl chloride (*S*)-**5a** under standard reaction conditions. Interestingly, stereodegradation was observed and the alkyl chloride was isolated quantitatively with an enantiomeric excess of only 35%. We also investigated the carbohydrate derivate **5e**, which was isolated as a single diastereomer, indicating that no epimerization occurred during the reaction. We suspect that the carbohydrate **5e** is protected from this epimerization due to the bulky isopropylidene groups.[36]

We propose a mechanism very similar to the classic Appel reaction (Scheme 5).[36] The nucleophilic phosphane reacts with the electrophilic chlorinating agent to form a chlorophosphonium salt. This salt can further react with an alcohol to form an

Scheme 5. Proposed Mechanism for the Catalytic Appel Reaction with Benzotrichloride and Trioctylphosphane



DOI: 10.1021/acs.joc.9b00741
J. Org. Chem. 2019, 84, 7863−7870

alkoxyphosphonium salt and dichlorotoluene (**10**) as a side product. The alkoxyphosphonium salt undergoes a Michaelis–Arbusov rearrangement under the reaction conditions to liberate the product. The product may undergo a nucleophilic substitution reaction, which leads overall to the loss of stereoinformation in the case of chiral alcohols. Another possible pathway is an S_N1 type mechanism, in which the phosphane oxide is eliminated and a carbocation is formed. This leads to the formation of elimination side products for secondary alcohols like **4d** and could also be the reason for the poor stereoselectivity of substrate (*R*)-**4a**. Subsequently, the phosphane oxide is then reduced by the organosilane to close the catalytic cycle. It is also possible to start the reaction with the corresponding oxide without significant loss of activity, which is especially useful since most phosphanes are oxygen sensitive. Furthermore, we investigated the resting state of the catalyst by in situ ^{31}P NMR spectroscopy and found a mixture of phosphane oxide and phosphane during the reaction. Thus, it appears that both the reduction and nucleophilic attack on the benzotrichloride (**3g**) influence the rate of the reaction.

CONCLUSIONS

In conclusion, we have developed a highly effective new methodology for the chlorination of alcohols. The key to the high activity and selectivity of the system is the balance of the nucleophilicity of the alkyl phosphane catalyst and electrophilic character of the chlorinating agent in the presence of an organosilane as the terminal reductant. In total, 21 primary alcohols were converted into the alkyl chlorides with good functional group tolerance and good to excellent yields. Secondary and tertiary alcohols were also compatible with the procedure, although lower yields were obtained. The conversion of chiral alcohols indicates partial racemization under the reaction conditions. Moreover, the protocol can be used for the direct conversion of epoxides or oxetanes to the chlorinated derivates via a ring opening reaction.

EXPERIMENTAL SECTION

General Considerations. All reagents and solvents were purchased from commercial sources and used as received without further purification. All reactions were performed in 6 mL of 12 × 100 DURAN culture tubes with GL 14 screw caps and heated in an aluminum block. It is also possible to perform the reaction in standard pressure tubes. Thin layer chromatography was performed on Merck TLC plates with fluorescence indication (silica type 60, F254); visualization was accomplished using UV light, iodine stains, or a 10% ethanolic sulfuric acid solution. Flash chromatography was performed using silica with a grain size of 40–63 μm from Macherey-Nagel. Deuterated chloroform was purchased from Deutero. NMR spectra were recorded on Bruker AV 300 and Bruker AV 400 spectrometers. The chemical shifts (δ) for ^{1}H and ^{13}C in $CDCl_3$ are given in parts per million (ppm) and referenced to 7.27 and 77.0 ppm, respectively. Coupling constants are given in Hertz (Hz). The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, p = pentet, sext = sextet, m = multiplet, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, and tt = triplet of triplets. IR spectra were recorded on a Nicolet iS10 MIR FT-IR-spectrometer from Thermo Fisher Scientific. Gas chromatography was performed on Agilent 7890A GC System; mass spectra were measured on a downstream 5975C inert XL MSD mass detector from Agilent. The reported GC-FID yields are based on a calibrated area of hexadecane as the internal standard. High-resolution mass spectra were obtained either from a MAT 95 XP from Thermo (EI) or from an HPLC system 1200 and downstream ESI-TOF-MS 6210 from Agilent (ESI).

General Procedure (GP1) for Catalyst Screening and Optimization. A solution of 4-phenylbutan-1-ol (**1a**, 150 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv), chlorinating agent **3** (2 mL or 5.00 equiv), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv), and the catalyst (0.10 mmol, 0.10 equiv) was stirred in a culture tube at 100 °C for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (5 mL), and hexadecane (113 mg, 0.50 mmol, 0.50 equiv) was added. The conversion and yield were determined by GC-FID analysis using hexadecane as the internal standard.

General Procedure (GP2) for the Synthesis of Alkyl Chlorides. Alcohol **1** or **4** (1.00 mmol), **3g** (977 mg, 5.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.01 mmol) were added to a 5 mL culture tube. The vial is purged with argon, and after adding phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), the vial was capped and stirred for 24 h at 100 °C. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with EtOAc (5 mL) and the product is isolated by column chromatography (SiO_2) or Kugelrohr distillation. All volatiles were removed carefully in vacuum to afford the desired alkyl chloride **2** or **5**.

*1-Chloro-4-phenylbutane (**2a**).*[43] According to **GP2**, 4-phenylbutan-1-ol (**1a**, 150 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2a** (146 mg, 0.866 mmol, 87%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.46; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 1.71–1.75 (m, 4H), 2.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.12–7.16 (m, 3H), 7.21–7.26 (m, 2H) ppm; ^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 28.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 35.0 (CH_2), 44.8 (CH_2), 125.8 (CH), 128.3 (CH), 141.8 (C) ppm.

*1-Chloro-3-phenylpropane (**2b**).*[31] According to **GP2**, 3-phenylpropan-1-ol (**1b**, 136 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2b** (131 mg, 0.847 mmol, 85%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.54; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 2.15 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.26–7.30 (m, 3H), 7.35–7.40 (m, 2H) ppm; ^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 32.7 (CH_2), 34.0 (CH_2), 44.1 (CH_2), 126.0 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 140.6 (C) ppm.

*1-Chloro-2-phenylethane (**2c**).*[24] According to **GP2**, 2-phenylethanol (**1c**, 122 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted, and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2c** (123 mg, 0.875 mmol, 88%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.51; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 3.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29–7.44 (m, 5H) ppm; ^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 39.1 (CH_2), 44.9 (CH_2), 126.8 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 138.0 (C) ppm.

*1-Chloro-2,2-diphenylethane (**2d**).*[44] According to **GP2**, 2,2-diphenylethanol (**1d**, 198 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2d** (182 mg, 0.840 mmol, 84%) was obtained as yellow oil. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.34; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 20 °C): δ = 4.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.14–7.19 (m, 6H), 7.22–7.28 (m, 4H) ppm; ^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 41.2 (CH_2), 53.6 (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (CH), 141.2 (C) ppm.

*1-Chloro-2-(4-bromophenyl)ethane (**2e**).*[45] According to **GP2**, 2-(4-bromophenyl)ethanol (**1e**, 201 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2e** (165 mg, 0.752 mmol, 75%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.44; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 3.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.44 Hz,

DOI: 10.1021/acs.joc.9b00741
J. Org. Chem. 2019, 84, 7863–7870

2H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 38.40 (CH_2), 44.6 (CH_2), 120.8 (C), 130.5 (CH), 131.6 (CH), 137.0 (C) ppm.

*1-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)ethane (**2f**).*[46] According to **GP2**, 2-(4-methoxyphenyl)ethanol (**1f**, 152 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2f** (134 mg, 0.785 mmol, 79%) was obtained as yellow liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.14; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 23 °C): δ = 3.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.86–6.91 (m, 2H), 7.14–7.19 (m, 2H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 23 °C): δ = 38.3 (CH_3), 45.3 (CH_2), 55.2 (CH_2), 113.9 (CH), 129.8 (CH), 130.2 (C), 158.5 (C) ppm.

*1-Chloro-2-(4-nitrophenyl)ethane (**2g**).*[47] According to **GP2**, 2-(4-nitrophenyl)ethanol (**1g** 167 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc, 15:1), **2g** (151 mg, 0.814 mmol, 81%) was obtained as a yellow solid. R_f (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 15:1) = 0.33; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 3.19 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 38.48 (CH_2), 43.96 (CH_2), 123.73 (CH), 129.73 (CH), 145.54 (C), 147.01 (C) ppm.

*1-Chloro-2-(4-cyanophenyl)ethane (**2h**).* According to **GP2**, 2-(4-cyanophenyl)ethanol (**1h**, 147 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc, 15:1), **2h** (157 mg, 0.948 mmol, 95%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 15:1) = 0.21; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 3.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 38.7 (CH_2), 44.00 (CH_2), 110.7 (C), 118.7 (C), 129.6 (CH), 132.2 (CH), 143.4 (C) ppm; IR (ATR): 2960 (vw), 2228 (m), 1924 (vw), 1608 (w), 1505 (w), 1435 (vw), 1415 (vw), 1299 (vw), 1285 (w), 1250 (vw), 1178 (w), 1107 (vw), 1021 (w), 943 (vw), 906 (w), 851 (vw), 821 (m), 760 (w), 706 (w), 688 (w), 652 (m) cm^{-1}; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 165 (20) [M^+ (^{35}Cl)], 116 (100), 89 (12); HRMS (ESI-TOF) m/z: [M (^{37}Cl)]$^+$ calcd for C_9H_8ClN 167.0310; found: 167.0310.

*1-Chloro-2-(4-dimethylaminophenyl)ethane (**2i**).* According to **GP2**, 2-(4-dimethylaminophenyl)ethanol (**1i**, 165 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc, 15:1), **2i** (125 mg, 0.681 mmol, 68%) was obtained as yellow liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane/EtOAc 15:1) = 0.38; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 2.94 (s, 6H), 2.99 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 38.4 (CH_2), 40.7 (CH_3), 45.5 (CH_2), 112.8 (CH), 129. 5 (CH), 129.6 (C), 149.6 (C) ppm; IR (ATR): 2954 (vw), 2925 (vw), 2804 (vw), 1676 (w), 1612 (w), 1519 (w), 1430 (vw), 1346 (vw), 1132 (m), 1115 (w), 945 (vw), 810 (vw), 745 (vw), 700 (vw) cm^{-1}; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 183 (18) [M^+ (^{35}Cl)], 135 (11), 134 (100), 118 (11); HRMS (ESI-TOF) m/z: [M (^{35}Cl)]$^+$ calcd for $C_{10}H_{14}ClN$ 183.0809; found: 183.0810.

*1-Chloro-2-(4-trifluoromethylphenyl)ethane (**2j**).* According to **GP2**, 2-(4-trifluoromethylphenyl)ethanol (**1j**, 190 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2j** (152 mg, 0.729 mmol, 73%) was obtained as yellow liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.38; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 22 °C): δ = 3.14 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 22 °C): δ = 38.7 (CH_2), 44.4 (CH_2), 124.2 (q, J = 271.9 Hz, CF_3), 125.5 (q, J = 3.8 Hz, CH), 129.2 (CH), 129.2 (q, J = 32.4 Hz, C), 142.1 (q, J = 1.3 Hz, C) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$, 22 °C): δ = 62.06 ppm; IR (ATR): 1620 (vw), 1438 (vw), 1419 (vw), 1322 (vs), 1249 (vw), 1162 (m), 1118 (s), 1105 (s), 1067 (vs), 1019 (s), 944 (vw), 907 (w), 851 (w), 823 (m), 772 (vw), 738 (w), 715 (w), 660 (w) cm^{-1}; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 208 (19) [M^+ (^{35}Cl)], 160 (9), 159 (100), 109 (14); HRMS (ESI-TOF) m/z: [M (^{35}Cl)]$^+$ calcd for $C_9H_8ClF_3$ 208.0261; found: 208.0263.

*1-Chloro-2-(3-trifluoromethylphenyl)ethane (**2k**).* According to **GP2**, 2-(3-trifluoromethylphenyl)ethanol (**1k**, 190 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2k** (170 mg, 0.815 mmol, 82%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.38; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 23 °C): δ = 3.14 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.14–7.55 (m, 4H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 23 °C): δ = 38.7 (CH_2), 44.4 (CH_2), 123.8 (q, J = 3.9 Hz, CH), 124.1 (q, J = 272.3 Hz, CF_3), 125.6 (q, J = 3.8 Hz, CH), 129.0 (CH), 130.9 (q, J = 32.2 Hz, C), 132.3 (CH), 138.9 (C) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$, 23 °C): δ = 62.23 ppm; IR (ATR): 1492 (vw), 1455 (w), 1324 (s), 1248 (w), 1197 (w), 1162 (m), 1118 (vs), 1071 (s), 1002 (vw), 955 (vw), 913 (w), 878 (w), 838 (vw), 797 (m), 759 (w), 735 (w), 700 (s), 658 (s) cm^{-1}; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 208 (26) [M^+ (^{35}Cl)], 189 (9), 160 (12), 159 (100), 109 (14); HRMS (ESI-TOF) m/z: [M (^{35}Cl)]$^+$ calcd for $C_9H_8ClF_3$ 208.0261; found: 208.0265.

*1-Chloro-2-(2-trifluoromethylphenyl)ethane (**2l**).* According to **GP2**, 2-(2-trifluoromethylphenyl)ethanol (**1l**, 190 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2l** (137 mg, 0.657 mmol, 66%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.44; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 3.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36–7.44 (m, 2H), 7.51–7.56 (m, 1H), 7.67–7.70 (m, 1H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 35.9 (q, J = 1.4 Hz, CH_2), 44.0 (q, J = 1.5 Hz, CH_2), 124.4 (q, J = 273.4 Hz, CF_3), 126.1 (CH), 126.2 (q, J = 5.7 Hz, CH), 127.09 (CH), 129.7 (q, J = 32.8 Hz, C), 131.9 (CH), 136.4 (q, J = 1.5 Hz, C) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$, 23 °C): δ = 59.17 ppm; IR (ATR): 1608 (vw), 1584 (vw), 1493 (vw), 1453 (w), 1311 (s), 1251 (vw), 1174 (m), 1143 (m), 1114 (s), 1101 (s), 1060 (m), 1039 (s), 956 (vw), 908 (vw), 870 (vw), 837 (vw), 765 (s), 745 (w), 715 (m), 652 (m) cm^{-1}; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 208 (21) [M^+ (^{35}Cl)], 160 (8), 159 (100), 109 (14); HRMS (ESI-TOF) m/z: [M (^{35}Cl)]$^+$ calcd for $C_9H_8ClF_3$ 208.0261; found: 208.0267.

*2-(2-Chloroethyl)thiophene (**2m**).*[25] According to **GP2**, 2-thiopheneethanol (**1m**, 128 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2m** (108 mg, 0.737 mmol, 74%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.47; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 3.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 3.4 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1 Hz, J = 3.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 33.2 (CH_2), 44.7 (CH_2), 124.2 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 140.1 (C) ppm.

*1-(Chloromethyl)napthalene (**2n**).*[48] According to **GP2**, 1-naphthalenemethanol (**1n**, 158 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2n** (143 mg, 0.810 mmol, 81%) was obtained as colorless solid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.40; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 20 °C): δ = 5.08 (s, 2H), 7.43–7.48 (m, 1H), 7.53–7.66 (m, 3H), 7.87–7.93 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 20 °C): δ = 44.5 (CH_2), 123.6 (CH), 125.2 (CH), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 127.6 (CH), 128.8 (CH), 129.7 (CH), 131.1 (C), 132.9 (C), 133.9 (C) ppm.

*4-tert-Butylbenzyl Chloride (**2o**).*[49] According to **GP2**, 4-*tert*-butylbenzyl alcohol (**1o**, 164 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2o** (124 mg, 0.679 mmol, 68%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) =

DOI: 10.1021/acs.joc.9b00741
J. Org. Chem. 2019, 84, 7863–7870

0.46; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 23 °C): δ = 1.42 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 7.40−7.50 (m, 4H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 23 °C): δ = 31.2 (CH_3), 34.6 (C), 46.1 (CH_2), 125.6 (CH), 128.3 (CH) 134.5(C), 151.4 (C) ppm.

*4-Trifluoromethylbenzyl Chloride (**2p**).*[50] According to **GP2**, 4-trifluoromethylbenzyl alcohol (**1p**, 176 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2p** (134 mg, 0.689 mmol, 69%) was obtained as yellow liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.41; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 4.63 (s, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 45.1 (CH_2), 124.0 (q, J = 277.0 Hz, CF_3), 125.7 (q, J = 3.7 Hz, CH), 128.8 (CH), 130.6 (q, J = 32.50 Hz, C), 141.3 (q, J = 1.49 Hz, C) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$, 22 °C): δ = 62.30 ppm.

*1,2-Bis(chloromethyl)benzene (**2q**).*[51] According to **GP2**, 1,2-phenylenedimethanol (**1q**, 138 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2q** (113 mg, 0.646 mmol, 65%) was obtained as colorless solid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.33; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 26 °C): δ = 4.77 (s, 4H), 7.34−7.43 (m, 4H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 26 °C): δ = 43.2 (CH_2), 129.4 (CH), 130.7 (CH), 136.2 (C) ppm.

*1-Chlorodec-9-ene (**2r**).*[52] According to **GP2**, dec-9-en-1-ol (**1r**, 156 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2r** (131 mg, 0.750 mmol, 75%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.60; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 1.30−1.42 (m, 10H), 1.72−1.81 (m, 2H), 2.01−2.07 (m, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.91−5.03 (m, 2H), 5.74−5.88 (m, 1H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 26.8 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.8 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 32.6 (CH_2), 33.8 (CH_2), 45.1 (CH_2), 114.2 (CH_2), 139.1 (CH), ppm.

*1-Chloroundec-10-yne (**2s**).*[15] According to **GP2**, undec-10-yn-1-ol (**1s**, 168 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2s** (158 mg, 0.846 mmol, 85%) was obtained as yellow liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.29; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 1.29−1.56 (m, 12H), 1.75 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.16 (dt, J = 6.8 Hz, J = 2.6 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.7 Hz, 2H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 18.3 (CH_2), 25.8 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.2 (CH_2), 32.6 (CH_2), 45.1 (CH_2), 68.0 (CH), 84.6 (C) ppm.

*(R)-Citronellyl Chloride (**2t**).* According to **GP2**, (*R*)-citronellol (**1t**, 156 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2t** (159 mg, 0.910 mmol, 91%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.58; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 26 °C): δ = 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13−1.41 (m, 2H), 1.83−1.86 (m, 9H), 1.95−2.05 (m, 2H), 3.50−3.64 (m, 2H), 5.10 (tt, J = 7.1 Hz, J = 1.4 Hz, 1H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 26 °C): δ = 17.6 (CH_3), 19.0 (CH_3), 25.3 (CH_2), 25.7 (CH_3), 30.1 (CH), 36.7 (CH_2), 39.7 (CH_2), 43.3 (CH_2), 124.5 (CH), 131.5 (C) ppm; IR (ATR): 2964 (vw), 2915 (w), 2872 (vw), 2854 (vw), 1448 (vw), 1378 (vw), 1286 (vw), 1110 (vw), 984 (vw), 881 (vw), 830 (vw), 805 (vw), 725 (w), 658 (w) cm^{-1}; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 174 (26) [M^+ (^{35}Cl)], 83 (13), 70 (22), 69 (100), 67 (16), 56 (30), 55 (45), 53 (12), 41 (57), 39 (17); HRMS (ESI-TOF) m/z: [M (^{35}Cl)]$^+$ calcd for $C_{10}H_{19}Cl$ 174.1170; found: 174.1172.

*Ethyl 6-Chlorohexanoate (**2u**).* According to **GP2**, ethyl 6-hydroxyhexanoate (**1u**, 160 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **2u** (142 mg, 0.795 mmol, 80%) was obtained as yellow liquid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 23 °C): δ = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.43−1.51 (m, 2H), 1.59−1.69 (m, 2H), 1.73−1.82 (m, 2H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 23 °C): δ = 14.2 (CH_3), 24.1 (CH_2), 26.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 34.0 (CH_2), 44.7 (CH_2), 60.2 (CH_2), 173.4 (C═O) ppm; IR (ATR): 2982 (vw), 2938 (vw), 2868 (vw), 1731 (s), 1446 (vw), 1372 (w), 1300 (vw), 1260 (w), 1178 (m), 1096 (w), 1096 (vw), 1027 (w), 910 (w), 858 (w), 749 (w) cm^{-1}; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 179 (1) [M^+ + H (^{35}Cl)], 143 (6), 135 (17), 133 (52), 115 (13), 101 (15), 88 (100), 73 (14), 70 (18), 69 (51), 61 (11), 60 (20), 55 (17), 43 (10), 42 (12), 41 (29), 39 (12). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M (^{35}Cl) + Na]$^+$ calcd for $C_8H_{15}ClO_2Na$ 201.0653; found: 201.0652.

*2-Chloro-4-phenylbutane (**5a**).*[53] According to **GP2**, 4-phenylbutan-2-ol (**4a**, 150 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane) **5a** (108 mg, 0.640 mmol, 64%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.41; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.01−2.09 (m, 2H), 2.73−2.94 (m, 2H), 4.03 (sext, J = 6.6 Hz, 1H), 7.21−7.26 (m, 3H), 7.31−7.36 (m, 2H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 26.0 (CH_3), 32.9 (CH_2), 41.9 (CH_2), 57.9 (CH), 126.0 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 141.1 (C) ppm.

*Chlorodiphenylmethane (**5b**).*[31] According to **GP2**, diphenylmethanol (**4b**, 184 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by Kugelrohr distillation, **5b** (124 mg, 0.612 mmol, 61%) was obtained as colorless liquid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 6.15 (s, 1H), 7.29−7.38 (m, 6H), 7.42−7.46 (m, 4H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 64.2 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 141.0 (C) ppm.

*Cyclohexyl Chloride (**5c**).*[31] According to **GP2**, cyclohexanol (**4c**, 100 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by Kugelrohr distillation, **5c** (68 mg, 0.573 mmol, 57%) was obtained as colorless liquid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 1.28−1.42 (m, 3H), 1.49−1.56 (m, 1H), 1.60−1.72 (m, 2H), 1.75−1.85 (m, 2H), 2.02−2.09 (m, 2H), 3.95−4.04 (m, 1H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 24.8 (CH_2), 25.1 (CH_2), 35.6 (CH_2), 60.1 (CH) ppm.

*(3R)-3-Chloro-3-deoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidene-α-D-allofuranose (**5e**).*[54] According to **GP2**, 1,2:5,6-di-O-isopropylidene-α-D-glucofuranose (**4e**, 260 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.1 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc, 15:1), **5e** (87 mg, 0.312 mmol, 31%) was obtained as a viscous, yellow liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane/EtOAc, 15:1) = 0.24; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 1.34 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 12.3 Hz, J = 7.7 Hz, 1H), 3.73−3.78 (m, 2H), 4.24 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 7.0 Hz, J = 3.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 3.7 Hz, 1H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 23.8 (CH_3), 23.9 (CH_3), 26.5 (CH_3), 27.2 (CH_3), 45.0 (CH_2), 72.2 (CH), 75.1 (CH), 80.5 (CH), 83.9 (CH), 101.3 (C), 106.4 (CH), 112.3 (C) ppm.

*1-Chloroadamantane (**5f**).*[46] According to **GP2**, 1-adamantol (**4f**, 152 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **5f** (63 mg, 0.369 mmol, 37%) was obtained as colorless crystals. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 28 °C): δ = 1.68 (s, 6H), 2.15 (s, 9H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 28 °C): δ = 31.7 (CH), 35.6 (CH_2), 47.7 (CH_2), 68.9 (C) ppm.

*Trityl Chloride (**5g**).*[55] According to **GP2**, triphenylmethanol (**4g**, 260 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column

DOI: 10.1021/acs.joc.9b00741
J. Org. Chem. 2019, 84, 7863−7870

chromatography (SiO_2, cyclohexane/EtOAc, 15:1), **5g** (113 mg, 0.405 mmol, 41%) was obtained as colorless crystals. R_f (SiO_2, cyclohexane/EtOAc, 15:1) = 0.21; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 22 °C): δ = 7.28−7.37 (m, 15H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 22 °C): δ = 81.3 (C), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 129.7 (CH), 145.2 (C) ppm.

*(1,2-Dichloroethyl)benzene (**7a**).*[56] According to **GP2**, styrene oxide (**6a**, 120 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **7a** (161 mg, 0.920 mmol, 92%) was obtained as yellow liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.42; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 3.91−4.05 (m, 2H), 5.00−5.05 (m, 1H), 7.38−7.45 (m, 5H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 48.3 (CH_2), 61.7 (CH), 127.4 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 138.0 (C) ppm.

*1-(1,2-Dichloroethyl)-4-fluorobenzene (**7b**).*[42] According to **GP2**, 4-fluorostyrene oxide (**6b**, 138 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane) **7b** (181 mg, 0.938 mmol, 94%) was obtained as colorless liquid. R_f (SiO_2, cyclohexane) = 0.33; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 3.87−4.03 (m, 2H), 4.98−5.02 (m, 1H), 7.07−7.12 (m, 2H), 7.39−7.43 (m, 2H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 48.2 (CH_2), 60.8 (CH), 115.8 (d, J = 21.8 Hz, CH), 129.3 (d, J = 8.3 Hz, CH), 133.9 (d, J = 3.7 Hz, C), 162.9 (d, J = 248.5 Hz, CF) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$, 23 °C): δ = 111.63 ppm.

*1-(1,2-Dichloroethyl)-4-chlorobenzene (**7c**).*[57] According to **GP2**, 4-chlorostyrene oxide (**6c**, 157 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by Kugelrohr distillation, **7c** (12 mg, 0.87 mmol, 87%) was obtained as colorless liquid. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 3.77−3.94 (m, 2H), 4.86−4.91 (m, 1H), 7.11−7.32 (m, 4H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 48.0 (CH2), 60.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 135.1 (C), 136.5 (C) ppm.

*1,3-Dichloro-2-(chloromethyl)-2-methylpropane (**9**).*[58] According to **GP2**, 3-methyl-3-hydroxymethyloxetane (**8**, 102 mg, 1.00 mmol), benzotrichloride (977 mg, 5.00 mmol), phenylsilane (108 mg, 1.00 mmol), and tri-*n*-octylphosphane (37 mg, 0.10 mmol) were reacted and after purification by column chromatography (SiO_2, cyclohexane), **9** (110 mg, 0.627 mmol, 63%) was obtained as colorless liquid. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 1.20 (s, 3H), 3.58 (s, 6H) ppm; $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 27 °C): δ = 19.3 (CH_3), 41.9 (C), 48.3 (CH_2) ppm.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.9b00741.

Spectral data and optimization experiments and mechanistic investigations (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: thomas.werner@catalysis.de.

ORCID

Thomas Werner: 0000-0001-9025-3244

Author Contributions

The manuscript was written through contributions of all authors. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This research was performed within the scope of the Leibniz-ScienceCampus Phosphorus Research Rostock.

■ REFERENCES

(1) Rossberg, M.; Lendle, W.; Pfleiderer, G.; Tögel, A.; Dreher, E.; Langer, E.; Rassaerts, H.; Kleinschmidt, P.; Strack, H.; Cook, R.; Beck, U.; Lipper, K.; Torkelson, T. R.; Löser, E.; Beutel, K. K.; Mann, T. Chlorinated Hydrocarbons. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Elvers, B., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

(2) Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337−2347.

(3) Huy, P. H.; Hauch, T.; Filbrich, I. Lewis Base Catalyzed Nucleophilic Substitutions of Alcohols. *Synlett* **2016**, *27*, 2631−2636.

(4) Huy, P. H.; Motsch, S.; Kappler, S. M. Formamides as Lewis Base Catalysts in SN Reactions—Efficient Transformation of Alcohols into Chlorides, Amines, and Ethers. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10145−10149.

(5) Larock, R. C.; Zhang, L. Halogenation of Alcohols. In *Comprehensive Organic Transformations*; Larock, R. C., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2018.

(6) Stach, T.; Dräger, J.; Huy, P. H. Nucleophilic Substitutions of Alcohols in High Levels of Catalytic Efficiency. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2980−2983.

(7) Huy, P. H.; Filbrich, I. A General Catalytic Method for Highly Cost- and Atom-Efficient Nucleophilic Substitutions. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 7410−7416.

(8) Appel, R. Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, *14*, 801−811.

(9) Batesky, D. C.; Goldfogel, M. J.; Weix, D. J. Removal of Triphenylphosphine Oxide by Precipitation with Zinc Chloride in Polar Solvents. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9931−9936.

(10) O'Brien, C. J.; Tellez, J. L.; Nixon, Z. S.; Kang, L. J.; Carter, A. L.; Kunkel, S. R.; Przeworski, K. C.; Chass, G. A. Recycling the Waste: The Development of a Catalytic Wittig Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6836−6839.

(11) Hoffmann, M.; Deshmukh, S.; Werner, T. Scope and Limitation of the Microwave-Assisted Catalytic Wittig Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4532−4543.

(12) Schirmer, M.-L.; Adomeit, S.; Werner, T. First Base-Free Catalytic Wittig Reaction. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3078−3081.

(13) Lao, Z.; Toy, P. H. Catalytic Wittig and aza-Wittig reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2577−2587.

(14) Longwitz, L.; Werner, T. Recent advances in catalytic Wittig-type reactions based on P(III)/P(V) redox cycling. *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91*, 95−102.

(15) Grandane, A.; Longwitz, L.; Roolf, C.; Spannenberg, A.; Murua Escobar, H.; Junghanss, C.; Suna, E.; Werner, T. Intramolecular Base-Free Catalytic Wittig Reaction: Synthesis of Benzoxepinones. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1320−1329.

(16) Nykaza, T. V.; Ramirez, A.; Harrison, T. S.; Luzung, M. R.; Radosevich, A. T. Biphilic Organophosphorus-Catalyzed Intramolecular Csp2−H Amination: Evidence for a Nitrenoid in Catalytic Cadogan Cyclizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3103−3113.

(17) Buonomo, J. A.; Aldrich, C. C. Mitsunobu Reactions Catalytic in Phosphine and a Fully Catalytic System. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13041−13044.

(18) Hirose, D.; Gazvoda, M.; Košmrlj, J.; Taniguchi, T. The "Fully Catalytic System" in Mitsunobu Reaction Has Not Been Realized Yet. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4036−4039.

(19) Kosal, A. D.; Wilson, E. E.; Ashfeld, B. L. Phosphine-Based Redox Catalysis in the Direct Traceless Staudinger Ligation of Carboxylic Acids and Azides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12036−12040.

(20) Lenstra, D. C.; Lenting, P. E.; Mecinović, J. Sustainable organophosphorus-catalysed Staudinger reduction. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4418−4422.

DOI: 10.1021/acs.joc.9b00741
J. Org. Chem. 2019, 84, 7863−7870

(21) Lenstra, D. C.; Rutjes, F. P. J. T.; Mecinović, J. Triphenylphosphine-catalysed amide bond formation between carboxylic acids and amines. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5763−5766.
(22) Voituriez, A.; Saleh, N. From phosphine-promoted to phosphine-catalyzed reactions by in situ phosphine oxide reduction. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4443−4451.
(23) Kovács, T.; Gyorgy, K. The Reduction of Tertiary Phosphine Oxides by Silanes. *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 569−585.
(24) Drabowicz, J.; Luczak, J.; Mikolajczyk, M. Triphenylphosphine/Dichloroselenurane: A New Reagent for a Selective Conversion of Alcohols into Alkyl Chlorides. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9565−9568.
(25) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, G.; Vaez zadeh, A. R. Triphenylphosphine/2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone as a new, selective and neutral system for the facile conversion of alcohols, thiols and selenols to alkyl halides in the presence of halide ions. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8689−8693.
(26) Chen, J.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. Halogenation through Deoxygenation of Alcohols and Aldehydes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3061−3064.
(27) Hiegel, G. A.; Ramirez, J.; Barr, R. K. Chlorine Substitution Reactions using Trichloroisocyanuric Acid with Triphenylphosphine. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1415−1419.
(28) Pluempanupat, W.; Chantarasriwong, O.; Taboonpong, P.; Jang, D. O.; Chavasiri, W. Reactivity of chlorinating agents/PPh3 for the chlorination of alcohols and carboxylic acids: a comparative study. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 223−226.
(29) Denton, R. M.; An, J.; Adeniran, B. Phosphine oxide-catalysed chlorination reactions of alcohols under Appel conditions. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3025−3027.
(30) Denton, R. M.; Tang, X.; Przeslak, A. Catalysis of Phosphorus(V)-Mediated Transformations: Dichlorination Reactions of Epoxides Under Appel Conditions. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4678−4681.
(31) Denton, R. M.; An, J.; Adeniran, B.; Blake, A. J.; Lewis, W.; Poulton, A. M. Catalytic Phosphorus(V)-Mediated Nucleophilic Substitution Reactions: Development of a Catalytic Appel Reaction. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6749−6767.
(32) Tang, X.; An, J.; Denton, R. M. A procedure for Appel halogenations and dehydrations using a polystyrene supported phosphine oxide. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 799−802.
(33) van Kalkeren, H. A.; Leenders, S. H. A. M.; Hommersom, C. R. A.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. In Situ Phosphine Oxide Reduction: A Catalytic Appel Reaction. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 11290−11295.
(34) van Kalkeren, H. A.; van Delft Floris, L.; Rutjes Floris, P. J. T. Catalytic Appel reactions. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *85*, 817−828.
(35) van Kalkeren, H. A.; Blom, A. L.; Rutjes, F. P. J. T.; Huijbregts, M. A. J. On the usefulness of life cycle assessment in early chemical methodology development: the case of organophosphorus-catalyzed Appel and Wittig reactions. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1255−1263.
(36) For additional details see Supporting Information.
(37) Hofmann, A. W. V. Researches on the phosphorus-bases.—No. VII. Triphosphonium-compounds. *Proc. R. Soc. London* **1860**, *10*, 189−192.
(38) Kolodiazhnyi, O. I. P-halogène-alcoylidène-phosphoranes. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3983−3986.
(39) Thakore, A. N.; Pope, P.; Oehlschlager, A. C. Studies in organophosphorus chemistry: Reaction of epoxides with tertiary phosphine dihalides. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2617−2626.
(40) Yoshimitsu, T.; Fukumoto, N.; Nakatani, R.; Kojima, N.; Tanaka, T. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Hexachlorosulfolipid, a Cytotoxin Isolated from Adriatic Mussels. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5425−5437.
(41) Chung, W.-j.; Vanderwal, C. D. Stereoselective Halogenation in Natural Product Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4396−4434.
(42) Long, J.; Chen, J.; Li, R.; Liu, Z.; Xiao, X.; Lin, J.-H.; Zheng, X.; Xiao, J.-C. Ph3P/I−-Promoted Dichlorination or Dibromination of Epoxides with XCH2CH2X (X = Cl or Br). *Synlett* **2018**, *30*, 181−184.
(43) Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Liu, Y.-C.; Liu, L. Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds with Primary Alkyl Halides and Pseudohalides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3904−3907.
(44) Villalpando, A.; Ayala, C. E.; Watson, C. B.; Kartika, R. Triphosgene−Amine Base Promoted Chlorination of Unactivated Aliphatic Alcohols. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3989−3996.
(45) Schüpbach, B.; Terfort, A. A divergent synthesis of oligoarylalkanethiols with Lewis-basic N-donor termini. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3552−3562.
(46) Guziec, F. S.; Wei, D. Convenient halodeamination and hydrodeamination of primary amines. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3772−3776.
(47) Baraldi, P. G.; Cacciari, B.; Romagnoli, R.; Spalluto, G.; Monopoli, A.; Ongini, E.; Varani, K.; Borea, P. A. 7-Substituted 5-Amino-2-(2-furyl)pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidines as A2A Adenosine Receptor Antagonists: A Study on the Importance of Modifications at the Side Chain on the Activity and Solubility. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 115−126.
(48) McGeary, R. P.; Vella, P.; Mak, J. Y. W.; Guddat, L. W.; Schenk, G. Inhibition of purple acid phosphatase with α-alkoxynaphthylmethylphosphonic acids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 163−166.
(49) Savela, R.; Wärnå, J.; Murzin, D. Y.; Leino, R. Iron catalyzed halogenation of benzylic aldehydes and ketones. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2406−2417.
(50) Sun, Y.-Y.; Yi, J.; Lu, X.; Zhang, Z.-Q.; Xiao, B.; Fu, Y. Cu-Catalyzed Suzuki−Miyaura reactions of primary and secondary benzyl halides with arylboronates. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11060−11062.
(51) Froborg, J.; Magnusson, G.; Thoren, S. Synthesis of the bicyclo[4.3.1]decan-10-one system by cycloalkylation of specific cyclohexanone enolates with reactive 1,4-dichlorides. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 848−849.
(52) Bissember, A. C.; Levina, A.; Fu, G. C. A Mild, Palladium-Catalyzed Method for the Dehydrohalogenation of Alkyl Bromides: Synthetic and Mechanistic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14232−14237.
(53) Vanos, C. M.; Lambert, T. H. Development of a Catalytic Platform for Nucleophilic Substitution: Cyclopropenone-Catalyzed Chlorodehydration of Alcohols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12222−12226.
(54) Azad, C. S.; Saxena, A. K. One pot conversion of carbohydrates alcohol into chloride via benzotriazole sulfonate. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2608−2612.
(55) Tandiary, M. A.; Masui, Y.; Onaka, M. Chlorination of Benzylic and Allylic Alcohols with Trimethylsilyl Chloride Enhanced by Natural Sodium Montmorillonite. *Synlett* **2014**, *25*, 2639−2643.
(56) Xia, X.; Toy, P. H. Rasta resin−triphenylphosphine oxides and their use as recyclable heterogeneous reagent precursors in halogenation reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1397−1405.
(57) Swamy, P.; Reddy, M. M.; Kumar, M. A.; Naresh, M.; Narender, N. Vicinal Dichlorination of Olefins Using NH4Cl and Oxone. *Synthesis* **2014**, *46*, 251−257.
(58) Bushweller, C. H.; Whalon, M. R.; Laurenzi, B. J. 1,3-Interactions among three polar bonds. 2-chloromethyl-2-methyl-1,3-dichloropropane. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2945−2948.

DOI: 10.1021/acs.joc.9b00741
J. Org. Chem. 2019, 84, 7863−7870

ACS Catalysis

Research Article

Cite This: ACS Catal. 2019, 9, 9237−9244

pubs.acs.org/acscatalysis

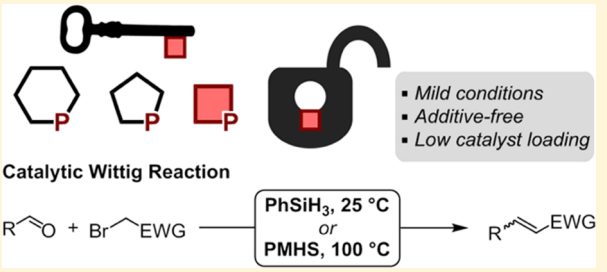
Phosphetane Oxides as Redox Cycling Catalysts in the Catalytic Wittig Reaction at Room Temperature

Lars Longwitz, Anke Spannenberg, and Thomas Werner*

Leibniz-Institute for Catalysis e.V. at the University of Rostock, Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock, Germany

Supporting Information

ABSTRACT: Recently, phosphorus redox cycling has gained significant importance for a number of transformations originally requiring the use of stoichiometric amounts of phosphorus reagents. While these methodologies have several benefits, high catalyst loadings (≥10 mol %) and harsh reaction conditions ($T \geq$ 100 °C) often limit their versatility and applicability. Herein, we report differently substituted phosphetane oxides as efficient catalysts for the catalytic Wittig reaction. The phosphetane scaffold is easy to modify, and a number of catalysts can be obtained in a simple two-step synthesis. The activity in the Wittig reaction significantly surpasses previously reported phospholane-based catalysts and the reaction can be conducted with catalyst loadings as low as 1.0 mol % even at room temperature. Furthermore, a Brønsted acid additive is no longer required to achieve high yields at these mild conditions. A methyl-substituted phosphetane oxide was employed to synthesize 25 different alkenes with yields of up to 97%. The methodology has a good functional group tolerance and the reaction can be performed starting with alkyl chlorides, bromides, or iodides. Additionally, it was possible to use poly(methylhydrosiloxane) as the terminal reductant in the catalytic Wittig reaction employing 2-MeTHF as a renewable solvent. The intermediates of the Wittig reaction were analyzed by ^{31}P NMR spectroscopy, and in situ NMR experiments confirmed phosphane oxide as the resting state of the catalyst. Further kinetic investigations revealed a striking influence of the base on the rate of phosphane oxide reduction.



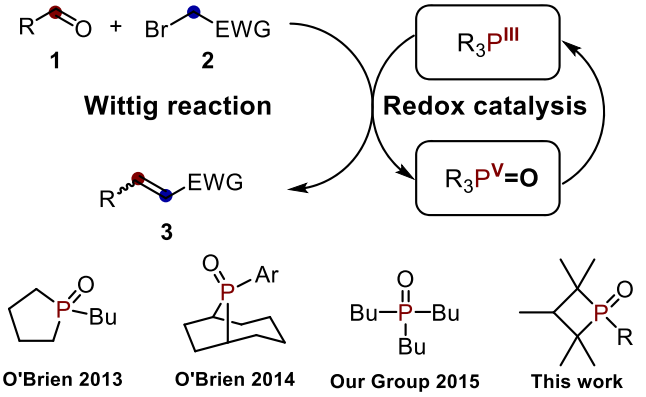
KEYWORDS: *Wittig reaction, olefination, organocatalysis, phosphorus, green chemistry, phosphacycles*

Downloaded via LIKAT ROSTOCK on September 14, 2019 at 09:39:42 (UTC).
See https://pubs.acs.org/sharingguidelines for options on how to legitimately share published articles.

INTRODUCTION

One of the most prominent reactions in organic chemistry is the Wittig olefination.[1] While it is a common tool for the introduction of a carbon−carbon double bond even in complex molecules,[2,3] the formation of stoichiometric amounts of phosphane oxide byproduct is a definite disadvantage of this transformation. Generally, phosphane oxides, especially triphenyl phosphane oxide, complicate the work up of the reaction and hamper the product purification.[4] Furthermore, to recycle the phosphane, which is required in larger-scale applications, phosphane oxide is reduced back, utilizing hazardous reagents like phosgene or oxalyl chloride. The stoichiometric amounts of phosphorus reagent also limit the scope of suitable phosphanes because phosphanes that are specially designed for the desired substrates might be significantly more expensive than the commonly employed triphenyl phosphane. A catalytic variant of the Wittig reaction, in which the produced phosphane oxide is reduced back to phosphane in situ, minimizes phosphane oxide waste and allows for more efficient reactions. The first phosphorus-based catalytic Wittig reaction was reported by O'Brien in 2009 and since then, a variety of catalyst systems and applications have been investigated for this transformation (Scheme 1).[5−7] Based on these findings, the idea of phosphorus redox cycling has been applied to a number of classic organic transformations, including the Mitsunobu,[8,9] Staudinger,[10,11] Cadogan,[12] Appel,[13] or base-free Wittig[14−16] reactions.[17] The key step in these reactions is the chemoselective in situ reduction of the phosphane oxide in the reaction mixture. A recent life cycle assessment of the Wittig reaction shows a significant environmental benefit of using a catalytic variant employing

Scheme 1. General Concept of the Catalytic Wittig Reaction and Catalysts Investigated for the Reaction

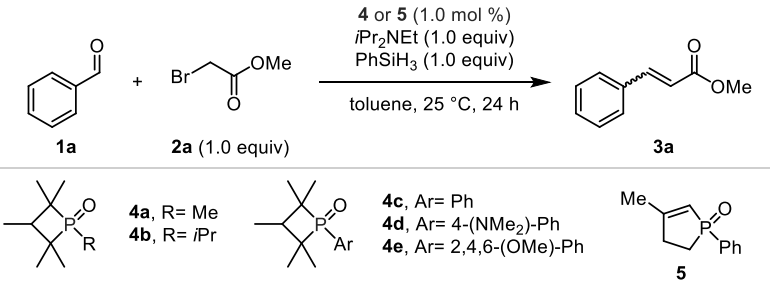


Received: June 12, 2019
Revised: August 26, 2019
Published: August 29, 2019

© XXXX American Chemical Society

DOI: 10.1021/acscatal.9b02456
ACS Catal. 2019, 9, 9237−9244

Table 1. Screening of Different Organocatalysts 4a−4e and 5 for the Catalytic Wittig Reaction at Room Temperature[a]



entry	catalyst	yield 3a (%)[b]	E/Z[b]
1	4a	46	91:9
2	4b	5	99:1
3	4c	8	97:3
4	4d	17	98:2
5	4e	0	-
6	5	10	72:28

[a]Reaction conditions: 1a (0.50 mmol, 1.0 equiv), 2a (1.0 equiv), iPr$_2$NEt (1.0 equiv), PhSiH$_3$ (1.0 equiv), phosphane oxide 4 or 5 (1.0 mol %), solvent (0.33 M), 25 °C, and 24 h. [b]Yields and selectivities of 3a determined with GC-FID using hexadecane as an internal standard.

silanes as the terminal reductant.[18] Preferably, the organosilanes employed should be cheap and readily available, e.g., poly(methylhydrosiloxane) (PMHS), which is a waste product from silicone production.[19−21] While PMHS has been used in a catalytic variant of the Staudinger reaction,[11] application in other redox cycling reactions like the Wittig reaction has not been realized so far. After their initial success, O'Brien et al. made further advances in the catalytic Wittig reaction by optimizing the catalyst structure to allow for a reaction at room temperature and broadening the substrate scope (Scheme 1).[22,23] Nonetheless, the efficiency of the reaction especially at mild conditions is still low overall: high catalyst loadings up to 20 mol % and an acidic additive is required at room temperature.[22] Brønsted acids are known to facilitate the reduction of phosphane oxides with silanes,[24−27] and even under basic conditions of the Wittig reaction, the acid can significantly improve the yield of olefination product. However, the development of an additive-free protocol operating under mild conditions and low catalyst loadings would be a significant advancement.

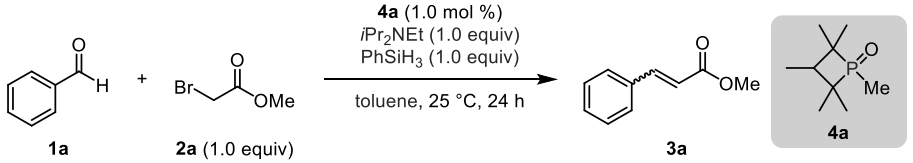
Previous studies showed a critical role of the ring size on the catalyst activity and also its major importance in a fast reduction of phosphane oxide.[27,28] van Delft et al. studied the reduction of 5-, 6-, and 7-membered phosphane oxides. Notably, the reduction rate increases with decreasing ring size and only the reduction of the 5-membered phospholane catalysts proceed at a rate that is suitable for redox cycling catalysis. Due to this correlation between the ring size and rate of reduction, we were interested in the effect of 4-membered phosphetane oxides as catalysts in the catalytic Wittig reaction. Following the trend of activity and ring size, we envisioned an efficient reaction utilizing these catalysts under mild conditions. Although phosphetane oxides were first synthesized in 1962 by McBride et al.,[29] they have been only recently established as organocatalysts in different transformations, including P(III)/P(V) redox cycling by Radosevich's group.[12,30−34] Recently, we contributed to the field of redox cycling catalysis by developing a microwave-assisted Wittig reaction using tributylphosphane oxide as a catalyst (Scheme 1).[35] Herein, we present a phosphetane-based catalyst for the catalytic Wittig reaction that operates at low catalyst loadings at room temperature.

RESULTS AND DISCUSSION

Evaluation of Different Functionalized Phosphetane Oxide Catalysts. We started by evaluating differently substituted phophetane oxides as catalyst for the catalytic Wittig reaction using benzaldehyde (1a) and bromo methyl acetate (2a) as model substrates. It is known from previous reports that iPr$_2$NEt is an excellent base for the selective deprotonation of the in situ formed phosphonium salts.[22] We synthesized several differently substituted phosphetane oxides 4 and employed them with a catalyst loading of 1.0 mol % in the model reaction. The penta-methyl substituted ring structure was chosen due to synthetic availability and the lability of unprotected phosphetane derivates under basic conditions.[36] When the methyl-substituted catalyst 4a was employed, a yield of 46% of the desired product 3a with a good E/Z selectivity of 91:9 was achieved (Table 1, entry 1). It is noteworthy that the chemoselectivities of the reaction with all catalysts at room temperature were very high (>95%), and lower yields were only achieved due to poor conversion. Introducing a more bulky iso propyl substituent on phosphorus in catalyst 4b, only 5% of the product was formed (entry 2). This demonstrates the importance of the steric environment at the phosphorus atom, which is relevant in multiple steps of the reaction, especially in the reduction of the oxide by the silane. We then turned our attention to aryl-substituted phosphetane oxides (entries 3−5). The use of phenyl-substituted phosphetane oxide 4c leads only to a poor yield of 8%, although with an excellent E/Z selectivity of 97:3 (entry 3). We envisioned to increase the conversion of the reaction by introducing electron-donating groups on the aryl substituent to enhance the nucleophilicity of the corresponding phosphane. When catalyst 4d, bearing a dimethyl amino group in the para position on the aryl substituent, was employed, a higher yield of 17% was achieved (entry 4). It should be noted that the E/Z selectivity remained excellent. Interestingly, when substituents like methoxy groups in the ortho position were introduced, the catalyst was completely deactivated, likely due to steric demand (entry 5). A catalyst previously used in the

DOI: 10.1021/acscatal.9b02456
ACS Catal. 2019, 9, 9237−9244

Table 2. Optimization of Reaction Parameters Employing 4a as a Catalyst in the Model Reaction to Form Methyl Cinnamate (3a)[a]



entry	deviation from standard conditions	yield 3a (%)[b]	E/Z[b]
1	-	46	91:9
2	5.0 mol % PhCOOH	53	91:9
3	neat	20	91:9
4	MeCN	18	89:11
5	EtOAc	52	92:8
6	acetone	61	91:9
7	THF	68	92:8
8	THF, DPDS (1.0 equiv)	74	92:8
9	THF, PMHS (5.0 equiv)	0	-
10	THF, Na_2CO_3 (1.0 equiv)	2	-
11	THF, 2.0 mol % 4a	90[c]	92:8

[a]Reaction conditions: 1a (0.50 mmol), 2a (1.0 equiv), iPr$_2$NEt (1.0 equiv), $PhSiH_3$ (1.0 equiv), phosphane oxide 4a (1.0 mol %), solvent (0.33 M), 25 °C, and 24 h. [b]Yields and selectivities of 3a determined with GC-FID using hexadecane as an internal standard. [c]Isolated yield is given.

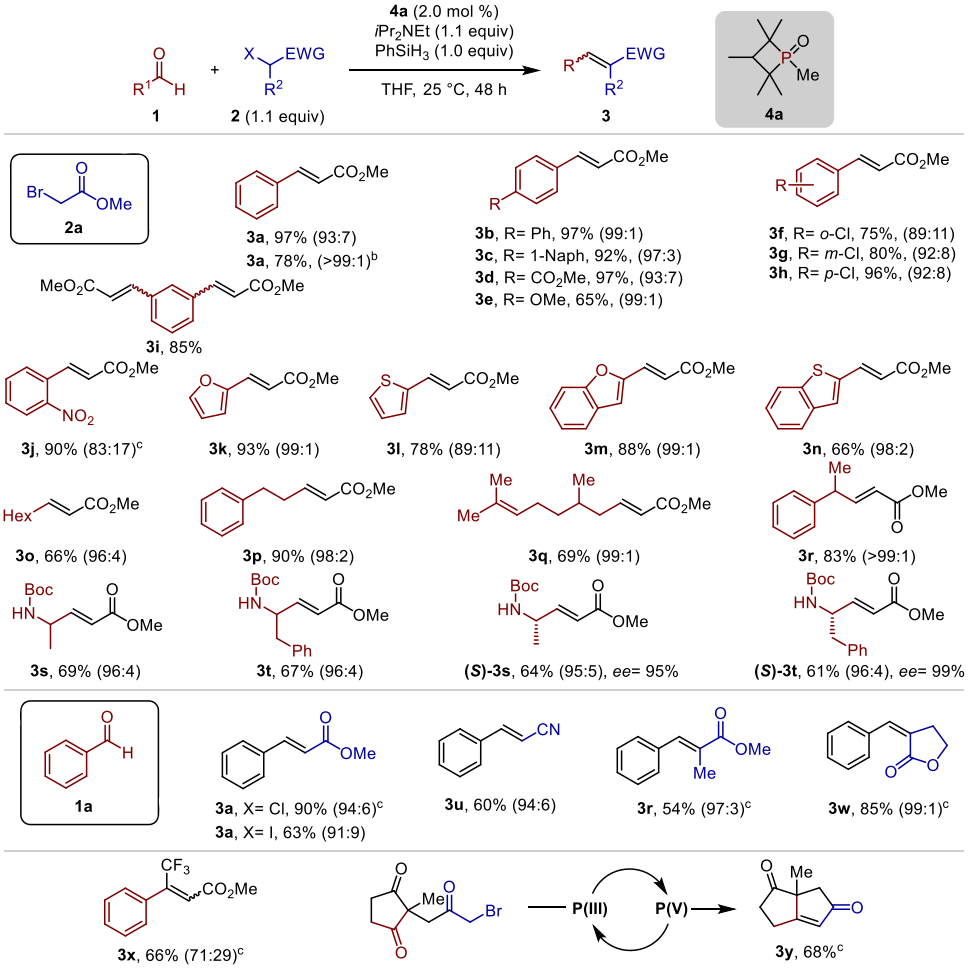
catalytic Wittig reaction is the 5-membered phosphane oxide **5**, which showed a low conversion and poor stereoselectivity at room temperature (entry 6). These results lead us to continue our investigations with the methyl-substituted catalyst **4a**, which showed the highest yield with good E/Z selectivity.

Optimization of the Reaction Parameters. Subsequently, we set out to optimize the reaction conditions.[37] As mentioned above, Brønsted acids are known to be effective co-catalysts in the catalytic Wittig reaction due to their ability to facilitate the reduction of phosphane oxides. Even though a base is present in the reaction mixture, O'Brien et al. reported the use of benzoic acid derivates as additives, enabling to perform this reaction at room temperature.[22] However, in our case, the addition of 5.0 mol % of benzoic acid only leads to a small increase in yield compared to the standard reaction conditions without an additive (Table 2, entry 1 vs 2). This led us to the conclusion that an acid is not required to efficiently reduce phosphetane oxide **4a** even at room temperature. Subsequently, we evaluated the effect of different solvents on the reaction (entries 3−7). Under solvent-free conditions, a yield of 20% was obtained. When acetonitrile was used as a solvent, a low yield of only 18% could be observed. Otherwise, polar aprotic solvents like EtOAc, acetone, or tetrahydrofuran (THF) lead to good yields of up to 68%. Further optimization experiments were conducted using THF as the solvent (entries 8−11). Recently, diphenyl disiloxane (DPDS) was utilized as a superior reductant compared to traditional organosilanes by Aldrich et al. for the reduction of tertiary phosphane oxides.[38−40] In the presence of DPDS as a reducing agent, the yield increased to 74% (entry 8). However, DPDS is not commercially available and this rather minor increase did not justify the relatively inefficient synthesis. PMHS is a waste product generated by the silicon industry and thus would be an optimal candidate for a cheap and green terminal reductant.[19,20] Unfortunately, no reaction utilizing PMHS at room temperature was observed (entry 9). Furthermore, substitution of the base by Na_2CO_3 did also not lead to notable product formation, likely due to the low solubility at room temperature (entry 10). Finally, we increased the catalyst loading to 2 mol % and were able to isolate the product in 90% yield with an E/Z selectivity of 92:8 (entry 11).

Evaluation of the Substrate Scope. We then set out to investigate the scope of the reaction at room temperature (Scheme 2). Due to the good stability of the catalyst and high chemoselectivity of the reaction, it was possible to prolong the reaction time up to 48 h to generally increase the conversion and yield.[37] The model substrate methyl cinnamate (**3a**) was obtained in an excellent isolated yield of 97% under standard reaction conditions, revealing the strength of the mild conditions of this method. When scaling up the reaction, we were able to isolate the product in a good yield of 78% as a single stereoisomer after aqueous work up and recrystallization without the need of column chromatography. We further investigated the effect of different substituents on the aldehyde. Conversion of a biphenylic aldehyde **1b** or napthaldehyde **1c** proceeded smoothly with excellent isolated yields of the desired products **3b** and **3c**. The introduction of an electron-withdrawing ester group led to an excellent yield of 97%, while the methoxy-substituted aldehyde **1e** was only isolated in a moderate yield of 65%. In this case, the conversion of the aldehyde **1e** was incomplete even after 48 h, likely due to a slower reaction of the in situ generated ylid with the electron-rich aldehyde **1e**. The chloro-substituted olefins **3f−3h** were obtained in good to excellent yields, although lower yields were obtained for the olefin substituted in the ortho position. Additionally, isophthalaldehyde **1i** was converted by doubling the amount of alkyl bromide, base, reducing agent, and catalyst and the respective bisolefine **3i** was isolated in a yield of 85%. Strong electron-withdrawing groups like a nitro group lead to significant aldehyde reduction to the respective alcohol under catalytic Wittig reaction conditions. Thus, the temperature and catalyst loading were slightly increased and **3j** was isolated in a high yield of 90%. Furan- and thiophene-based aldehydes **1k** and **1l** were converted under standard conditions to afford the olefins **3k** and **3l** in yields of 93 and 78%, respectively. Benzofurane- and benzothiophene-substituted olefins were obtained in isolated yields of 88 and 66%, respectively, indicating the same tendency of reactivity and a slightly lower

DOI: 10.1021/acscatal.9b02456
ACS Catal. 2019, 9, 9237−9244

Scheme 2. Evaluation of the Substrate Scope of the Catalytic Wittig Reaction Using Different Aldehydes 1 and Alkyl Halides 2[a,b,c,d]



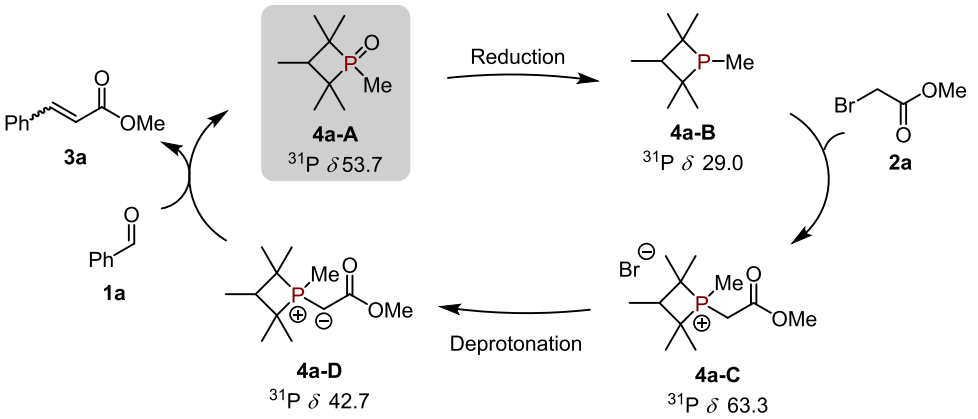
[a]Reaction conditions: **1** (2.00 mmol), **2** (1.1 equiv), iPr$_2$NEt (1.1 equiv), PhSiH$_3$ (1.0 equiv), phosphane oxide **4a** (2.0 mol %), THF (0.66 M), 25 °C, and 48 h. Isolated yields are given. The E/Z selectivity is given in parentheses. [b]Isophthalaldehyde **1i** was converted in the presence of **2a** (2.2 equiv), iPr$_2$NEt (2.2 equiv), PhSiH$_3$ (2.0 equiv), and **4a** (2 mol %). [c]Reaction scaled up to 20 mmol and purified without column chromatography. [d]Reaction carried out at 45 °C with 5 mol % **4a**.

yield of the sulfur-containing heterocycle. The methodology was also used for aliphatic aldehydes, and olefins **3o** and **3p** were isolated in moderate and good yield, respectively. Citronellal (**1q**) was converted into the respective olefin **3q** and isolated in a yield of 69%. The methodology tolerates α-disubstituted aldehydes like **1r**, and the corresponding olefination product **3r** was isolated in a yield of 83%. Subsequently, synthetically relevant amino acid derived aldehydes **1s** and **1t** were converted to alkenes **3s** and **3t** in good yields under standard reaction conditions, respectively. Notably, when employing enantiopure aldehydes (*S*)-**1s** and (*S*)-**1t**, full retention of the configuration in the products was observed, proving the benefit of the mild reaction conditions of the catalytic Wittig reaction.

We then turned our attention to different alkyl halides and were able to synthesize **3a** starting from the respective chloride or iodide, but alkyl bromides seem to be the most suitable starting materials for this reaction. The low yield obtained when the respective iodide **2c** was used can be explained by the formation of different side products originating from dehalogenation or reaction with the ylid.[37] Cinnamyl nitrile (**3u**) was isolated in a moderate yield of 60% from bromo acetonitrile (**2d**). Secondary alkyl bromides were converted at 45 °C with a catalyst loading of 5 mol %, and the respective trisubstituted alkenes **3v** and **3w** were isolated in yields of 54 and 85%, respectively. Some additional substrates were converted, which did not yield the desired product under the standard reaction conditions.[37] Aldehydes bearing strong electron-donating groups like trimethoxy benzaldehyde were not converted to the respective alkenes. Ketones like acetophenone were unsuitable substrates even at harsh conditions (>100 °C). However, at slightly elevated temperature (45 °C) and catalyst loading (5 mol %), it was possible to convert the activated ketone **1x** and the respective olefination product **3x** was isolated in a yield of 66%. Notably, the E/Z ratio obtained for this product was 71:29, instead of a general selectivity to the E isomer in the Wittig reaction with stabilized ylids, which mirrors the observations made in the stoichiometric Wittig reaction of fluorinated ketones.[41] Intramolecular Wittig reaction was also achieved using the ketone **1y** as the substrate without the addition of alkyl halide **2a**. It is worth mentioning that the stereoselectivity of this protocol for the catalytic Wittig reaction at room temperature is excellent and in many cases, only the E isomer was isolated.

DOI: 10.1021/acscatal.9b02456
ACS Catal. 2019, 9, 9237−9244

Scheme 3. General Mechanism of the Catalytic Wittig Reaction and ^{31}P Shifts (in ppm) of the Intermediates[37]



Investigation of the Reaction Mechanism. Due to the high activity of the phosphetane oxide catalysts, we were interested in the reaction mechanism and investigated the resting state of the catalyst. Generally, the catalytic Wittig reaction proceeds in four steps: reduction of the phosphane oxide **4a-A**, nucleophilic attack of the phosphane **4a-B** to form a phosphonium salt **4a-C**, generation of ylid **4a-D** by the deprotonation of the phosphonium salt, and subsequent reaction with the present electrophile to obtain the olefination product and regeneration of the phosphane oxide (Scheme 3). We prepared the intermediates of the reaction cycle separately and measured the corresponding ^{31}P NMR spectra. After synthesizing the phosphetanium salt **4a-C**, single crystals suitable for X-ray crystallography were obtained (Figure 1).

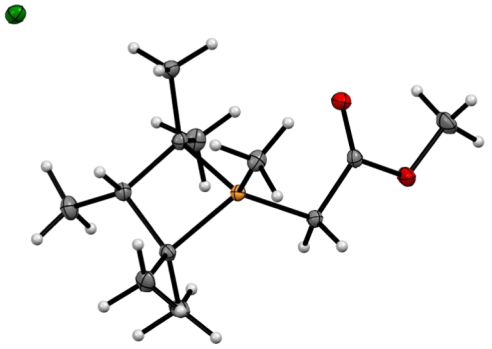


Figure 1. Molecular structure of **4a-C** in the crystal. Displacement ellipsoids correspond to 30% probability. Only one molecule of the asymmetric unit is depicted for clarity. CCDC 1906079 contains the supplementary crystallographic data.[37]

The molecular structure of the phosphonium salt confirms the antiorientation of the methyl groups in the major isomer.[31] The successful deprotonation of **4a-C** and the formation of the phosphonium ylid **4a-D** was confirmed by ^{1}H and $^{1}H\{^{31}P\}$ NMR.[37] Notably, the phosphonium salt showed poor solubility in THF at room temperature, but the results of the solvent screening suggest that this is not an issue under the reaction conditions. We then performed the model reaction with higher catalyst loading of 10 mol % in a Young NMR tube and measured a NMR spectrum after 1 h. While product formation was observed and the conversion was not complete, the only catalyst species observed was the phosphetane oxide **4a-A**. After 24 h, ^{1}H NMR showed a complete conversion of the aldehyde and the ^{31}P NMR showed several unknown phosphorus species. The reduction of phosphane oxide is reported as the rate-determining step in the catalytic Wittig reaction in a number of publications, and the in situ NMR experiment indicates that this is also the case for the phosphetane oxide catalyst.[37] This was initially a surprise because only a slightly improved result was achieved using DPDS instead of phenyl silane as a much more active reductant (see Table 2, entries 7 and 8). Therefore, the reduction of the phosphane oxide **4a** with different reduction systems was monitored by ^{31}P NMR over 12 h (Figure 2).

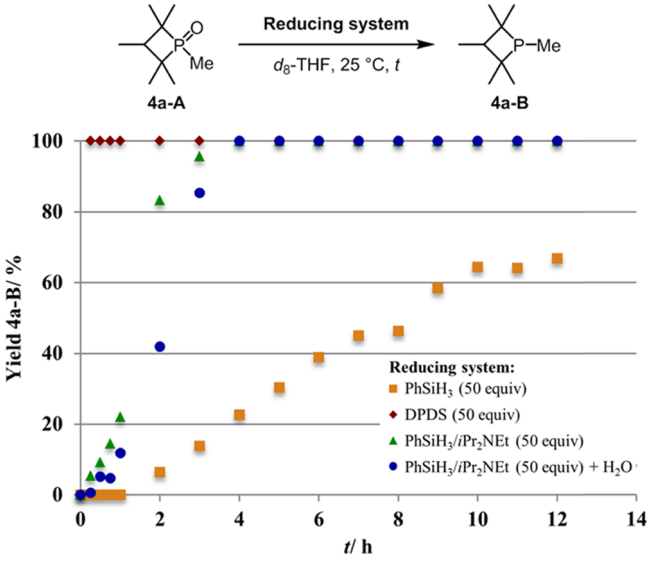
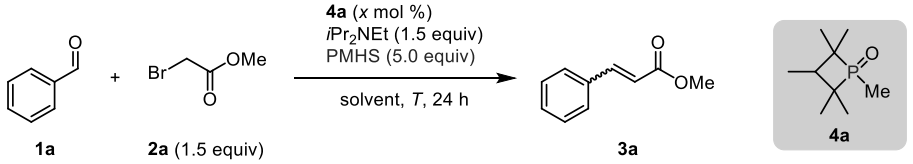


Figure 2. Investigation into the reduction of phosphetane oxide **4a-A** to phosphetane **4a-B** by ^{31}P NMR.

Interestingly, even in excess (50 equiv) phenyl silane did not fully reduce **4a-A** in this time frame. In contrast, the reduction was complete using DPDS as the reductant at the time of the NMR measurement. Subsequently, the influence of base on the reduction rate was investigated and a tremendous rate increase was observed, achieving full conversion to the phosphane **4a-B** after 4 h. We suspected the in situ formation of siloxanes from phenyl silanes with residue water to play a key role in accelerating the reaction, but the addition of water had no major effect. A potential induction phase of the catalytic Wittig reaction due to initially slow reduction of the phosphane oxide was not observed.[37] While other possible methods of activation, e.g., Lewis basic activation of the silane or Brønsted

DOI: 10.1021/acscatal.9b02456
ACS Catal. 2019, 9, 9237−9244

Table 3. Optimization of the Reaction Conditions Using PMHS as the Terminal Reductant for the Synthesis of Methyl Cinnamate (3a)[a]



entry	solvent	T (°C)	x (mol %)	yield **3a** (%)[b]	E/Z[b]
1	THF	25	1	0	-
2	toluene	80	5	43	87:13
3	dioxane	80	5	20	89:11
4	BuOAc	80	5	31	88:12
5	2-MeTHF	80	5	58	86:14
6	BuOAc	100	5	36	84:16
7	toluene	100	5	92[c]	87:13
8	2-MeTHF	100	5	91[c]	87:13

[a]Reaction conditions: **1a** (0.50 mmol, 1.0 equiv), **2a** (1.5 equiv), iPr$_2$NEt (1.5 equiv), PMHS (5.0 equiv), phosphane oxide **4a** (1−5 mol %), solvent (0.33 M), 25 °C, and 24 h. [b]Yields and selectivities of **3a** determined with GC-FID using hexadecane as an internal standard. [c]Scale increased to 2 mmol. Isolated yield is given.

acid activation of phosphane oxide with ammonium salt, cannot be ruled out at this point, we believe that the in situ formation of siloxanes is the main reason for an efficient reaction with phenyl silane. This an important insight into the possible influence of reagents and traces of water on the P(III)/P(V) redox cycling mechanism in general.

Due to lower yields obtained when converting secondary alkyl halides or electron-rich aldehydes, we investigated the resting state of the catalyst when converting methyl 2-bromopropanoate (**2e**) as the substrate. Interestingly, the main phosphorus species detected under reaction conditions was the free phosphane (**4a-B**), indicating a change of the rate-determining step. Trimethoxy benzaldehyde was not a suitable substrate for reaction at room temperature and the in situ ^{31}P NMR spectroscopy showed multiple species, indicating side reaction of the ylid when no suitable electrophile is present. Furthermore, the insignificant effect of Brønsted acid addition suggests an increasing role of the other reaction steps in the overall reaction kinetics for all substrates.[37] As the last step of the reaction, the high stereoselectivity of the olefination was investigated. O'Brien originally proposed a postolefination isomerization to be the reason for high the E/Z selectivities observed during the catalytic Wittig reaction.[5] To investigate this, Z-**3a** was reacted with the phosphane **4a-B**, and the isomerization was monitored by ^{1}H NMR. Only very slow isomerization occurred at room temperature, which indicates that the post-Wittig reaction isomerization only plays a minor role in the high selectivity.[37]

Catalytic Wittig Reaction with PMHS. As previously discussed, the use of PMHS as a terminal reductant is very attractive not only due to the low price of this terminal reductant but also in regards to green chemistry.[19,20] It is absolutely essential to develop catalysts that are working efficiently with PMHS to make the catalytic variant of the Wittig reaction competitive to the classic Wittig reaction using stoichiometric amount of phosphane.[18]

While the waste product PMHS is generally preferred over other organosilanes, the activity is severely decreased and no product formation was observed under previously described conditions (Table 3, entry 1). The temperature was increase to 80 °C, and the solvent was switched to the commonly used toluene and dioxane as well as the preferably used renewable solvents 2-MeTHF and BuOAc (entries 2−5).[42,43] Even at these elevated temperatures, reduction using PMHS was too slow to achieve full conversion, thus we increased the temperature to 100 °C. While the yield obtained using BuOAc was rather low (entry 6), both toluene and 2-MeTHF performed well and the product was isolated in an excellent yield of over 90% in both cases (entries 7 and 8). To the best of our knowledge, this is the first time PMHS was successfully employed in the catalytic Wittig reaction as the terminal reductant.

CONCLUSIONS

We present a series of phosphetane oxides as organocatalysts in the catalytic Wittig reaction of stabilized ylids. This transformation allows for the synthesis of alkenes directly from the aldehyde and alkyl halide without the preparation of the respective phosphonium salts or ylids. The reaction is catalytic in phosphorus reagent and avoids large amounts of phosphane oxide byproduct, which simplifies purification. Differently substituted phosphetane oxides were synthesized and evaluated in the model reaction of benzaldehyde with methyl bromoacetate at room temperature using iPr$_2$NEt as the base and phenylsilane as the terminal reductant. Compared to previous state-of-the-art catalysts for the catalytic Wittig reaction, phosphetane oxides are more active even at room temperature, which allows for the additive-free conversion of aldehydes at room temperature using a catalyst loading of 1.0 mol % of a methyl-substituted phosphetane oxide. The reaction conditions were optimized, and the Wittig olefination product was isolated in a yield of 97% with excellent E/Z selectivity. The high isolated yield can be attributed to the mild reaction conditions under which the catalyst is able to operate, which limits side reactions. The substrate scope of the methodology was evaluated and, in total, 25 olefins were isolated in yields of up to 97%. The reaction has good compatibility with different functional groups, but electron-rich aldehydes showed lower activity and were isolated in only moderate yields. The reaction mechanism was investigated, and the reaction intermediates were characterized by ^{31}P NMR spectroscopy. In situ NMR studies showed that the reduction

DOI: 10.1021/acscatal.9b02456
ACS Catal. 2019, 9, 9237−9244

of phosphane oxide is the rate-determining step of the reaction for most substrates. Notably, the strength of the phosphetane oxide catalyst could be shown by using poly(methylhydrosiloxane), which is a waste product from industry, as the terminal reductant to perform the reaction at elevated temperatures.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acscatal.9b02456.

Optimization experiments and extended substrate scope; mechanistic studies, information on the synthesis of the catalysts and intermediates; NMR spectra of the synthesized catalysts and substrates; crystallographic data (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: thomas.werner@catalysis.de.

ORCID

Thomas Werner: 0000-0001-9025-3244

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This research was conducted in the scope of the Leibniz ScienceCampus Phosphorus Research Rostock.

■ REFERENCES

(1) Wittig, G.; Geissler, G. Zur Reaktionsweise des Pentaphenylphosphors und Einiger Derivate. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44−57.

(2) Nicolaou, K. C.; Härter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. The Wittig and Related Reactions in Natural Product Synthesis. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, *1997*, 1283−1301.

(3) Rocha, D. H. A.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S. Applications of the Wittig Reaction on the Synthesis of Natural and Natural-Analogue Heterocyclic Compounds. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2443−2457.

(4) Batesky, D. C.; Goldfogel, M. J.; Weix, D. J. Removal of Triphenylphosphine Oxide by Precipitation with Zinc Chloride in Polar Solvents. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9931−9936.

(5) O'Brien, C. J.; Tellez, J. L.; Nixon, Z. S.; Kang, L. J.; Carter, A. L.; Kunkel, S. R.; Przeworski, K. C.; Chass, G. A. Recycling the Waste: The Development of a Catalytic Wittig Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6836−6839.

(6) Lao, Z.; Toy, P. H. Catalytic Wittig and aza-Wittig reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2577−2587.

(7) Longwitz, L.; Werner, T. Recent advances in catalytic Wittig-type reactions based on P(III)/P(V) redox cycling. *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91*, 95−102.

(8) Buonomo, J. A.; Aldrich, C. C. Mitsunobu Reactions Catalytic in Phosphine and a Fully Catalytic System. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13041−13044.

(9) Hirose, D.; Gazvoda, M.; Košmrlj, J.; Taniguchi, T. The "Fully Catalytic System" in Mitsunobu Reaction Has Not Been Realized Yet. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4036−4039.

(10) Kosal, A. D.; Wilson, E. E.; Ashfeld, B. L. Phosphine-Based Redox Catalysis in the Direct Traceless Staudinger Ligation of Carboxylic Acids and Azides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12036−12040.

(11) Lenstra, D. C.; Lenting, P. E.; Mecinović, J. Sustainable Organophosphorus-catalysed Staudinger Reduction. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4418−4422.

(12) Nykaza, T. V.; Ramirez, A.; Harrison, T. S.; Luzung, M. R.; Radosevich, A. T. Biphilic Organophosphorus-Catalyzed Intramolecular Csp2−H Amination: Evidence for a Nitrenoid in Catalytic Cadogan Cyclizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3103−3113.

(13) Longwitz, L.; Jopp, S.; Werner, T. Organocatalytic Chlorination of Alcohols by P(III)/P(V) Redox Cycling. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7863−7870.

(14) Schirmer, M.-L.; Adomeit, S.; Werner, T. First Base-Free Catalytic Wittig Reaction. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3078−3081.

(15) Schirmer, M.-L.; Adomeit, S.; Spannenberg, A.; Werner, T. Novel Base-Free Catalytic Wittig Reaction for the Synthesis of Highly Functionalized Alkenes. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 2458−2465.

(16) Grandane, A.; Longwitz, L.; Roolf, C.; Spannenberg, A.; Murua Escobar, H.; Junghanss, C.; Suna, E.; Werner, T. Intramolecular Base-Free Catalytic Wittig Reaction: Synthesis of Benzoxepinones. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1320−1329.

(17) Voituriez, A.; Saleh, N. From Phosphine-promoted to Phosphine-catalyzed Reactions by in situ Phosphine Oxide Reduction. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4443−4451.

(18) van Kalkeren, H. A.; Blom, A. L.; Rutjes, F. P. J. T.; Huijbregts, M. A. J. On the Usefulness of Life Cycle Assessment in Early Chemical Methodology Development: the Case of Organophosphorus-catalyzed Appel and Wittig Reactions. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1255−1263.

(19) J. Lawrence, N. J.; D. Drew, M.; M. Bushell, S. Polymethylhydrosiloxane: a Versatile Reducing Agent for Organic Synthesis. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3381−3391.

(20) Lipowitz, J.; Bowman, S. A. The Use of Polymethylhydrosiloxane (PMHS) as a Reducing Agent for Organic Compounds. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 162−165.

(21) Hein, N. M.; Seo, Y.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. Harnessing the Reactivity of Poly(methylhydrosiloxane) for the Reduction and Cyclization of Biomass to High-value Products. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2662−2669.

(22) O'Brien, C. J.; Lavigne, F.; Coyle, E. E.; Holohan, A. J.; Doonan, B. J. Breaking the Ring through a Room Temperature Catalytic Wittig Reaction. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 5854−5858.

(23) Coyle, E. E.; Doonan, B. J.; Holohan, A. J.; Walsh, K. A.; Lavigne, F.; Krenske, E. H.; O'Brien, C. J. Catalytic Wittig Reactions of Semi- and Nonstabilized Ylides Enabled by Ylide Tuning. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 12907−12911.

(24) Li, Y.; Lu, L.-Q.; Das, S.; Pisiewicz, S.; Junge, K.; Beller, M. Highly Chemoselective Metal-Free Reduction of Phosphine Oxides to Phosphines. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18325−18329.

(25) Hérault, D.; Nguyen, D. H.; Nuel, D.; Buono, G. Reduction of Secondary and Tertiary Phosphine Oxides to Phosphines. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2508−2528.

(26) Schirmer, M.-L.; Jopp, S.; Holz, J.; Spannenberg, A.; Werner, T. Organocatalyzed Reduction of Tertiary Phosphine Oxides. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 26−29.

(27) Kovacs′, T.; Keglevich, G. The Reduction of Tertiary Phosphine Oxides by Silanes. *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 569−585.

(28) van Kalkeren, H. A.; van Delft, F. L.; Rutjeis, F. P. J. T. Catalytic Appel reactions. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *85*, 817−828.

(29) McBride, J. J.; Jungermann, E.; Killheffer, J. V.; Clutter, R. J. A New Phosphorylation Reaction of Olefins. II. A Novel Synthesis of a Four-Membered Phosphorus-Containing Ring Compound1,2. *J. Org. Chem* **1962**, *27*, 1833−1836.

(30) Nykaza, T. V.; Cooper, J. C.; Li, G.; Mahieu, N.; Ramirez, A.; Luzung, M. R.; Radosevich, A. T. Intermolecular Reductive C−N Cross Coupling of Nitroarenes and Boronic Acids by PIII/PV = O Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15200−15205.

(31) Nykaza, T. V.; Harrison, T. S.; Ghosh, A.; Putnik, R. A.; Radosevich, A. T. A Biphilic Phosphetane Catalyzes N−N Bond-Forming Cadogan Heterocyclization via PIII/PV = O Redox Cycling. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6839−6842.

(32) Reichl, K. D.; Dunn, N. L.; Fastuca, N. J.; Radosevich, A. T. Biphilic Organophosphorus Catalysis: Regioselective Reductive

DOI: 10.1021/acscatal.9b02456
ACS Catal. 2019, 9, 9237−9244

Transposition of Allylic Bromides via PIII/PV Redox Cycling. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5292−5295.
(33) Zhao, W.; Yan, P. K.; Radosevich, A. T. A Phosphetane Catalyzes Deoxygenative Condensation of α-Keto Esters and Carboxylic Acids via PIII/PV = O Redox Cycling. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 616−619.
(34) Ghosh, A.; Lecomte, M.; Kim-Lee, S.-H.; Radosevich, A. T. Organophosphorus-Catalyzed Deoxygenation of Sulfonyl Chlorides: Electrophilic (Fluoroalkyl)sulfenylation by PIII/PV = O Redox Cycling. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 2864−2869.
(35) Werner, T.; Hoffmann, M.; Deshmukh, S. First Microwave-Assisted Catalytic Wittig Reaction. *Eur. - J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6873−6876.
(36) Brauer, D. J.; Ciccu, A. J.; Heßler, G.; Stelzer, O. Neue Synthesen und Reaktionen von Phosphetaniumsalzen mit planarem Gerüst. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1987−1997.
(37) For additional information see Supporting Information.
(38) Buonomo, J. A.; Eiden, C. G.; Aldrich, C. C. Chemoselective Reduction of Phosphine Oxides by 1,3-Diphenyl-Disiloxane. *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 14434−14438.
(39) Buonomo, J. A.; Eiden, C. G.; Aldrich, C. C. Scalable Synthesis of Hydrido-Disiloxanes from Silanes: A One-Pot Preparation of 1,3-Diphenyldisiloxane from Phenylsilane. *Synthesis* **2018**, *50*, 278−281.
(40) Fianchini, M. Reduction Rate of 1-Phenyl Phospholane 1-Oxide Enhanced by Silanol Byproducts: Comprehensive DFT Study and Kinetic Modeling Linked to Reagent Design. *J. Org. Chem.* **2018**, *84*, 10579−10592.
(41) Eguchi, T.; Aoyama, T.; Kakinuma, K. Remarkable Reversal of Stereoselectivity in Wittig-type Olefinations of α-Fluorinated Alkyl Aryl Ketones. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5545−5546.
(42) Pace, V.; Hoyos, P.; Castoldi, L.; Domínguez de María, P.; Alcántara, A. R. 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF): A Biomass-Derived Solvent with Broad Application in Organic Chemistry. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1369−1379.
(43) Henderson, R. K.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D. Expanding GSK's Solvent Selection Guide − Embedding Sustainability into Solvent Selection Starting at Medicinal Chemistry. *Green Chem.* **2011**, *13*, 854−862.

DOI: 10.1021/acscatal.9b02456
ACS Catal. 2019, 9, 9237−9244

JOC The Journal of Organic Chemistry
Article
Cite This: J. Org. Chem. 2019, 84, 1320−1329
pubs.acs.org/joc

Intramolecular Base-Free Catalytic Wittig Reaction: Synthesis of Benzoxepinones

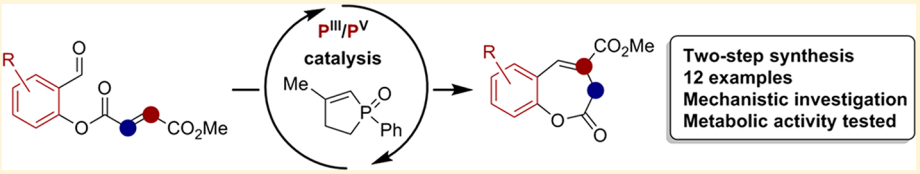
Aiga Grandane,[†,‡] Lars Longwitz,[‡] Catrin Roolf,[§] Anke Spannenberg,[‡] Hugo Murua Escobar,[§] Christian Junghanss,[§] Edgars Suna,[†] and Thomas Werner*[,‡]

[†]Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles 21, LV-1006, Riga, Latvia

[‡]Leibniz Institute for Catalysis at the University of Rostock, Albert-Einstein-Strasse 29a, 18059 Rostock, Germany

[§]Department of Internal Medicine, Medical Clinic III, Clinic for Hematology, Oncology and Palliative Care, University Medical Center Rostock Ernst-Heydemann-Strasse 6, 18057 Rostock, Germany

Supporting Information



ABSTRACT: A straightforward two-step synthesis of benzoxepinones was developed via base-free phosphane-catalyzed Wittig reaction. 3-Methyl-1-phenyl-2-phospholene 1-oxide was used as a precatalyst and trimethoxysilane as a reducing agent. Additionally benzoic acid is employed as a catalyst to facilitate the reduction of the phosphane oxide. Mechanistic investigation revealed the formation of a coumarin as a side product, which was identified by 2D NMR experiments. First results of metabolic activity tests on the prepared benzoxepinones are reported.

INTRODUCTION

The Wittig reaction between phosphonium ylides and ketones or aldehydes is among the most frequently used methods for the synthesis of alkenes.[1,2] A disadvantage of the Wittig reaction is the need for a relatively strong base to generate a stoichiometric amount of phosphonium ylide: these conditions are not compatible with base-sensitive substrates.[3−5] Furthermore, the formation of stoichiometric phosphane oxide waste from the phosphonium ylide not only complicates purification of the product but also reduces the atom economy of the Wittig reaction.[6,7] The latter disadvantage was mitigated by the introduction of Wittig reaction conditions, employing catalytic amounts of phosphane.[8,9] Several applications of the phosphane-catalyzed Wittig reaction have been reported since then;[10,11] however, the presence of stoichiometric base was still required in these works. Lee et al. were the first to accomplish an intramolecular Wittig reaction using a catalytic amount of base.[12] Recently, we developed a base-free intermolecular phosphane-catalyzed Wittig reaction, which proceeded under virtually neutral conditions.[13,14] The base-free phosphane-catalyzed Wittig reaction has already been used for the synthesis of pyrrolizine and indole derivatives.[15] Herein we report an application of our base-free phosphane-catalyzed Wittig reaction in the synthesis of benzoxepinones, synthetically valuable and easy-to-modify precursors of benzoxepines.[16−23]

The benzoxepine scaffold is encountered in a number of biologically active natural products.[24−29] For example, fungi metabolite pterulone has antibacterial properties,[30] and enokipodin A, a sesquiterpenoid from enokitake, shows antimicrobial activity.[24] Further, heliannuol B was isolated from sunflowers, showing allelopathic activity[29] (Figure 1). In addition, several benzoxepine derivatives have been synthesized as anticancer drugs.[31,32] Thus, we were interested in developing an efficient synthetic route to access the benzoxepine scaffold and evaluate the antiproliferative activities. Benzoxepinones have been synthesized by Lewis-acid-mediated rearrangement of dihydrofurans[33] or from cyclobutanone by rhodium-catalyzed C−C bond cleavage in the presence of CO.[34] These heterocycles were also prepared in a long six-step sequence from 2-hydroxybenzaldehyde derivatives in 8−36% overall yield (Scheme 1).[35] We realized that the long synthetic route from 2-hydroxybenzaldehyde (**1**) could be reduced to a two-step sequence comprising an initial

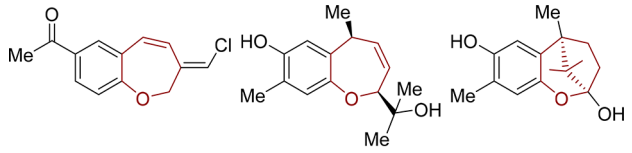


Figure 1. Natural products based on the benzoxepine core.

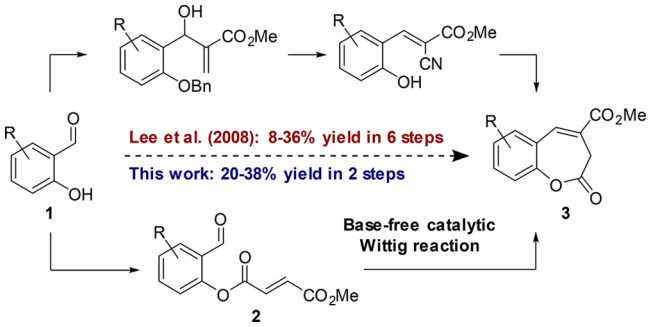
Received: October 31, 2018
Published: December 17, 2018

Downloaded via LIKAT ROSTOCK on May 2, 2019 at 13:36:12 (UTC).
See https://pubs.acs.org/sharingguidelines for options on how to legitimately share published articles.

© 2018 American Chemical Society

DOI: 10.1021/acs.joc.8b02789
J. Org. Chem. 2019, 84, 1320−1329

Scheme 1. Synthesis of Benzoxepinones from Salicylic Aldehydes



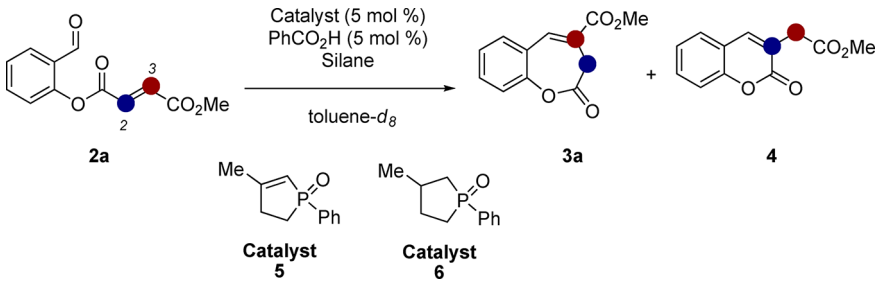
formation of ester **2**, followed by an intramolecular base-free catalytic Wittig as the key step (Scheme 1).

RESULTS AND DISCUSSION

The Wittig reaction conditions from our previously published work[13] were employed as the starting point for the development of cyclization of **2a** to benzoxepinone **3a**. Accordingly, the use of Bu_3P as a catalyst, phenylsilane as a reducing agent, benzoic acid as an additive, and toluene as a solvent afforded the desired benzoxepinone **3a** in 27% yield (Table 1, entry 1). The cyclization without the added benzoic acid led to slightly improved yield (34%, entry 2). Further improvement was achieved by using phospholene **5** as the catalyst and $(MeO)_3SiH$ as the reducing agent leading to **3a** in 41% yield under previously reported conditions[14] (entry 3). Structurally closely related phospholane **6** was equally efficient as the catalyst (38%, entry 4). Variations in the amount of catalyst **5** had minor influence on the yield of lactone **3a**. Thus, both increased (10 mol %) and reduced (2.5 mol %) catalyst loading afforded comparable yield of lactone **3a**.[36] Further decrease of the catalyst amount to 1 mol % resulted in an incomplete conversion of **2a**.[36] Phenylsilane and hexylsilane were less efficient as reducing agents compared to $(MeO)_3SiH$ (19% and 33%, respectively; see entries 5 and 6). Variations of $(MeO)_3SiH$ amount did not improve the yield of **3a**.[36] Attempted cyclization of **2a** in various solvents such as 1,4-dioxane, THF, or MeOH resulted in reduced yields of the desired benzoxepinone **3a**.[36] Prolongation of the reaction time to 48 h decreased the yield of lactone **3a** to 33% (entry 7). Variations of the cyclization temperature did not help to increase yield of lactone **3a**. Thus, lowering the temperature to 80 °C gave 25% of **3a** (entry 8), whereas at higher temperature (120 °C) lactone **3a** was formed in 33% yield (entry 9). Interestingly, microwave heating allowed for the full conversion to be achieved within 3 h, giving the desired lactone **3a** in 38% yield (entry 10).

We hypothesized that moderate yields of the desired lactone **3a** could be attributed to the concomitant formation of a six-membered side product **4** under all tested conditions (Table 1). Indeed, the formation of coumarin **4** (up to 10%) was observed using Bu_3P as a catalyst (entries 1 and 2). The six-membered side product **4** was separated from the desired lactone **3a** by chromatography on silica gel and isolated in a pure form. Coumarin **4** was not observed by NMR under the phospholene-catalyzed cyclization conditions (entry 3). However, its formation cannot be excluded, because a control experiment showed that coumarin **4** is not stable under the phospholene-catalyzed cyclization conditions (entry 3), and it undergoes rapid decomposition. Possibly, the formation of transient coumarin **4** consumes the starting aldehyde **2a**, thus leading to moderate yields of the desired benzoxepinone **3a**. Assuming that the formation of **3a** and **4** is controlled by the regioselectivity of phospholene addition to **2a** (vide infra), we hypothesized that the undesired Michael addition of phospholene **5** to position 2 of fumarate **2a** (see graphics of Table 1) could be avoided by the replacement of methoxycarbonyl moiety in **2a** with *N*,*N*-dialkylamide group. The presence of the less electron-withdrawing *N*,*N*-dialkyla-

Table 1. Catalyst Screening and Optimization of the Reaction Conditions



entry	cat. (5 mol %)	silane (equiv)	*T* (°C)	*T* (h)	yield of **3a** (%)[a]
1[b]	Bu_3P	$PhSiH_3$ (1)	125	24	27
2[c]	Bu_3P	$PhSiH_3$ (1)	125	24	34
3	**5**	$(MeO)_3SiH$ (3)	100	16	41
4	**6**	$(MeO)_3SiH$ (3)	100	16	38
5	**5**	$PhSiH_3$ (3)	100	16	19
6	**5**	$hexylSiH_3$ (3)	100	16	33
7	**5**	$(MeO)_3SiH$ (3)	100	48	33
8	**5**	$(MeO)_3SiH$ (3)	80	20	25
9	**5**	$(MeO)_3SiH$ (3)	120	20	33
10[d]	**5**	$(MeO)_3SiH$ (3)	100	3	38

[a]Yield was determined by NMR with mesitylene as an internal standard. [b]Lactone **4** was formed as a side product (10%). [c]Without $PhCO_2H$, the six-membered lactone **4** (9%) was formed. [d]Microwave heating was used.

DOI: 10.1021/acs.joc.8b02789
J. Org. Chem. 2019, 84, 1320−1329

mide substituent could improve the regioselectivity of Michael addition, favoring the addition to position 3 of the fumarate which leads to the desired benzoxepinone. Unfortunately, the *N*,*N*-diethylamide moiety-containing analogue of **2a** turned out to be unstable, and it underwent rapid decomposition under the standard Wittig cyclization conditions.

Structures of both benzoxepinone **3a** and chromenone **4** were confirmed by NMR experiments. Thus, an NOE correlation between the lactone proton H^A (7.68 ppm) and aliphatic protons H^B and $H^{B'}$ (3.60 ppm) was observed for coumarin **4** (Figure 2). In contrast, the NOE crosspeaks

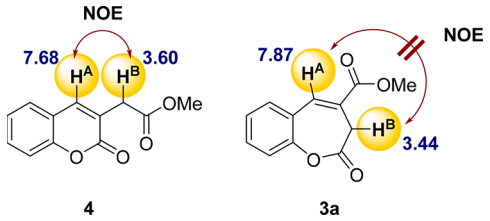


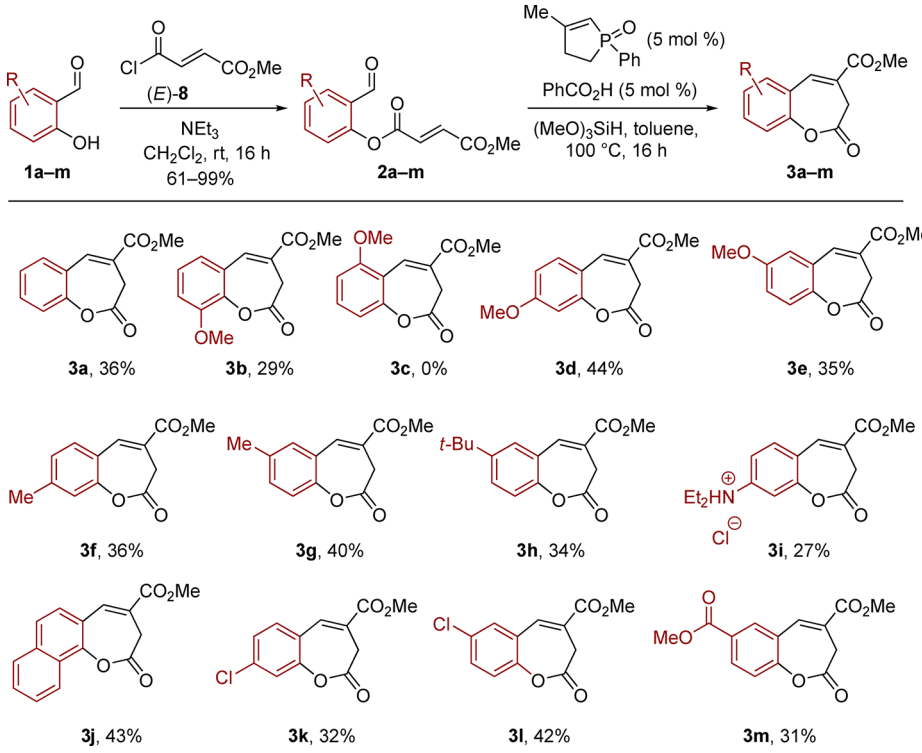
Figure 2. NOESY experiments for benzoxepinone **3a** and coumarin **4**.

between protons H^A and H^B could not be seen for the benzoxepinone **3a**. Additional structural support for the formation of lactone **3a** was obtained by X-ray crystallographic analysis.[36]

To evaluate the substrate scope and limitations, a series of substituted 2-formylphenyl fumarates **2a**–**m** was prepared from various 2-hydroxybenzaldehydes **1a**–**m** (Scheme 2). Under standard base-free catalytic Wittig reaction conditions, esters **2a**–**m** were transformed into lactones **3a**,**b**,**d**–**m** (Scheme 2). O-Acylation of acceptor-substituted substrates proved to be difficult. Moreover, the conversion of the respective esters under the standard reaction conditions usually led to complex reaction mixtures due to side reactions such as reduction of the aldehyde. However, aldehydes **2a**,**b**,**d**–**h** with electron-donating substituents such as MeO, methyl, and *t*-Bu groups as well as with electron-withdrawing substituents such as chloride (**3k** and **3l**), ester moiety (**3m**), and protonated amine (**3i**) afforded heterocycles **3a**,**b**,**d**–**m** in 27–44% yield. An exception is substrate **2c**, which contains a methoxy substituent in the position ortho to the aldehyde. In this case no formation of benzoxepinone **3c** was observed. In contrast, aldehydes **2b** and **2j** possessing a substituent ortho to the phenolic oxygen are suitable as substrates for the base-free Wittig reaction.

To gain more insight into the reaction mechanism, we synthesized *Z*-isomer (*Z*-**2a**) of the model substrate. Under the standard reaction conditions, the same reactivity was observed and NMR experiments showed no significant difference in the reaction outcome for *E*-**2a** and *Z*-**2a** (Scheme 3). Additionally, compounds **11** and **14** were also prepared as substrates for the cyclization. Ester **11** was synthesized by an initial reaction of sodium pyruvate with trimethyl phosphonoacetate under Horner–Emmons conditions, followed by formation of acid chloride **10** and condensation with aldehyde **2a** (Scheme 3). The first step in the synthesis of isomeric ester **14** was the condensation of methyl pyruvate with phosphorus ylide under Wittig reaction conditions. Subsequent synthesis involved the formation of acid chloride **13** and condensation with **2a** (Scheme 3, eqs 2 and 3). Unfortunately, the formation of the cyclization product from both esters **11** and **14** was not observed under the standard Wittig reaction conditions and only starting material or a mixture of several side products was

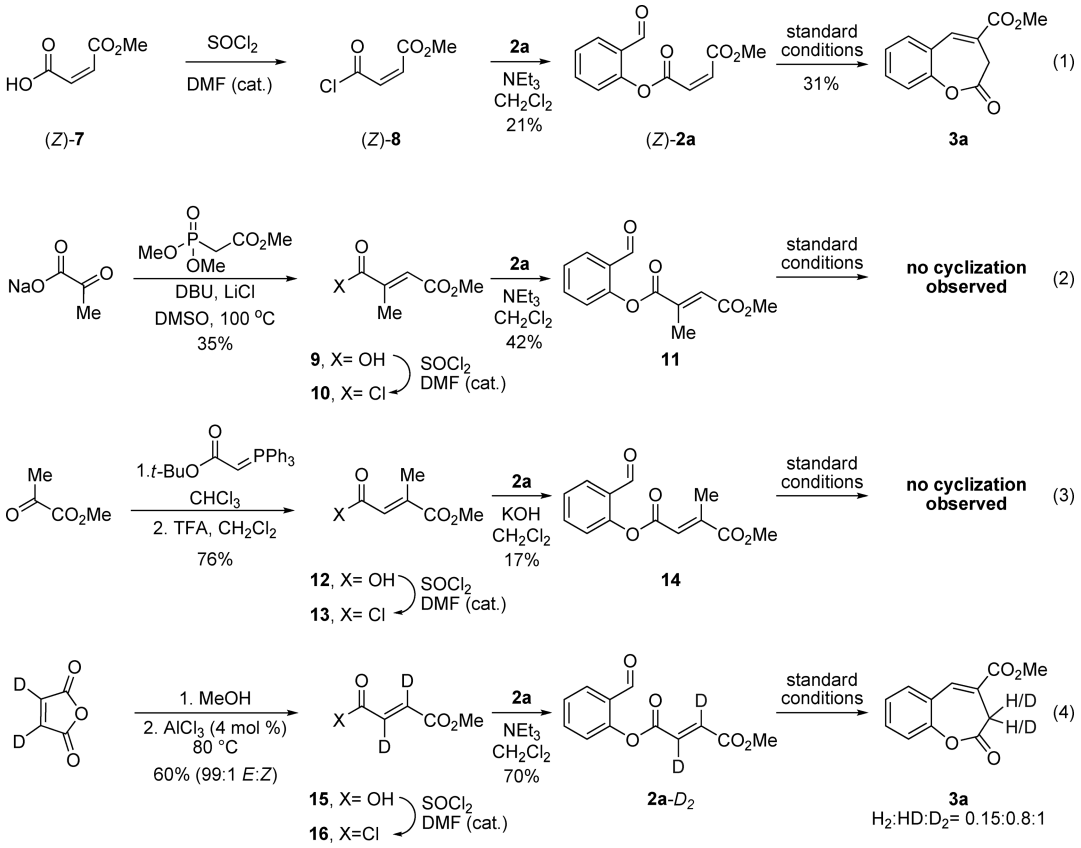
Scheme 2. Substrate Scope of the Intramolecular Base-Free Catalytic Wittig Reaction[a]



[a]Standard reaction conditions: **2a**–**m** (1.00 equiv), catalyst **5** (0.05 equiv), cocatalyst $PhCO_2H$ (0.05 equiv), silane (3.00 equiv), toluene (0.5 M), 100 °C for 16 h. Isolated yields are given.

DOI: 10.1021/acs.joc.8b02789
J. Org. Chem. 2019, 84, 1320–1329

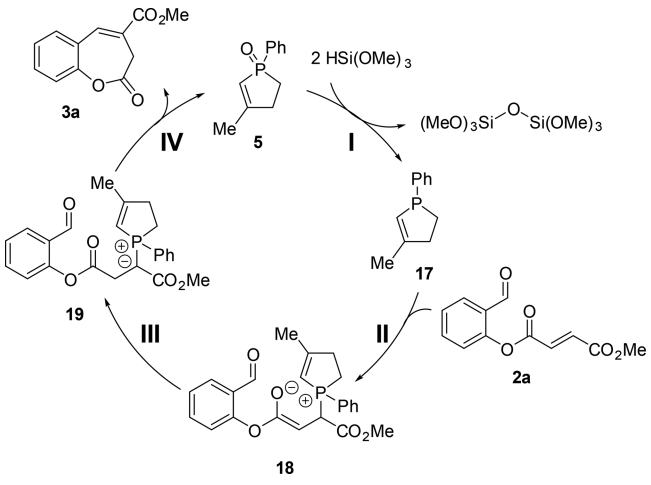
Scheme 3. Control Experiments and Investigation of the Reaction Mechanism



observed. This is likely due to the increased steric hindrance hampering the initial step (the Michael addition of the phosphane).

Based on our previous findings and the above control experiments, a plausible catalytic cycle starts with the reduction of precatalyst **5** to phosphane **17** (step I, Scheme 4). This is probably promoted by the Brønsted acid additive.[13,37,38] The second step is the Michael addition of the in situ-formed phosphane to the activated olefin **2a**, which leads to the formation of enolate **18** (step II).[14] The product of the Michael addition was not observed by in situ NMR spectroscopy. However, the control experiments with the corresponding *Z* isomer (*Z*-**2a**) clearly indicate the formation of such an adduct. Subsequent 1,2-proton shift or a protonation/deprotonation sequence generates ylide **19**. This step might also be catalyzed by the Brønsted acid (step III).[39,40] Finally, the intramolecular Wittig reaction between the aldehyde and the phosphonium ylide affords the desired lactone **3a** and liberates precatalyst **5**, which re-enters the catalytic cycle (step IV).

Scheme 4. Plausible Catalytic Cycle for Intramolecular Base-Free Catalytic Wittig Reaction



To gain more insight into the reaction mechanism, we synthesized the deuterated analogue **2a**-D_2 in a three-step sequence from maleic anhydride-d_2 (Scheme 3, eq 4). Under the standard reaction conditions, a significant amount of hydrogen in the product **3a** at the α-position was observed, excluding a purely intramolecular mechanism of the ylide formation. Other control experiments using a 1:1 mixture of **2a**-H_2 and **2a**-D_2 as starting materials showed a similar result, indicating at least a partial involvement of another molecule in the ylide-forming step. For this reason, we investigated the reaction using $PhCO_2D$ (50 mol %) as a Brønsted acid additive and could detect a significantly increased deuterium incorporation in the product.[36] Apparently, the Brønsted acid additive is involved in the formation of ylide **19** from enolate **18** (step III, see Scheme 4); however, extensive mechanistic studies are required to get better insight into this intriguing mechanistic question.

Due to the use of benzoxepine derivates as anticancer drugs, we investigated the antiproliferative activities of the synthesized substrates **3a**,**b**,**d**−**m** using human leukemia cell line SEM as an experimental model.[36] The data were obtained from one experiment performed in triplicates. Our results demonstrated

DOI: 10.1021/acs.joc.8b02789
J. Org. Chem. 2019, 84, 1320−1329

that none of the tested compound influenced metabolic activity compared to DMSO-treated control cells (=100%) significantly.[36] Metabolic activity in the compound-treated cells ranged from 95.1 to 108.5 (5 μM) as well as from 91.0 to 108.5 (10 μM). However, further studies concerning the biological activity of these compounds are currently in progress.

CONCLUSION

Herein we reported a straightforward two-step synthesis of benzoxepinones from 2-hydroxybenzaldehydes using an intramolecular base-free catalytic Wittig reaction. A commercially available phospholene oxide was used as a precatalyst (5 mol %) in combination with benzoic acid as cocatalyst (5 mol %) and trimethoxysilane as reducing agent. Moderate cyclization yields (29−44%) are compensated by the short synthesis and simplified workup due to the reduced amounts of phosphane and phosphaneoxide byproduct (5 mol %).

EXPERIMENTAL SECTION

General Information. All reagents were purchased from commercial sources and used as received without further purification. Thin layer chromatography was performed on Merck TLC-plates with fluorescence indicator (silica type 60, F_{254}); spots were visualized using UV-light or $KMnO_4$ stains. Flash chromatography was performed using silica with a grain size of 40−63 μm from Macherey-Nagel. Deuterated chloroform was purchased from Deutero. NMR spectra were recorded on Bruker 300 Fourier, Bruker AV 300, and Bruker AV 400 spectrometers. The chemical shifts (δ) for ^{1}H and ^{13}C in $CDCl_3$ are given in parts per million (ppm) and referenced to 7.26 and 77.16 ppm, respectively. Coupling constants are expressed in hertz (Hz). The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet. IR spectra were recorded on a Nicolet iS10 MIR FT-IR-spectrometer from Thermo Fisher Scientific. Gas chromatography was performed on Agilent 7890A GC System, mass spectra were measured on a downstream 5975C inert XL MSD mass detector also from Agilent. Elementary analysis was performed on a TruSpec CHNS Micro from Leco. High resolution mass spectra (HRMS) were obtained either from a MAT 95 XP from Thermo (EI) or from an HPLC system 1200 and downstream ESI-TOF-MS 6210 from Agilent (ESI).

General Procedure 1 (GP1) for the Synthesis of Fumarates 2a−m. Fumaric acid monomethyl ester (1 equiv) was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL·mmol^{-1}). After DMF (0.03 mL·mmol^{-1}) was added, the mixture was cooled to 0 °C and thionyl chloride (1.1 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was refluxed for 3 h. The solvent was distilled off, and the obtained (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride (*E*)-**8** was used without further purification. Salicyl derivative **1a−m** (1 equiv) was dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL·mmol^{-1}), and acid chloride (*E*)-**8** (1.1−2.0 equiv) was added dropwise. The mixture was cooled to 0 °C, and NEt_3 (1.6−2.0 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 23 °C for 16 h. The mixture was carefully quenched with H_2O (2.5 mL·mmol^{-1}) and washed with saturated aqueous $KHCO_3$ solution (2 × 2.5 mL·mmol^{-1}). The organic layer was dried over Na_2SO_4. All volatiles were removed in vacuum, and the product was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc).

*2-Formylphenyl Methyl Fumarate (**2a**).*[41] Obtained according GP1 from 2-hydroxybenzaldehyde (**1a**, 500 mg, 0.44 mL, 4.09 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 668 mg, 4.50 mmol), and NEt_3 (662 mg, 0.91 mL, 6.54 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc = 20:1) gave **2a** as a yellow oil (925 mg, 3.95 mmol, 97%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.32; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.87 (s, 3H), 7.08 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.23−7.26 (m, 1H), 7.43−7.48 (m, 1H), 7.65−7.70 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz), 10.10 (s, 1H).

*2-Formyl-6-methoxyphenyl Methyl Fumarate (**2b**).* Obtained according GP1 from 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (**1b**, 400 mg, 2.63 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 430 mg, 2.89 mmol) and NEt_3 (426 mg, 0.59 mL, 4.21 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 5:1) gave **2b** as a colorless solid (605 mg, 2.29 mmol, 87%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.18; mp 122−124 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1721 (C═O), 1694 (C═O). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.86 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 7.08 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.22−7.26 (m, 1H), 7.34−7.41 (m, 1H), 7.46−7.50 (m, 1H), 10.11 (s, 1H). ^{13}C{1H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 52.7, 56.5, 118.0, 121.6, 127.4, 129.2, 132.1, 135.6, 140.9, 151.7, 162.7, 165.2, 188.5. HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{13}H_{12}O_6$ [M]$^+$ 264.0628, found 264.0628; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 264 (2) [M$^+$], 152 (15), 113 (100), 85 (19), 54 (12), 40 (41).

*2-Formyl-3-methoxyphenyl Methyl Fumarate (**2c**).* Obtained according GP1 from 2-hydroxy-6-methoxybenzaldehyde (**1c**, 400 mg, 2.63 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 430 mg, 2.89 mmol), and NEt_3 (426 mg, 0.59 mL, 4.21 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 5:1) gave **2c** as a colorless solid (546 mg, 2.07 mmol, 79%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.18; IR (neat, cm^{-1}): 1720 (C═O), 1684 (C═O). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.84 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.71−6.74 (m, 1H), 6.92−6.95 (m, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.53−7.58 (m, 1H), 10.40−10.41 (m, 1H). ^{13}C{1H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 52.5, 56.4, 110.0, 115.6, 117.0, 133.0, 135.0, 135.9, 150.0, 163.26, 163.34, 165.4, 188.1. Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}O_6$: C, 59.09; H, 4.58. Found: C, 59.08; H, 4.51.

*2-Formyl-5-methoxyphenyl Methyl Fumarate (**2d**).* Obtained according GP1 from 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (**1d**, 400 mg, 2.63 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 430 mg, 2.89 mmol), and NEt_3 (426 mg, 0.59 mL, 4.21 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 5:1) gave **2d** as a colorless solid (472 mg, 1.79 mmol, 68%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.18; mp 90−92 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1723 (C═O), 1681 (C═O). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.72 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.93 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 9.93 (s, 1H). ^{13}C{1H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 52.7, 56.1, 108.8, 112.7, 121.5, 132.3, 133.7, 135.7, 152.6, 163.1, 165.1, 165.3, 187.3. HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{13}H_{12}O_6$ [M]$^+$ 264.0628, found 264.0627; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 264 (1) [M$^+$], 232 (9), 151 (19), 113 (29), 40 (100).

*2-Formyl-4-methoxyphenyl Methyl Fumarate (**2e**).* Obtained according GP1 from 2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde (**1e**, 400 mg, 2.63 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 430 mg, 2.89 mmol), and NEt_3 (426 mg, 0.59 mL, 4.21 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 5:1). After recrystallization from EtOH compound **2e** was obtained as a light yellow solid (560 mg, 2.12 mmol, 81%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.29; mp 76−78 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1726 (C═O), 1693 (C═O). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.06 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.13−7.21 (m, 2H), 7.36−7.38 (m, 1H), 10.07 (s, 1H). ^{13}C{1H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 52.7, 56.0, 113.4, 122.1, 124.3, 128.4, 132.3, 135.7, 145.1, 158.0, 163.7, 165.1, 188.0. HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{13}H_{12}O_6Na$ [M + Na]$^+$ 287.0526, found 287.0526; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 264 (8) [M$^+$], 152 (37), 113 (100), 85 (13), 54 (20), 40 (32).

*2-Formyl-5-methylphenyl Methyl Fumarate (**2f**).* Obtained according GP1 from 2-hydroxy-4-methylbenzaldehyde (**1f**, 400 mg, 2.94 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 480 mg, 3.23 mmol), and NEt_3 (476 mg, 0.66 mL, 4.70 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 5:1) gave **2f** as a yellow oil (**2f**, 625 mg, 2.52 mmol, 86%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.34; IR (neat, cm^{-1}): 1726 (C═O), 1692 (C═O). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.44 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.02−7.04 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.21−7.26 (m, 1H), 7.75−7.82 (m, 1H),

DOI: 10.1021/acs.joc.8b02789
J. Org. Chem. 2019, 84, 1320−1329

10.02 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 21.9, 52.6, 123.8, 125.6, 127.9, 131.8, 132.4, 135.6, 147.3, 150.8, 163.3, 165.1, 188.2. HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{13}H_{13}O_5$ $[M + H]^+$ 249.0758, found 249.0760. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216 (17), 135 (21), 113 (54), 40 (100).

*2-Formyl-4-methylphenyl Methyl Fumarate (**2g**).* Obtained according GP1 from 4-methyl-2-hydroxybenzaldehyde (**1g**, 500 mg, 3.67 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 818 mg, 5.51 mmol), and NEt_3 (594 mg, 0.82 mL, 5.87 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 3:1) gave **2g** as a yellow oil (875 mg, 3.52 mmol, 96%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.42; IR (neat, cm^{-1}): 1724 (C═O), 1684 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.43 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.06 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.43−7.48 (m, 1H), 7.68−7.70 (m, 1H), 10.05 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 20.9, 52.7, 123.1, 127.5, 131.8, 132.4, 135.6, 136.1, 137.0, 148.9, 163.4, 165.1, 188.7. Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}O_5$: C, 62.90; H, 4.87. Found: C, 62.91; H, 4.97. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 248 (1) $[M^+]$, 216 (13), 135 (26), 113 (100), 85 (17), 59 (17), 44 (11).

*4-(tert-Butyl)-2-formylphenyl Methyl Fumarate (**2h**).* Obtained according GP1 from 5-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyde (**1h**, 450 mg, 2.52 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 561 mg, 3.78 mmol), and NEt_3 (581 mg, 0.63 mL, 4.54 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 20:1) gave **2h** as a yellow oil (661 mg, 2.46 mmol, 90%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.45; IR (neat, cm^{-1}): 1729 (C═O), 1691 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.36 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 7.07 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 10.09 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 31.3, 34.9, 52.7, 122.8, 127.3, 128.3, 132.4, 132.8, 135.6, 148.8, 150.3, 163.5, 165.1, 188.9. Anal. Calcd for $C_{16}H_{18}O_5$: C, 66.20; H, 6.25. Found: C, 66.33; H, 6.18; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290 (7) $[M^+]$, 258 (9), 177 (18), 163 (25), 113 (95), 85 (11), 40 (100).

*5-(Diethylamino)-2-formylphenyl Methyl Fumarate (**2i**).* Obtained according GP1 from 4-diethylamino-2-hydroxybenzaldehyde (**1i**. 500 mg, 2.59 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 576 mg, 3.88 mmol), and NEt_3 (459 mg, 0.58 mL, 4.14 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 3:1) gave **2i** as a green oil (580 mg, 1.90 mmol, 73%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.21; IR (neat, cm^{-1}): 1762 (C═O), 1711 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.21 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 3.42 (q, 4H, J = 7.2 Hz), 3.85 (s, 3H), 6.31 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.57 (dd, 1H, J = 8.9, 2.5 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 9.73 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 12.6, 45.0, 52.6, 104.3, 108.9, 116.0, 132.9, 134.3, 135.1, 153.1, 153.2, 163.4, 165.3, 186.4. Anal. Calcd for $C_{16}H_{19}NO_5$: C, 62.94; H, 6.27; N, 4.59. Found: C, 62.94; H, 6.28; N, 4.73. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 305 (24) $[M^+]$, 290 (52), 281 (24), 193 (16), 178 (76), 150 (13), 113 (12), 73 (21), 44 (100).

*2-Formylnaphthalen-1-yl Methyl Fumarate (**2j**).* Obtained according GP1 from 1-hydroxy-2-naphthylaldehyde (**1j**, 400 mg, 2.32 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 520 mg, 3.48 mmol), and NEt_3 (376 mg, 0.52 mL, 3.71 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 20:1). After recrystallization from EtOH, compound **2j** was obtained as a colorless solid (400 mg, 1.41 mmol, 61%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.37; mp 113−115 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1719 (C═O), 1675 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.90 (s, 3H), 7.22 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.50−7.71 (m, 2H), 7.85−7.97 (m, 4H), 10.25 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 52.8, 122.6, 124.1, 124.3, 126.7, 127.2, 127.9, 128.5, 129.8, 131.8, 136.4, 137.6, 149.6, 163.4, 165.0, 188.4. Anal. Calcd for $C_{16}H_{12}O_5$: C, 67.60; H, 4.26. Found: C, 67.55; H, 4.04; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 284 (2) $[M^+]$, 172 (13), 113 (57), 40 (100).

*5-Chloro-2-formylphenyl Methyl Fumarate (**2k**).* Obtained according GP1 from 4-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (**1k**, 400 mg, 2.55 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 568 mg, 3.83 mmol), and NEt_3 (476 mg, 0.57 mL, 4.08 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 5:1) gave **2k** as a colorless solid (, 474 mg, 1.91 mmol, 69%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.42; mp 91−93 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1715 (C═O), 1695 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.87 (s, 3H), 7.07−7.11 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.43 (dd, 1H J = 8.3, 1.9 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 10.05 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 52.8, 124.0, 126.5, 127.5, 131.8, 132.4, 136.3, 141.4, 151.3, 162.8, 164.9, 187.3. Anal. Calcd for $C_{12}H_9ClO_5$: C, 53.65; H, 3.38. Found: C, 54.10; H, 3.01; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 191 (4), 119 (39), 44 (100).

*4-Chloro-2-formylphenyl Methyl Fumarate (**2l**).* Obtained according GP1 from 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (**1l**, 500 mg, 3.19 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 712 mg, 4.79 mmol), and NEt_3 (581 mg, 0.80 mL, 5.74 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 5:1) was followed by recrystallization from EtOH to afford **2l** as a colorless solid (551 mg, 2.06 mmol, 64%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.37; mp 79−81 °C IR (neat, cm^{-1}): 1720 (C═O), 1682 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.86 (s, 3H), 7.07−7.12 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.61 (dd, 1H, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 10.05 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 52.8, 124.9, 128.9, 130.8, 131.8, 132.9, 135.3, 136.2, 149.5, 163.0, 165.0, 187.0. Anal. Calcd for $C_{12}H_9ClO_5$: C, 53.65; H, 3.38. Found: C, 53.51; H, 3.42. ; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 268 (1) $[M^+]$, 155 (16), 113 (100), 85 (18), 44 (42).

*2-Formyl-4-(methoxycarbonyl)phenyl Methyl Fumarate (**2m**).* Obtained according GP1 from methyl-3-formyl-4-hydroxybenzoate (**1m**, 400 mg, 2.22 mmol), (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid chloride ((*E*)-**8**, 494 mg, 3.33 mmol), and NEt_3 (0.359 g, 0.50 mL, 3.55 mmol) as a light brown solid (**2m**, 646 mg, 2.21 mmol, 99%). mp 118−120 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1719 (C═O), 1686 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.86 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.05−7.16 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.32 (dd, 1H, J = 8.5, 2.2 Hz), 8.57 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 10.11 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 52.7, 52.8, 123.8, 127.9, 129.2, 131.9, 133.5, 136.2, 136.4, 153.9, 162.7, 165.0, 165.3, 187.8. Anal. Calcd for $C_{14}H_{12}O_7$: C, 57.54; H, 4.14. Found: C, 57.55; H, 4.07. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 260 (15), 180 (25), 149 (34), 113 (100), 85 (18), 59 (13), 44 (91).

General Procedure 2 (GP2) for the Synthesis of Benzoxepinones 3a,b,d−m. Fumarate derivative **2a−m** (1 equiv) was dissolved in anhydrous toluene (2 mL·mmol^{-1}). 3-Methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 0.05 equiv), benzoic acid (0.05 equiv), and $(MeO)_3SiH$ (3 equiv) were added under argon. The mixture was heated to 100 °C and stirred for 16 h. After cooling to 23 °C, all volatiles were removed. The product was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc).

*Methyl 2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[b]oxepine-4-carboxylate (**3a**).*[35] Obtained according to GP2 from **2a** (300 mg, 1.28 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 12 mg, 0.064 mmol), benzoic acid (8 mg, 0.06 mmol), and $(MeO)_3SiH$ (469 mg, 0.48 mL, 3.74 mmol) as a colorless solid (101 mg, 0.463 mmol, 36%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.34; mp 91−93 °C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.44 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.26−7.31 (m, 2H), 7.41−7.51 (m, 2H), 7.87 (s, 1H); $^{13}C\{1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 33.4, 52.9, 121.6, 125.0, 125.2, 125.8, 131.1, 131.5, 137.8, 150.9, 165.1, 167.8; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 218 (100) $[M^+]$, 186 (44), 175 (42), 158 (26), 147 (34), 131 (87), 115 (17), 102 (35), 77 (49), 63 (15), 51 (20).

*Methyl 9-Methoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]oxepine-4-carboxylate (**3b**).* Obtained according GP2 from **2b** (160 mg, 0.606 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 6 mg, 0.03 mmol), benzoic acid (4 mg, 0.03 mmol), and $(MeO)_3SiH$ (222 mg, 0.23 mL, 1.82 mmol) as a colorless solid (0.044 g, 0.178 mmol, 29%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.21; mp 103−105 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1761 (C═O), 1702 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.96−7.00 (m, 1H), 7.02−7.07 (m, 1H), 7.18−7.24 (m, 1H), 7.86 (s. 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 33.6, 52.9, 56.3, 113.4, 121.9, 125.1, 125.3, 125.5, 127.0,

DOI: 10.1021/acs.joc.8b02789
J. Org. Chem. 2019, 84, 1320−1329

137.8, 150.9, 165.1, 167.8. HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{13}H_{12}O_5Na$ $[M + Na]^+$ 271.0577, found 271.0579; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 248 (100) $[M^+]$, 233 (35), 216 (22), 205 (22), 188 (23), 161 (55), 146 (15), 118 (27), 89 (19), 40 (78).

*Methyl 8-Methoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]oxepine-4-carboxylate (**3d**).* Obtained according to GP2 from **2d** (200 mg, 0.757 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 7 mg, 0.04 mmol), benzoic acid (5 mg, 0.04 mmol), and $(MeO)_3SiH$ (278 mg, 0.29 mL, 2.27 mmol) as a colorless solid (83 mg, 334 mmol, 44%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.27; mp 121−123 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1749 (C═O), 1699 (C═O). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.43 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.78 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 8.7, 2.5 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.82 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 33.4, 52.7, 55.9, 105.8, 112.7, 118.5, 122.3, 132.1, 137.9, 152.2, 162.3, 165.4, 167.3. Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}O_5$: C, 62.90; H, 4.87. Found: C, 62.86; H, 4.50; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 248 (100) $[M^+]$, 217 (23), 205 (87), 189 (28), 161 (66), 146 (12), 118 (31), 89 (21), 40 (38).

*Methyl 7-Methoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]oxepine-4-carboxylate (**3e**).* Obtained according GP2 from **2e** (300 mg, 1.14 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 11 mg, 0.06 mmol), benzoic acid (7 mg, 0.06 mmol) and $(MeO)_3SiH$ (416 mg, 0.43 mL, 3.41 mmol) as a colorless solid (98 mg, 0.40 mmol, 35%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.29; mp 85−87 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1766 (C═O), 1708 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.43 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.85 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 9.20 Hz), 7.82 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 33.3, 52.9, 55.9, 113.8, 118.1, 122.7, 125.3, 126.5, 137.7, 145.1, 156.3, 165.1, 168.2. HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{13}H_{12}O_5Na$ $[M + Na]^+$ 271.0577, found 271.0579; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 248 (44) $[M^+]$, 216 (90), 205 (63), 189 (20), 161 (100), 146 (12), 118 (46), 89 (29), 63 (15), 40 (43).

*Methyl 8-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]oxepine-4-carboxylate (**3f**).* Obtained according GP2 from **2f** (300 mg, 1.21 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 12 mg, 0.06 mmol), benzoic acid (7 mg, 0.06 mmol) and $(MeO)_3SiH$ (444 mg, 0.46 mL, 3.63 mmol) as a colorless solid (101 mg, 435 mmol, 36%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.32; mp 130−132 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1758 (C═O), 1699 (C═O). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.42 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.07−7.11 (m, 2H), 7.28−7.31 (m, 1H), 7.84 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 21.5, 33.4, 52.8, 121.8, 123.0, 124.0, 126.3, 130.9, 138.0, 142.6, 150.8, 165.3, 167.7. Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}O_4$: C, 67.23; H, 5.21. Found: C, 67.43; H, 4.95; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 232 (100) $[M^+]$, 201 (28), 189 (36), 173 (22), 161 (12), 145 (65), 128 (11), 115 (44), 91 (13), 40 (82).

*Methyl 7-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]oxepine-4-carboxylate (**3g**).* Obtained according GP2 from **2g** (300 mg, 1.21 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 12 mg, 0.06 mmol), benzoic acid (7 mg, 0.06 mmol) and $(MeO)_3SiH$ (444 mg, 0.46 mL, 3.63 mmol) as a colorless solid (112 mg, 482 mmol, 40%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.39; mp 108−110 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1756 (C═O), 1712 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.38 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.16 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.19−7.21 (m, 1H), 7.25−7.29 (m, 1H), 7.82 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 20.7, 33.4, 52.8, 121.3, 124.8, 125.4, 131.0, 132.4, 135.0, 138.1, 149.0, 165.2, 168.0. Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}O_4$: C, 67.23; H, 5.21. Found: C, 67.51; H, 5.08; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 232 (86) $[M^+]$, 200 (87), 189 (53), 173 (34), 161 (22), 145 (100), 128 (11), 115 (79), 91 (29), 77 (15), 63 (15), 51 (14).

*Methyl 7-(tert-Butyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]oxepine-4-carboxylate (**3h**).* Obtained according GP2 from **2h** (300 mg, 1.03 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 10 mg, 0.05 mmol), benzoic acid (6 mg, 0.05 mmol) and $(MeO)_3SiH$ (378 mg, 0.39 mL, 3.09 mmol) as a colorless solid (96 mg, 0.35 mmol, 34%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.45; mp 78−80 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1762 (C═O), 1711 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.34 (s, 9H), 3.44 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.20 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.88 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 31.4, 33.4, 34.6, 52.8, 121.1, 124.6, 125.1, 127.6, 129.0, 138.4, 148.3, 148.9, 165.3, 168.1. Anal. Calcd for $C_{16}H_{18}O_4$: C, 70.06; H, 6.61. Found: C, 70.22; H, 6.47; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 274 (55) $[M^+]$, 259 (63), 242 (87), 231 (100), 199 (30), 187 (16), 171 (26), 157 (21), 128 (30), 115 (21), 77 (12).

*N,N-Diethyl-4-(methoxycarbonyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]-oxepin-8-aminium Chloride (**3i**).* Obtained according GP2 from **2i** (300 mg, 0.983 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 9 mg, 0.05 mmol), benzoic acid (6 mg, 0.05 mmol), and $(MeO)_3SiH$ (360 mg, 0.38 mL, 2.95 mmol) as a yellow oil (98 mg, 0.34 mmol). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.37. The crude was dissolved in Et_2O (1.5 mL), and 2 M HCl solution in Et_2O (0.20 mL, 0.406 mmol) was added. Precipitates were collected by filtration, yielding **3i** as a colorless solid (85 mg, 294 mmol, 27%). mp 161−163 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1763 (C═O), 1703 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.28 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 3.47 (s, 2H), 3.52 (q, 4H, J = 7.2 Hz), 3.88 (s, 3H), 7.45−7.50 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.67−7.75 (m, 1H), 7.85 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 10.8, 33.5, 52.3, 53.0, 100.1, 104.6, 113.8, 118.9, 125.6, 132.9, 136.4, 151.6, 164.8, 166.3. HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{16}H_{20}NO_4$ $[M]^+$ 290.1397, found 290.1394. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 289 (60), 274 (81), 246 (100), 207 (66), 186 (13), 158 (41), 133 (9), 73 (13), 44 (74).

*Methyl 2-Oxo-2,3-dihydronaphtho[1,2-b]oxepine-4-carboxylate (**3j**).* Obtained according GP2 from **3j** (300 mg, 1.06 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 10 mg, 0.05 mmol), benzoic acid (6 mg, 0.05 mmol), and $(MeO)_3SiH$ (389 mg, 0.40 mL, 3.18 mmol) as a yellow solid (122 mg, 0.455 mmol, 43%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.39; mp 156−158 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1756 (C═O), 1692 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.45 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.59−7.66 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.84−7.91 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.36−8.43 (m, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 34.0, 52.9, 121.3, 123.0, 125.0, 125.1, 126.4, 126.5, 127.5, 127.8, 128.4, 135.0, 138.1, 147.0, 165.1, 167.5. HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{16}H_{12}O_4Na$ $[M + Na]^+$ 291.0628, found 291.0628; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 268 (84) $[M^+]$, 236 (31), 225 (10), 209 (45), 181 (100), 152 (71), 127 (11), 91 (13), 76 (14), 40 (80).

*Methyl 8-Chloro-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]oxepine-4-carboxylate (**3k**).* Obtained according GP2 from **2k** (300 mg, 1.12 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 11 mg, 0.056 mmol), benzoic acid (7 mg, 0.056 mmol), and $(MeO)_3SiH$ (411 mg, 0.43 mL, 3.36 mmol) as a colorless solid (91 mg, 0.36 mmol, 32%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.32; mp 116−118 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1767 (C═O), 1703 (C═O). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.44 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.26−7.29 (m, 1H), 7.29−7.31 (m, 1H), 7.35−7.38 (m, 1H), 7.83 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 33.4, 53.0, 121.9, 124.3, 125.2, 125.7, 131.9, 136.9, 137.1, 151.0, 164.9, 166.8. Anal. Calcd for $C_{12}H_9ClO_4$: C, 57.05; H, 3.59. Found: C, 57.09; H, 3.61; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (19) $[M^+]$, 220 (13), 209 (10), 193 (6), 165 (19), 102 (8), 75 (6), 40 (100).

*Methyl 7-Chloro-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]oxepine-4-carboxylate (**3l**).* Obtained according to GP2 from **2l** (300 mg, 1.12 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 11 mg, 0.056 mmol), benzoic acid (7 mg, 0.06 mmol), and $(MeO)_3SiH$ (411 mg, 0.43 mL, 3.36 mmol) as a colorless solid (118 mg, 0.467 mmol, 42%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.37; mp 110−112 °C; IR (neat, cm^{-1}): 1768 (C═O), 1706 (C═O). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.20−7.25 (m, 1H), 7.39−7.45 (m, 2H), 7.79 (s, 1H). $^{13}C\{1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 33.4, 53.0, 123.1, 126.2, 127.1, 130.3, 130.6, 131.4, 136.5, 149.3, 164.8, 167.1. HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{12}H_{10}ClO_4$ $[M + H]^+$ 253.0262, found 253.0262; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (14) $[M^+]$, 220 (25), 209 (12), 193 (7), 180 (6), 165 (21), 102 (12), 40 (100).

*Dimethyl 2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[b]oxepine-4,7-dicarboxylate (**3m**).* Obtained according to GP2 from **2m** (300 mg, 1.03 mmol), 3-methyl-1-phenyl-2-phospholen 1-oxide (**5**, 10 mg, 0.05 mmol), benzoic acid (6 mg, 0.05 mmol), and $(MeO)_3SiH$ (378 mg, 0.39 mL, 3.09 mmol) as a colorless solid (87 mg, 0.315 mmol, 31%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.24; mp 134−136 °C; IR (neat, cm^{-1}):

DOI: 10.1021/acs.joc.8b02789
J. Org. Chem. 2019, 84, 1320−1329

1774 (C═O), 1721 (C═O), 1705 (C═O). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.46 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.33 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.90 (s, 1H), 8.10−8.16 (m, 2H). ^{13}C{1H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 33.5, 52.7, 53.0, 122.0, 125.6, 125.8, 127.3, 132.4, 133.1, 137.1, 153.7, 164.8, 165.6, 166.6. Anal. Calcd for $C_{14}H_{12}O_6$: C, 60.87; H, 4.38. Found: C, 61.06; H, 4.08; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 276 (63) [M^+], 244 (100), 233 (41), 216 (62), 205 (21), 189 (83), 157 (18), 130 (47), 102 (29), 76 (21), 59 (22), 44 (30).

*Methyl 2-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)acetate (**4**).*[43] To a solution of compound **2a** (500 mg, 2.13 mmol) in anhydrous toluene (3 mL) was added PBu_3 (432 mg, 2.13 mmol, 0.53 mL). The solution was stirred at room temperature under argon for 22 h. Volatiles were evaporated. The crude was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 20:1), yielding coumarin **4** as a white solid (91 mg, 0.417 mmol, 20%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 3:1) = 0.22; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.61 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 7.26−7.31 (m, 1H), 7.32−7.36 (m, 1H), 7.46−7.54 (m, 2H, 7.69 (s, 1H). ^{13}C{1H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 35.9, 52.5, 116.7, 119.2, 122.6, 124.6, 127.8, 131.5, 141.7, 153.6, 161.4, 170.6.

Synthesis of Compounds for Control Experiments (Scheme 3).

Synthesis of 2-Formylphenyl Methyl Maleate (*Z*-2a)[42]. *(Z)-4-Methoxy-4-oxobut-2-enoic Acid Chloride ((Z)-**8**).* To a solution of (*Z*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic acid ((*Z*)-**7**, 1.00 g, 7.69 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added DMF (0.10 mL). The mixture was cooled to 0 °C, and thionyl chloride (1.08 g, 0.66 mL, 9.11 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was refluxed for 10 min. The solvent was distilled off, and the obtained product (*Z*)-**8** was used without further purification

*2-Formylphenyl Methyl Maleate (*Z*-**2a**).*[42] Obtained according to GP1 from aldehyde **1a** (909 mg, 0.80 mL, 7.44 mmol, 1 equiv), acid chloride ((*Z*-)**8**, 1.14 g, 7.69 mmol, 1.0 equiv), and NEt_3 (1.24 g, 1.70 mL, 12.3 mmol, 1.6 equiv). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc = 20:1) gave *Z*-**2a** as a yellow oil (408 mg, 1.64 mmol, 21%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 5:1) = 0.35; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.81 (s, 3H), 6.44 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.32−7.47 (m, 2H), 7.62−7.72 (m, 1H), 7.88−7.96 (m, 1H), 10.2 (s, 1H) ppm.

Synthesis of 2-Formylphenyl Methyl Fumarate-d_2 (2a-D_2). *(E)-4-Methoxy-4-oxobut-2-enoic-2,3-d_2 Acid Chloride (**16**).* Maleic anhydride-d_2 (1.00 equiv, 1.00 g, 10.2 mmol) was melted in a Schlenk flask at 70 °C under argon. MeOH (1.00 equiv, 326 mg, 0.413 mL, 10.2 mmol) was added, and the mixture was stirred for 16 h at 23 °C. The reaction mixture was heated to 80 °C, and $AlCl_3$ (0.04 equiv, 54.4 mg, 0.408 mmol) was added. After 10 min, most of the mixture solidified and was heated for additional 2 h. The colorless solid was then cooled to 23 °C. A 1 M HCl (25 mL) solution was added, and the resulting mixture was extracted with EtOAc (3 × 40 mL). The organic phase was washed with water (40 mL) and saturated NaCl solution (40 mL) and dried with Na_2SO_4. After removal of all volatiles in vacuo, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc 5:1 + 1% HOAc). Fractions of different *E*/*Z* ratios were collected and recrystallized from water to yield (*E*)-4-methoxy-4-oxobut-2-enoic-2,3-d_2 acid (**15**) as colorless crystals (60%, 808 mg, 6.12 mmol, *E*/*Z* > 99:1). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc:HOAc = 1:2:0.01) = 0.28; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.83 (s, 3H) ppm; ^{13}C{1H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 52.5, 165, 170 ppm. Other signals could not be identified; IR (ATR): ν = 2960 (br), 2647 (br), 2543 (br), 2280 (s), 1716 (s), 1672 (s), 1611 (m), 1437 (m), 1423 (m), 1283 (s), 1248 (s), 1058 (w), 1030(m), 911.7 (s), 856.6 (w), 786.7 (s), 722.8 (m), 652.9 (w), 642.8 (m), 536.9 (w), 403.8 (m) cm^{-1}; MS (EI, 70 eV)): m/z (%):132 (0.9) [M^+], 115 (5), 101 (100), 87 (60), 45 (86); HRMS (EI): m/z calcd for $C_5H_4D_2O_4$ [M]$^+$ 132.0392, found: 132.0389.

Acid **15** (1.10 g, 8.33 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in CH_2Cl_2 (30 mL). After DMF (0.15 mL) was added, the mixture was cooled to 0 °C and thionyl chloride (1.15 g, 0.70 mL, 9.66 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was refluxed for 3 h. The solvent was distilled off, and the obtained acid chloride **16** was used without further purification.

*2-Formylphenyl Methyl Fumarate-d_2 (**2a**-D_2).* Obtained according GP1 from aldehyde **1a** (909 mg, 0.80 mL, 7.44 mmol, 1 equiv), acid chloride **16** (1.25 g, 8.33 mmol, 1.1 equiv), and NEt_3 (1.24 g, 1.70 mL, 12.3 mmol, 1.7 equiv). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc = 20:1) gave the product **2a**-D_2 as a yellow oil (1.23 g, 5.21 mmol, 70%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 5:1) = 0.41; IR (neat, cm^{-1}): 1724 (C═O), 1695 (C═O). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.82 (s, 3H), 7.19−7.23 (m, 1H), 7.39−7.44 (m, 1H), 7.60−7.66 (m, 1H), 7.85−7.90 (m, 1H), 10.1 (s, 1H) ppm; ^{13}C{1H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 52.4, 123.1, 126.7, 127.6, 131.4, 135.3, 150.6, 162.9, 164.8, 188.3 ppm. Other signals could not be identified; MS (EI, 70 eV)): m/z (%):236 (0.9) [M^+], 149 (7), 121 (35), 115 (100); HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{12}H_8D_2O_5$ [M]$^+$ 236.0648 found: 236.0649.

Synthesis of 1-(2-Formylphenyl) 4-Methyl 2-Methylfumarate (11). *(E)-4-Methoxy-2-methyl-4-oxobut-2-enoic Acid Chloride (**10**).* Trimethyl phosphonoacetate (3.00 g, 16.5 mmol, 1.0 equiv), DBU (3.67 g, 3.60 mL, 24.1 mmol, 1.5 equiv), and LiCl (1.20 g, 28.3 mmol, 1.7 equiv) were dissolved in anhydrous DMSO (45 mL) and stirred under argon at room temperature for 15 min. Subsequently, sodium pyruvate (1.80 g, 16.4 mmol, 1.0 equiv) was added portionwise to the solution. The resulting mixture was heated to 100 °C under an argon atmosphere for 16 h. The solution was allowed to cool to room temperature, quenched with 20 mL of 1 M HCl, and extracted with EtOAc (3 × 40 mL). The organic phase was dried with Na_2SO_4, and all volatiles were removed in vacuo. After purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc:AcOH = 5:1:0.01), the resulting mixture of *endo*- and *exo*-alkene product (mesaconic acid and itaconic acids, respectively) was recrystallized from pentane to yield (*E*)-4-methoxy-2-methyl-4-oxobut-2-enoic acid (**9**) as colorless crystals (838 mg, 5.81 mmol, 35%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc:HOAc = 1:2:0.01) = 0.77; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.25 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.86 (m, 1H), 12.0 (br, 1H) ppm.

To a solution of the acid **9** (440 mg, 3.06 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added DMF (0.10 mL). The mixture was cooled to 0 °C, and thionyl chloride (575 mg, 0.35 mL, 4.83 mmol, 1.6 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was refluxed for 3 h. The solvent was distilled off, and the obtained product **10** was used without further purification.

*1-(2-Formylphenyl) 4-Methyl 2-Methylfumarate (**11**).* Obtained according to the GP1 from aldehyde **1a** (454 mg, 0.40 mL, 3.72 mmol, 1.2 equiv), crude acid chloride **10** (498 mg, 3.06 mmol, 1.0 equiv), and NEt_3 (802 mg, 1.10 mL, 7.96 mmol, 2.6 equiv). Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc = 20:1) gave the product **11** as a yellow oil (320 mg, 1.30 mmol, 42%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 5:1) = 0.41; IR (neat, cm^{-1}): 1720 (C═O), 1694 (C═O). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.39 (d, J = 1.6 Hz, CH3, 3H), 3.75 (s, OCH3, 3H), 7.00 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15−7.19 (m, 1H), 7.35−7.39 (m, 1H), 7.57−7.63 (m, 1H), 7.82−7.86 (m, 1H), 10.0 (s, 1H) ppm; ^{13}C{1H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 14.2, 51.6, 123.1, 126., 127.7, 128.2, 131.5, 135.3, 151.0, 165.3, 165.7, 188.3 ppm; MS (EI, 70 eV)): m/z (%):248 (0.6) [M^+], 217 (6), 161 (5), 145 (3), 127 (100), 121 (35), 99 (66); HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{13}H_{12}O_5$ [M]$^+$ 248.0679 found: 248.0680.

Synthesis of 4-(2-Formylphenyl) 1-Methyl 2-Methylfumarate (14). *(E)-4-Methoxy-3-methyl-4-oxobut-2-enoic Acid Chloride (**13**).* Methyl pyruvate (512 mg, 5.02 mmol, 1 equiv) was dissolved in $CHCl_3$ (10 mL), and *tert*-butyl 2-(triphenyl-γ5-phosphaneylidene)-acetate (2.61 g, 6.93 mmol, 1.4 equiv) was added. The reaction mixture was heated to reflux overnight under Ar, filtered through silica, (CH_2Cl_2 as eluent), and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in TFA/CH_2Cl_2 (1:2, 5 mL) and stirred at 23 °C for 24 h. Afterward, all volatiles were removed and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc = 5:1 with 1% AcOH) to yield *E*-4-methoxy-3-methyl-4-oxobut-2-enoic acid (**12**) as a colorless solid (550 mg, 3.82 mmol, 76%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc:HOAc = 1:1:0.01) = 0.67;

DOI: 10.1021/acs.joc.8b02789
J. Org. Chem. 2019, 84, 1320−1329

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.32 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.80 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 11.7 (br, 1H) ppm.

To a solution of acid **12** (315 mg, 2.19 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added DMF (0.10 mL). The mixture was cooled to 0 °C, and thionyl chloride (312 mg, 0.19 mL, 2.62 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was refluxed for 3 h. The solvent was distilled off, and the obtained product **13** was used without further purification.

*4-(2-Formylphenyl) 1-Methyl 2-Methylfumarate (**14**).* To a solution of potassium 2-formylphenolate (1.05 g, 6.57 mmol, 3.0 equiv; prepared from KOH and aldehyde **1a** in MeOH) in DCM (25 mL) was dropwise added a solution of crude acid chloride **13** in CH_2Cl_2 (25 mL) at 0 °C and stirred for 15 min at 0 °C. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred for 90 min. The mixture was quenched with H_2O (2 × 2.5 mL·mmol^{-1}) and washed with saturated aqueous $KHCO_3$ solution (2 × 2.5 mL·mmol^{-1}). The organic layer was dried over Na_2SO_4, and the volatiles were removed under vacuum. Purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc = 20:1) gave the product **14** as a yellow oil (90 mg, 0.36 mmol, 17%). R_f (SiO_2, cyclohexane:EtOAc = 5:1) = 0.41; IR (neat, cm^{-1}): 1717 (C═O), 1694 (C═O). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.38 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.00 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 7.20−7.25 (m, 1H), 7.39−7.46 (m, 1H), 7.62−7.69 (m, 1H), 7.88−7.93 (m, 1H), 10.1 (s, 1H) ppm; ^{13}C{1H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 14.6, 52.8, 123.1, 124.9, 126.6, 127.9, 131.0, 135.3, 147.2, 151.1, 163.9, 167.1, 188.5 ppm; MS (EI, 70 eV)): m/z (%):248 (0.5) [M+], 216 (3), 161 (4), 127 (100), 121 (14), 99 (18), 39 (81); HRMS-ESI (m/z) calcd for $C_{13}H_{12}O_5$ $[M]^+$ 248.0679 found: 248.0682.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.8b02789.

Details of the control experiments and metabolic activity tests. ^{1}H and ^{13}C NMR spectra (PDF)

X-ray crystallographic data for benzoxepinone **3a** (CIF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: thomas.werner@catalysis.de.

ORCID

Edgars Suna: 0000-0002-3078-0576

Thomas Werner: 0000-0001-9025-3244

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge European Regional Development Fund (ERDF, project no. 1.1.1.2/VIAA/1/16/235) for funding. This research project is part of the Leibniz Science Campus Phosphorus Research Rostock and is cofunded by the funding line strategic networks of the Leibniz Association.

■ REFERENCES

(1) Wittig, G.; Geissler, G. Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44−57.

(2) Wittig, G.; Schöllkopf, U. Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318−1330.

(3) Edmonds, M.; Abell, A. *Modern Carbonyl Olefination*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; pp 1−17.

(4) Edmonds, M.; Abell, A. *Organophosphorus Reagents*; Oxford University Press: Oxford, 2004; pp 99−127.

(5) Kolodiazhnyi, O. *Phosphorus Ylides*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007; pp 359−538.

(6) van Kalkeren, H. A.; Blom, A. L.; Rutjes, F. P. J. T.; Huijbregts, M. A. J. On the usefulness of life cycle assessment in early chemical methodology development: The case of organophosphorus-catalyzed Appel and Wittig reactions. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1255−1263.

(7) van Kalkeren, H. A.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. Organophosphorus Catalysis to Bypass Phosphine Oxide Waste. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1615−1624.

(8) O'Brien, C. J.; Tellez, J. L.; Nixon, Z. S.; Kang, L. J.; Carter, A. L.; Kunkel, S. R.; Przeworski, K. C.; Chass, G. A. Recycling the Waste: The Development of a Catalytic Wittig Reaction. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6968−6971.

(9) Longwitz, L.; Werner, T. Recent advances in catalytic Wittig-type reactions based on P(III)/P(V) redox cycling. *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91*, 95−102.

(10) Tsai, Y.-L.; Lin, W. Synthesis of Multifunctional Alkenes from Substituted Acrylates and Aldehydes via Phosphine-Catalyzed Wittig Reaction. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 1040−1043.

(11) Wang, L.; Sun, M.; Ding, M.-W. Catalytic Intramolecular Wittig Reaction Based on a Phosphine/Phosphine Oxide Catalytic Cycle for the Synthesis of Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2568−2578.

(12) Lee, C.-J.; Chang, T.-H.; Yu, J.-K.; Madhusudhan Reddy, G.; Hsiao, M.-Y.; Lin, W. Synthesis of Functionalized Furans via Chemoselective Reduction/Wittig Reaction Using Catalytic Triethylamine and Phosphine. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3758−3761.

(13) Schirmer, M.-L.; Adomeit, S.; Werner, T. First Base-Free Catalytic Wittig Reaction. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3078−3081.

(14) Schirmer, M.-L.; Adomeit, S.; Spannenberg, A.; Werner, T. Novel Base-Free Catalytic Wittig Reaction for the Synthesis of Highly Functionalized Alkenes. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 2458−2465.

(15) Saleh, N.; Voituriez, A. Synthesis of 9*H*-Pyrrolo[1,2-*a*]indole and 3*H*-Pyrrolizine Derivatives via a Phosphine-Catalyzed Umpolung Addition/Intramolecular Wittig Reaction. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4371−4377.

(16) Gruijters, B. W. T.; van Veldhuizen, A.; Weijers, C. A. G. M.; Wijnberg, J. B. P. A. Total Synthesis and Bioactivity of Some Naturally Occurring Pterulones. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 558−561.

(17) Huang, S.-T.; Kuo, H.-S.; Chen, C.-T. Total synthesis of NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) antagonist pterulone and its analogue. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7473−7475.

(18) Lemaire, P.; Balme, G.; Desbordes, P.; Vors, J.-P. Efficient syntheses of pterulone, pterulone B and related analogues. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4209−4219.

(19) Kahnberg, P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; Sterner, O. Alternative routes to pterulone. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5203−5208.

(20) Izquierdo, J.; Orue, A.; Scheidt, K. A. A Dual Lewis Base Activation Strategy for Enantioselective Carbene-Catalyzed Annulations. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10634−10637.

(21) Ghosh, S.; Tuhina, K.; Bhowmik, D. R.; Venkateswaran, R. V. Synthesis of heliannuols A and K, allelochemicals from cultivar sunflowers and the marine metabolite helianane, unusual sesquiterpenes containing a benzoxocane ring system. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 644−651.

(22) Biswas, B.; Sen, P. K.; Venkateswaran, R. V. The synthesis of heliannuol C, an allelochemical from Helianthus annuus. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4019−4021.

(23) Biswas, B.; Sen, P. K.; Roy, A. Synthesis of (±)-heliannuol C. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 1692−1701.

(24) Ishikawa, N. K.; Yamaji, K.; Tahara, S.; Fukushi, Y.; Takahashi, K. Highly oxidized cuparene-type sesquiterpenes from a mycelial culture of Flammulina velutipes. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 777−782.

(25) Bruder, M.; Haseler, P. L.; Muscarella, M.; Lewis, W.; Moody, C. J. Synthesis of the Oxepinochromone Natural Products Ptaeroxylin (Desoxykarenin), Ptaeroxylinol, and Eranthin. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 353−358.

(26) Kim, S.; Su, B.-N.; Riswan, S.; Kardono, L. B. S.; Afriastini, J. J.; Gallucci, J. C.; Chai, H.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Swanson,

S. M.; Kinghorn, A. D. Edulisones A and B, two epimeric benzo[*b*]oxepine derivatives from the bark of Aglaia edulis. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 9021−9024.
(27) Vyvyan, J. R.; Looper, R. E. Total synthesis of (±)-heliannuol D, an allelochemical from Helianthus annuus. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1151−1154.
(28) Wijnberg, J. B. P. A.; van Veldhuizen, A.; Swarts, H. J.; Frankland, J. C.; Field, J. A. Novel monochlorinated metabolites with a 1-benzoxepin skeleton from Mycena galopus. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5767−5770.
(29) Macias, F. A.; Molinillo, J. M. G.; Varela, R. M.; Torres, A.; Fronczek, F. R. Structural Elucidation and Chemistry of a Novel Family of Bioactive Sesquiterpenes: Heliannuols. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8261−8266.
(30) Engler, M.; Anke, T.; Sterner, O. Pterulinic Acid and Pterulone, Two Novel Inhibitors of NADH: Ubiquinone Oxidoreductase (Complex I) Produced by a Pterula Species. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 330−333.
(31) Saidachary, G.; Veera Prasad, K.; Divya, D.; Singh, A.; Ramesh, U.; Sridhar, B.; China Raju, B. Convenient one-pot synthesis, antimycobacterial and anticancer activities of novel benzoxepinoisoxazolones and pyrazolones. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 460−469.
(32) Rasolofonjatovo, E.; Provot, O.; Hamze, A.; Rodrigo, J.; Bignon, J.; Wdzieczak-Bakala, J.; Lenoir, C.; Desravines, D.; Dubois, J.; Brion, J.-D.; Alami, M. Design, synthesis and anticancer properties of 5-arylbenzoxepins as conformationally restricted isocombretastatin A-4 analogs. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 28−39.
(33) Rigby, J. H.; Aasuml, M. Synthesis of benzoxepins via rearrangement of dihydrofurans derived from carbonyl ylide [3 + 2] cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5029−5031.
(34) Murakami, M.; Tsuruta, T.; Ito, Y. Lactone Formation by Rhodium-Catalyzed C−C Bond Cleavage of Cyclobutanone. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2484−2486.
(35) Ahn, S.-H.; Lim, H. N.; Lee, K.-J. Application of the acetate of Baylis-Hillman adducts of salicylaldehydes in the synthesis of methyl 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*b*]oxepine-4-carboxylates. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1701−1706.
(36) For additional information, see Supporting Information.
(37) O'Brien, C. J.; Lavigne, F.; Coyle, E. E.; Holohan, A. J.; Doonan, B. J. Breaking the Ring through a Room Temperature Catalytic Wittig Reaction. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 5854−5858.
(38) Li, Y.; Lu, L.-Q.; Das, S.; Pisiewicz, S.; Junge, K.; Beller, M. Highly Chemoselective Metal-Free Reduction of Phosphine Oxides to Phosphines. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18325−18329.
(39) Liang, Y.; Liu, S.; Xia, Y.; Li, Y.; Yu, Z.-X. Mechanism, Regioselectivity, and the Kinetics of Phosphine-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition Reactions of Allenoates and Electron-Deficient Alkenes. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 4361−4373.
(40) Xia, Y.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wang, M.; Jiao, L.; Huang, F.; Liu, S.; Li, Y.; Yu, Z.-X. An Unexpected Role of a Trace Amount of Water in Catalyzing Proton Transfer in Phosphine-Catalyzed (3 + 2) Cycloaddition of Allenoates and Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470−3471.
(41) Pospíšil, J.; Potáček, M. Microwave-assisted solvent-free intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions leading to hexahydrochromeno[4,3-*b*]pyrroles: scope and limitations. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 337−346.
(42) Wolff, M.; Seemann, M.; Grosdemange-Billiard, C.; Tritsch, D.; Campos, N.; Rodríguez-Concepción, M.; Boronat, A.; Rohmer, M. Isoprenoid biosynthesis via the methylerythritol phosphate pathway. (E)-4-Hydroxy-3-methylbut-2-enyl diphosphate: chemical synthesis and formation from methylerythritol cyclodiphosphate by a cell-free system from Escherichia coli. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2555−2559.
(43) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Plastina, P. A Novel Palladium-Catalyzed Dicarbonylation Process Leading to Coumarins. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 756−759.

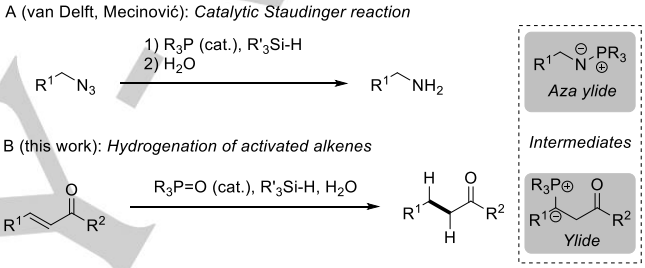
DOI: 10.1021/acs.joc.8b02789
J. Org. Chem. 2019, 84, 1320−1329

Reduction of activated alkenes by P(III)/P(V) redox cycling catalysis

Lars Longwitz[a] and Thomas Werner*[a]

Abstract: In this work, the carbon-carbon double bond of unsaturated carbonyl compounds is readily reduced by a phosphetane oxide catalyst in the presence of a simple organosilane as terminal reductant and water as the hydrogen source. A catalyst screening was conducted and quantitative hydrogenation was observed when 1.0 mol% of a methyl substituted phosphetane oxides was employed as the catalyst. The procedure is highly selective towards activated double bonds tolerating a variety of functional groups which are usually prone to reduction. In total, 25 alkenes and two alkynes were hydrogenated to the corresponding alkanes in excellent yields up to 99%. Notably, less active poly(methylhydrosiloxane) could also be utilized as the terminal reductant. Mechanistic investigation revealed the phosphane as the catalyst resting state and a protonation/deprotonation sequence as the crucial step in the catalytic cycle.

The selective hydrogenation of unsaturated carbonyl compounds is a reaction of major importance. In nature, enoate reductases are capable of selectively reducing the activated carbon-carbon double bond of a α,β-unsaturated substrate, which plays a crucial role in multiple important processes like the biosynthesis of fatty acids.[1] In organic synthesis, the reaction is dominated by transition metal catalysis or the use of stoichiometric amounts of metal hydride reagents.[2] A metal-free organocatalytic approach can overcome some problems regarding purification encountered by these systems and also lead to new useful reaction pathways. In recent years multiple organocatalytic systems were developed for the reduction with hydrogen[3] or other reactive reducing agents such as the Hanztsch ester[4] to achieve metal-free double bond hydrogenation. An alternative strategy for the reduction of unsaturated carbonyl compounds involves Lewis basic addition to the double bond and subsequent hydrolysis.[5] In this respect, alkyl phosphanes and *N*-heterocyclic carbenes show good chemoselectivities and allow for efficient reduction at room temperature. However, stoichiometric amounts of these expensive and sensitive reagents are still required. We envisioned phosphorus redox cycling as a solution to the challenge of metal-free reduction. In phosphorus redox cycling catalysis, the active phosphane reagent is regenerated in situ by a terminal reducing agent, most commonly an organosilane. This can avoid stoichiometric phosphane oxide waste in reactions like the Wittig[6], Appel[7] or Mitsunobu[8] reaction.[9] Recently, phosphorus redox cycling catalysis has also been employed for the deoxygenation of α-ketoesters, nitro aryls and sulfonyl chlorides by the Radosevich group.[10] Another example is the catalytic Staudinger reduction, where an azide is converted into an amine (Scheme 1, A).[11] In this case, an aza ylide is formed which is reduced to a silylamine and subsequently hydrolyzed liberating the amine. Based on our investigations on the catalytic base-free Wittig reaction,[12] we envisioned that a reduction of alkenes by the in situ formation of an ylide and subsequent reaction with water could be achieved under phosphorus redox cycling conditions (Scheme 1, B).

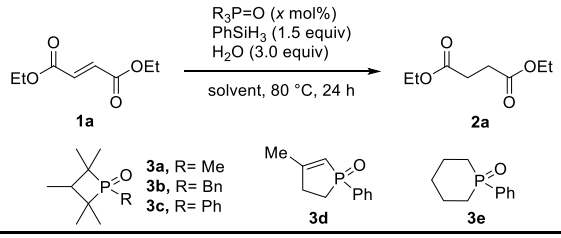


Scheme 1. Phosphorus redox cycling in the reduction of azides (catalytic Staudinger reaction)[11] and the reduction of activated alkenes using water as hydrogen source (this work).

We started our investigations using diethyl fumerate (**1a**) as the model substrate and phosphetane oxide **3a** as the oxidized form of the catalyst. Using a slight excess of silane (1.5 equiv) and an excess of water (3.0 equiv) in BuOAc an excellent yield of 95% of the alkane was observed (Table 1, entry 1).[13] Under reaction conditions at 80 °C silane hydrolysis was very slow and the reduction of the phosphane oxide **3a** proceeded smoothly. We lowered the catalyst loading to 0.5 mol% and observed a significant decrease in yield (entry 2). Commonly used solvents in phosphorus redox cycling catalysis like dioxane or toluene increased the yield to 35 and 38%, respectively (entries 3 and 4). A catalyst screening was carried out using toluene as the solvent. The introduction of a sterically more demanding group or an aryl substituent on the phosphetane scaffold led to lower yields (entries 5 and 6). Furthermore, other catalysts based on phosphorus heterocycles **3d** and **3e** performed poorly as well (entries 7 and 8). A common strategy in phosphorus redox cycling is the addition of a Brønsted acid to facilitate the phosphane oxide reduction. However, with 5 mol% of benzoic acid as an additive a lower yield of only 16% was observed (entry 9). We increased the catalyst loading to 1.0 mol% and formation of alkane **2a** was observed with a yield of ≥99% (entry 10). With these optimized conditions in hand, the substrate scope of the reaction was evaluated, although in some cases the catalyst loading was adjusted to 5.0 mol% or 20 mol% for more challenging substrates.

[a] L. Longwitz, PD Dr. T. Werner
Organocatalysis
Leibniz-Institute for Catalysis
Albert-Einstein-Straße 29a, Rostock, Germany
E-mail: thomas.werner@catalysis.de
Supporting information for this article is given via a link at the end of the document.

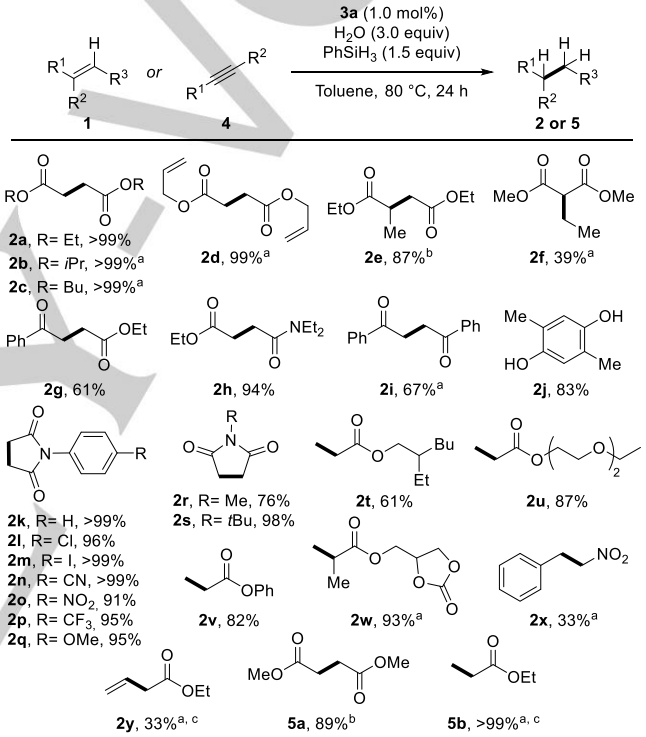
Table 1. Optimization of the reaction conditions and catalyst screening for the organocatalytic reduction of activated alkenes.



Entry	Catalyst (*x* mol%)	Solvent	Yield **2a** / %[a]
1	**3a** (1.0)	BuOAc	95
2	**3a** (0.5)	BuOAc	18
3	**3a** (0.5)	Dioxane	35
4	**3a** (0.5)	Toluene	38
5	**3b** (0.5)	Toluene	4
6	**3c** (0.5)	Toluene	8
7	**3d** (0.5)	Toluene	11
8	**3e** (0.5)	Toluene	4
9[b]	**3a** (0.5)	Toluene	16
10	**3a** (1.0)	Toluene	>99

Reaction conditions: **1a** (0.50 mmol, 1.0 equiv), $PhSiH_3$ (1.5 equiv), H_2O (3.0 equiv), phosphane oxide (**3**, 0.5 or 1.0 mol%), solvent (0.33 M), 80 °C, 24 h. [a]Yields determined by ^1H NMR spectroscopy using mesitylene as internal standard. [b] $PhCO_2H$ (5.0 mol%) was used as an additive.

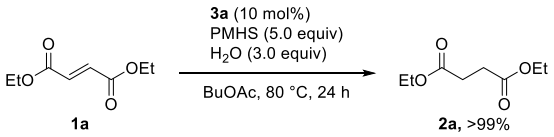
Other fumaric or maleic acid diesters **1b–d** were reduced to the respective succinic acid derivates in yields of ≥99%. Notably, the terminal unsubstituted double bonds in substrate **1d** stayed untouched during the reaction, demonstrating the selectivity of the procedure towards electron deficient alkenes. The trisubstituted alkene **1e** was also a suitable substrate, although harsher reaction conditions were required to obtain a very good yield of 87%. The malonic acid derived substrate **2f** was isolated in a yield of only 39% likely due to partial hydration of the double bond as described by Toste and co-workers.[14] Other disubstituted alkanes **2g–i** bearing different electron withdrawing groups were obtained in moderate to excellent yields. When 2,5-dimethyl-1,4-benzoquinone (**1j**) was employed as the substrate aromatization occurred after the reduction of one double bond and dihydroquinone **2j** was isolated in a good yield of 83%. Next, several differently functionalized aryl substituted maleimides were employed as the substrates to evaluate the functional group tolerance of the methodology. In total, seven succinimides **2k–q** were obtained in yields greater than 90%. Functional groups that might be problematic when using traditional reduction methods like an aryl chloride (**2l**), aryl iodide (**2m**), benzo nitrile (**2n**) or nitro aryl (**2o**) were well tolerated. Methyl and *tert*-butyl substituted succinimides **2r** and **2s** were isolated from the corresponding maleimides in 76 and 98%, respectively. Monosubstituted alkenes, like the cinnamate methyl ester or α,β-unsaturated esters bearing a β-alkyl chain were unsuitable substrates and only poor conversion was observed even at elevated temperatures.[13] Interestingly, also acrylates proved to be compatible substrates and moderate to good yields were observed for substrates **2t–v**. The glycerol derived acrylate **1w** was readily reduced and the product **2w** was obtained in an excellent yield of 93%. Furthermore, β-nitro styrene (**1x**) was converted, but only an unsatisfying yield of **2x** was obtained. The scope was extended to other unsaturated substrates, like the acceptor substituted allene **1y**, which resulted in the formation of the partially hydrogenated product **2y** in a yield of 33%. It was also possible to reduce alkyne **4a** to the corresponding alkane **5a** in a yield of 89%. The monosubstituted substrate **5b** was obtained in yield of ≥99% after reduction of alkyne **4b**.



Scheme 2. Substrate scope of activated alkenes and alkynes. Reaction conditions: **1** or **4** (1.0 mmol, 1.0 equiv), $PhSiH_3$ (1.5 equiv), H_2O (3.0 equiv), **3a** (1.0 mol%), toluene (0.33 M), 80 °C, 24 h. [a] 5.0 mol% **3a**. [b] 20 mol% **3a**, *T*= 100 °C, $PhSiH_3$ (3.0 equiv), H_2O (6.0 equiv). [c] Yield was determined by ^1H NMR spectroscopy using mesitylene as internal standard.

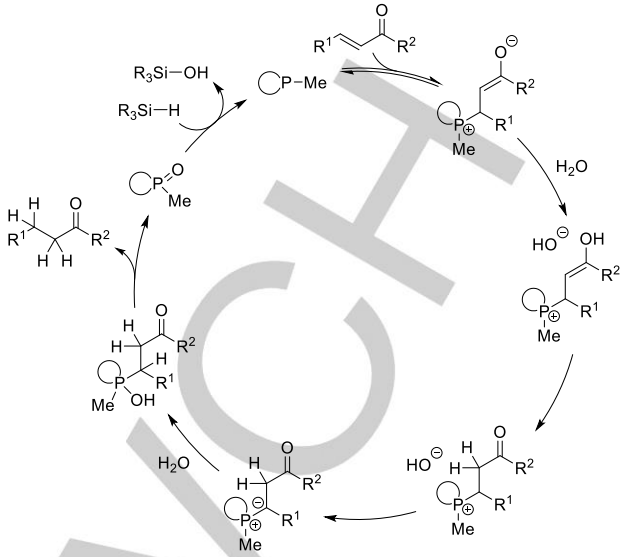
An essential idea of phosphorus redox cycling catalysis is the shift from stoichiometric phosphorus reagent to organosilane, which is beneficial in terms of reaction efficiency and product purification. A further improvement is the use of siloxanes originating as waste from the silicone industry, e.g. poly(methylhydrosiloxane) (PMHS).[15] Even though PMHS is preferred over the other common organosilanes, the low activity of the polymer limits its application.[16] To showcase compatibility of catalyst **3a** with low activity siloxanes as terminal reductants the reaction conditions were optimized utilizing five equivalents of PMHS.[13] The product **2a** was isolated in a yield of ≥99%

employing 10 mol% of catalyst using BuOAc as a renewable solvent (Scheme 3).[17]



Scheme 3. Reduction of diethyl fumerate **1a** using PMHS as the terminal reductant and water as the hydrogen source.

We set out to investigate the mechanism of the reaction, which can be divided into four steps: phosphane oxide reduction, Michael addition, ylide formation and hydrolysis. First, in situ ^{31}P NMR spectroscopy was used to investigate the resting state of the catalyst, which was found to be the phosphane as the reduced form of the catalyst.[13] No other species like the ylide were observed even in control experiments using stoichiometric amounts of phosphane and alkene in the absence of water.[13] Even though the product of the Michael addition cannot be observed via NMR spectroscopy, a quick isomerization of diethyl maleate (***Z*-1a**) to diethyl fumerate (***E*-1a**) in the presence of the phosphetane indicates a reversible addition to the alkene. In our previous report on the base-free intramolecular Wittig reaction, deuterium labeling experiments lead to the assumption that the ylide is formed by a intermolecular protonation/deprotonation sequence and not by an intramolecular 1,2-hydrogen shift.[12b, 18] We investigated the reactivity of the deuterated fumerate **D_2-1a** and a mixture of deuterated products was obtained with an overall H:D ratio of 71:29. The loss of one deuterium from the substrate supports the protonation/deprotonation as the ylide forming mechanism. Furthermore, when deuterated water (D_2O) was used incorporation of deuterium in the alkane was observed (H:D= 55:45). When $PhSiD_3$ was employed as the deuterium source instead, only traces of deuterium could be found in the product (H:D= 97:3), likely due to H/D exchange with the water. This confirms that all additional hydrogens in the alkane originate from the water. Furthermore, no major difference was observed in the reaction rate when using either H_2O or D_2O in the reaction.[13] On the basis of the results of our investigations and recent literature reports we propose the following mechanism (Scheme 4).[5a, 5c, 12b, 19] At first the oxidized form of the catalyst is reduced by the silane forming the corresponding phosphane. The phosphane reacts with the alkene in a reversible Michael addition. Subsequently, the ylide intermediate is formed by a protonation/deprotonation sequence. Hydrolysis of the ylide occurs,liberates the product and the phosphane oxide is regenerated.[20]



Scheme 4. Proposed mechanism for the organocatalytic reduction of activated alkenes by phosphorus redox cycling.

In conclusion, a protocol for the organocatalytic reduction of alkenes was developed using water as the hydrogen source. A phosphetane oxide catalyst enables phosphorus redox cycling in the presence of water and allows for the selective reduction of activated alkenes to alkanes. The substrate scope was evaluated and several disubstituted and monosubstituted alkenes were converted to the corresponding alkanes in yields up to ≥99% with high functional group tolerance. It was possible to use inexpensive and less active poly(methylhydrosiloxane) as the terminal reductant and a yield of ≥99% was obtained employing the renewable solvent BuOAc. The mechanism of the reaction was investigated and it was revealed that the phosphane oxide is firstly reduced to the respective phosphane, which subsequently reacts with the substrate in a Michael reaction. A protonation/deprotonation sequence finally leads to the formation of an ylide, which is then hydrolyzed under reaction conditions.

Acknowledgements

This work was conducted in the scope of the Leibniz ScienceCampus Phosphorus Research. L.L. would like to thank Richy Hauptmann, Alexander Linke and Christoph Kubis for their advice and support.

Keywords: organocatalysis • reduction • phosphorus • redox catalysis • water

[1] a) S. Steinbacher, M. Stumpf, S. Weinkauf, F. Rohdich, A. Bacher, H. Simon, *Enoate reductase family* in *Flavins and Flavoproteins*, S. K. Chapman, R. N. Perham, N. S. Scrutton (eds), Rudolf Weber, Berlin, Germany, **2002**, 941-949; b) R. C. Brewster, J. T. Suitor, A. W. Bennett, S. Wallace, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12409–12414.

[2] M. Hudlický, *Reductions in Organic Chemistry*, 2nd ed., American Chemical Society, Washington, DC, **1996**.

[3] J. Lam, K. M. Szkop, E. Mosaferi, D. W. Stephan, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3592–3612.

[4] a) N. Yutaka, M. Yasuhiko, H. Sawako, O. Akiya, S. Noboru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1682–1684; b) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660–6662; c) Y. Imada, T. Kitagawa, T. Ohno, H. Iida, T. Naota, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 32–35; d) M. Sugiura, N. Sato, Y. Sonoda, S. Kotani, M. Nakajima, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 478–481; e) X. Xia, Z. Lao, P. H. Toy, *Synlett* **2019**, *30*, 1100–1104; f) M. Sugiura, Y. Ashikari, Y. Takahashi, K. Yamaguchi, S. Kotani, M. Nakajima, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11458–11473.

[5] a) M. G. Burnett, T. Oswald, B. J. Walker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 10.1039/C39770000155, 155–156; b) B. Pal, P. K. Pradhan, P. Jaisankar, V. S. Giri, *Synthesis* **2003**, *2003*, 1549–1552; c) S.-H. Cao, X.-C. Zhang, Y. Wei, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2668–2672; d) T. Kato, S.-i. Matsuoka, M. Suzuki, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13906–13909.

[6] a) C. J. O'Brien, J. L. Tellez, Z. S. Nixon, L. J. Kang, A. L. Carter, S. R. Kunkel, K. C. Przeworski, G. A. Chass, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6836–6839; b) L. Longwitz, A. Spannenberg, T. Werner, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9237–9244.

[7] L. Longwitz, S. Jopp, T. Werner, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7863–7870.

[8] J. A. Buonomo, C. C. Aldrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13041–13044.

[9] a) A. Voituriez, N. Saleh, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4443–4451; b) L. Longwitz, T. Werner, *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91*, 95–102.

[10] a) W. Zhao, P. K. Yan, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 616–619; b) T. V. Nykaza, J. C. Cooper, G. Li, N. Mahieu, A. Ramirez, M. R. Luzung, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15200–15205; c) T. V. Nykaza, A. Ramirez, T. S. Harrison, M. R. Luzung, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3103–3113; d) A. Ghosh, M. Lecomte, S.-H. Kim-Lee, A. T. Radosevich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2864–2869.

[11] a) H. A. van Kalkeren, J. J. Bruins, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1417–1421; b) D. C. Lenstra, P. E. Lenting, J. Mecinović, *Green Chem.* **2018**, *20*, 4418–4422; c) D. C. Lenstra, J. J. Wolf, J. Mecinović, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6536–6545.

[12] a) M.-L. Schirmer, S. Adomeit, T. Werner, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3078–3081; b) A. Grandane, L. Longwitz, C. Roolf, A. Spannenberg, H. Murua Escobar, C. Junghanss, E. Suna, T. Werner, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1320–1329.

[13] For additional information see Supporting Information.

[14] I. C. Stewart, R. G. Bergman, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8696–8697.

[15] N. J. Lawrence, M. D. Drew, S. M. Bushell, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1999**, 10.1039/A903662H, 3381–3391.

[16] K. Tamara, K. Gyorgy, *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 569–585.

[17] R. K. Henderson, C. Jiménez-González, D. J. C. Constable, S. R. Alston, G. G. A. Inglis, G. Fisher, J. Sherwood, S. P. Binks, A. D. Curzons, *Green Chem.* **2011**, *13*, 854–862.

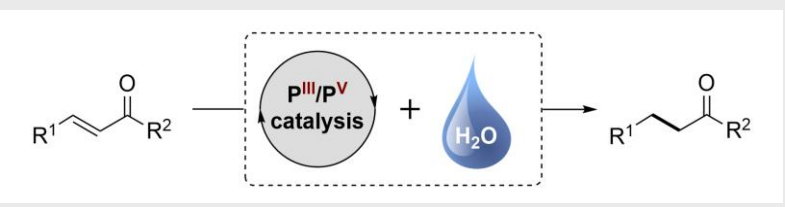
[18] Y. Xia, Y. Liang, Y. Chen, M. Wang, L. Jiao, F. Huang, S. Liu, Y. Li, Z.-X. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470–3471.

[19] M.-L. Schirmer, S. Adomeit, A. Spannenberg, T. Werner, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2458–2465.

[20] P. A. Byrne, D. G. Gilheany, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9140–9154.

WILEY-VCH

COMMUNICATION



The organocatalytic reduction of activated alkenes to the corresponding alkanes has been realized using phosphorus redox cycling and water as the hydrogen source.

*Lars Longwitz, Thomas Werner**

Page No. – Page No.

Reduction of activated alkenes by P(III)/P(V) redox cycling catalysis

WILEY-VCH

Conference paper

Lars Longwitz and Thomas Werner*

Recent advances in catalytic Wittig-type reactions based on P(III)/P(V) redox cycling

https://doi.org/10.1515/pac-2018-0920

Abstract: Numerous organic transformations are based on the use of stoichiometric amounts of phosphorus reagents. The formation of phosphane oxides from phosphanes is usually the thermodynamic driving force for these reactions. The stoichiometric amounts of phosphane oxide which are formed as by-products often significantly hamper the product purification. Organophosphorus catalysis based on P(III)/P(V) redox cycling aims to address these problems. Herein we present our recent advances in developing catalytic Wittig-type reactions. More specifically, we reported our results on catalytic Wittig reactions based on readily available $Bu_3P{=}O$ as pre-catalyst as well as the first microwave-assisted version of this reaction and the first enantioselective catalytic Wittig reaction utilizing chiral phosphane catalysts. Further developments led to the implementation of catalytic base-free Wittig reactions yielding highly functionalized alkylidene and arylidene succinates.

Keywords: ICPC-22; olefination; organic chemistry; organocatalysis; Wittig reaction.

Introduction

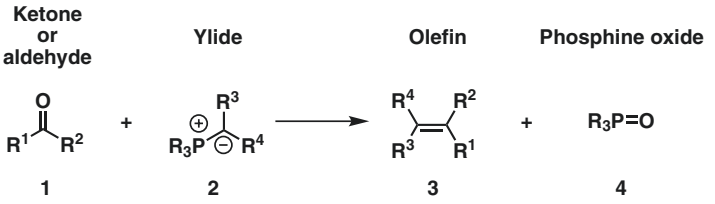
Carbon-carbon double bonds are ubiquitous functional groups in organic chemistry. Compounds containing this structural motive can be both feedstock chemicals and synthetic targets. One of the most important methods for the construction of carbon-carbon double bonds is the olefination of carbonyl groups utilizing phosphorus ylides. This reaction was discovered by Wittig and Geissler in 1953 [1, 2]. Over the years the so-called Wittig reaction developed into one of the most recognized methods for the chemo- and regioselective olefination of carbonyl groups. Notably, this reaction has been extensively employed in synthesis [3–6] even on industrial scale [7, 8]. A variety of reagents and modifications have emerged [9–11]. The reaction occurs between carbonyl compounds **1**, usually an aldehyde or ketone, and a carbon–phosphorus ylide **2** to yield the corresponding alkene **3** and a phosphane oxide **4** as a by-product (Scheme 1).

However, the classical Wittig reaction suffers from several drawbacks. For instance the ylide usually needs to be prepared prior to the olefination step. This requires the alkylation of a suitable phosphane **7** and subsequent deprotonation of salt **9** with stoichiometric amounts of a suitable base (Scheme 2) [9–11]. The carbon–phosphorus ylide **10** is then converted with an aldehyde or ketone to generate the alkene and a phosphane oxide as the by-product. Even though the formed alkene is typically around 125 kJ mol^{-1} less stable than the C=O bond of the respective aldehyde or ketone, the remarkable P=O bond strength of approx. 537 kJ mol^{-1} compensates for this and represents the thermodynamic driving force for the reaction. However, the separation of the phosphane oxide by-product can be challenging and sometimes significantly hampers

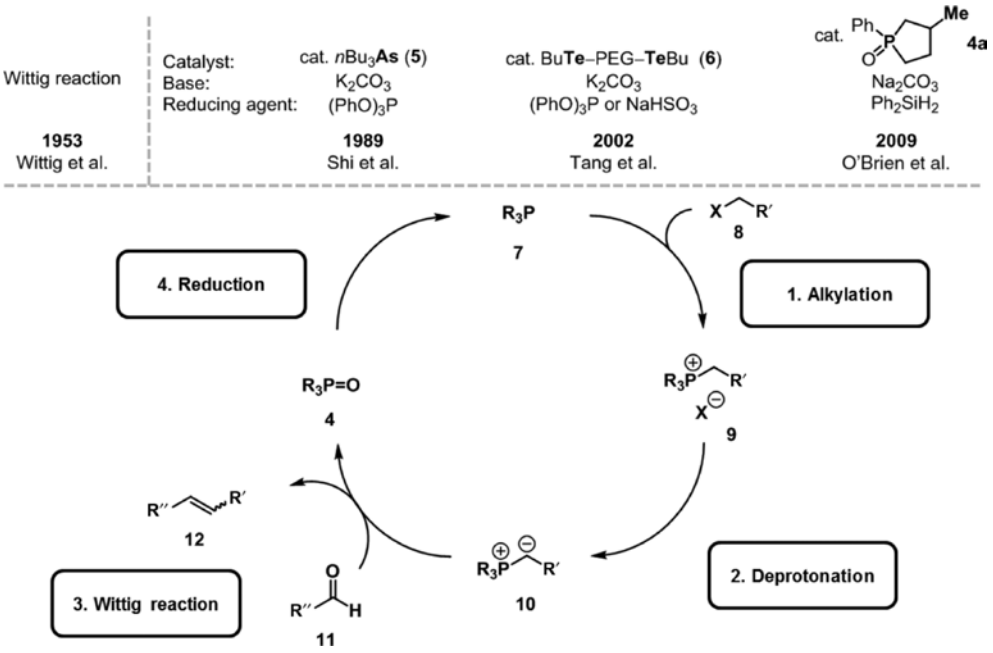
Article note: A collection of invited papers based on presentations at the 22nd International Conference on Phosphorous Chemistry (ICPC-22) held in Budapest, Hungary, 8–13 July 2018.

***Corresponding author: Thomas Werner,** Leibniz Institute for Catalysis at the University of Rostock, Albert-Einstein-Str. 29a, Rostock D-18059, Germany, e-mail: thomas.werner@catalysis.de
Lars Longwitz: Leibniz Institute for Catalysis at the University of Rostock, Albert-Einstein-Str. 29a, Rostock D-18059, Germany

© 2018 Werner et al., published by IUPAC & De Gruyter. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. For more information, please visit: http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/
Brought to you by | Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
Authenticated
Download Date | 4/16/19 9:05 AM



Scheme 1: The Wittig reaction.



Scheme 2: Proposed catalytic cycle for the Wittig reaction and first reports on catalytic Wittig(-type) reactions.

product purification which reduces the overall efficiency of this reaction [12, 13]. The chemoselective reduction of the P=O bond is a prerequisite for the realization of a catalytic Wittig reaction, beside the formation of the ylide and the subsequent Wittig reaction in one pot. Since the As=O bond is about 108 kJ mol^{-1} weaker compared to the respective P=O bond it is significantly easier to reduce. Thus it is not surprising that the first example on a catalytic Wittig-type reaction has been realized using *n*Bu$_3$As (**5**) as a catalyst by Shi and coworkers in 1989 [14]. Subsequently, Tang et al. reported the use of alkyl tellurides as viable catalysts for this reaction [15, 16]. Notably, in 2009, O'Brien et al. described the first Wittig reaction using catalytic amounts of phosphane and subsequently further elaborated this methodology [17–20].

Results and discussion

Microwave assisted catalytic Wittig reaction

Initially, we envisioned to develop a variant of the catalytic Wittig reaction employing readily available catalysts and pre-catalysts, respectively. Thus, we screened various phosphane oxides as well as phosphanes in the presence of different silane reducing agents and solvents utilizing conventional heating as well as microwave irradiation. In this study *n*Bu$_3$P=O (**4b**, 10–15 mol%) proved to be the most suitable

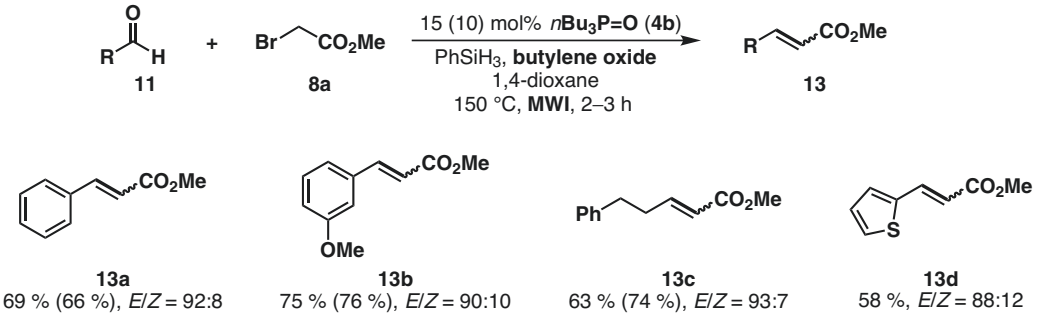
Brought to you by | Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
Authenticated
Download Date | 4/16/19 9:05 AM

pre-catalyst while microwave heating gave superior results compared to conventional heating [21, 22]. Under the optimized reaction conditions aromatic (R = Ar), aliphatic (R = alkyl) as well as heteroaromatic (R = HetAr) substrates **11** were converted. The desired products **13** were obtained in moderate to good yields (Scheme 3).

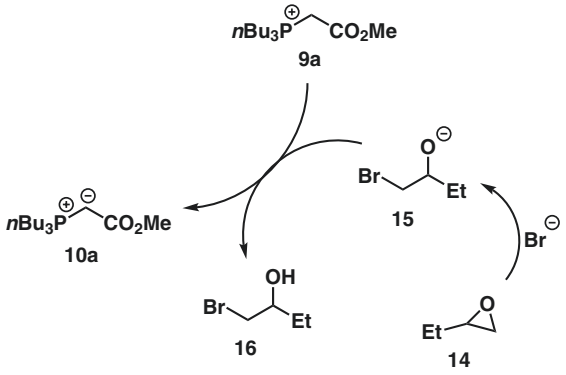
Notably, the use of capped bases (epoxides) namely butylene oxide (**14**) proved to be essential to obtain good results. Based on our experience with phosphonium salts as catalysts for the addition of CO_2 to epoxides a putative mechanism for the formation of the carbon–phosphorus ylide **10a** is shown in Scheme 4 [23–26]. The initial step of the ylide formation is the nucleophilic ring opening of the epoxide **14** by the anion (Br^-) of the in situ formed phosphonium salt **9a**. Subsequent deprotonation of the phosphonium salt **9a** by the formed alkoxide **15** yields the desired ylide **10a**. The formed bromo hydrine **16** was detected by GC-MS from the reaction mixture.

Phospholane catalyzed Wittig reaction

Phospholane-based catalysts are frequently employed in P(III)/P(V) redox cycling [17–20, 27, 28]. In this respect we envisioned easily accessible 2-phenylisophosphindoline oxide (**4c**) to be a promising catalyst for catalytic Wittig reactions [29]. In this case trimethoxysilane proved to be the reducing agent of choice while simple sodium carbonate could be used as base. However, to realize reproducible results it is crucial to use sodium carbonate with a grain size ≤250 µm. Under the optimized reaction conditions good to excellent yields for the desired alkenes **13** were obtained (Scheme 5).

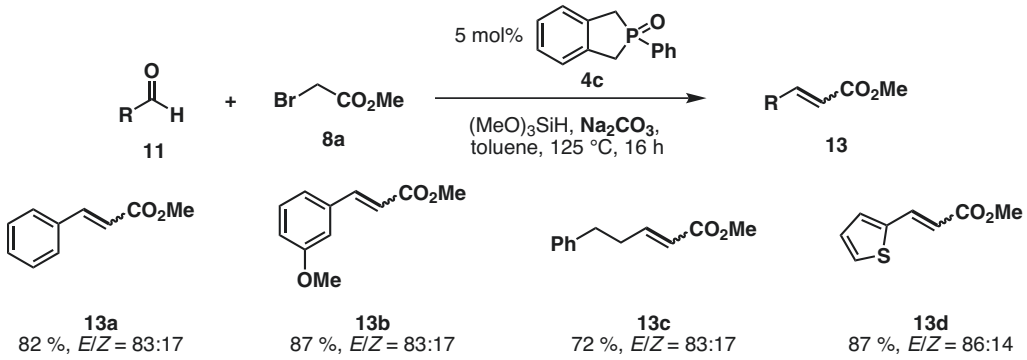


Scheme 3: First microwave assisted catalytic Wittig reaction and selected examples. Yields in parenthesis corresponds to the use of 10 mol% catalyst **4b**.



Scheme 4: Putative mechanism for the ylide formation in the presence of butylene oxide as a capped base.

Brought to you by | Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
Authenticated
Download Date | 4/16/19 9:05 AM



Scheme 5: Phospholane catalyzed Wittig reaction and selected examples.

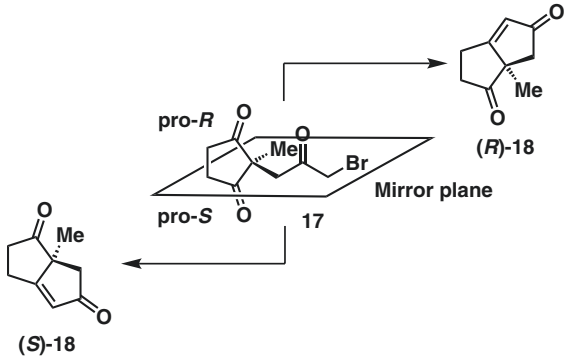
Enantioselective catalytic Wittig reaction

One major advantage of phosphorus-based organocatalysis is the good availability of chiral phosphanes e.g. **7d–7g**, which are commonly used as ligands in transition metal catalysis. Generally it is possible to realize enantioselective Wittig reactions e.g. by converting pro-chiral substrates with chiral ylides which has been reported by Trost and Curran in 1980 namely the intramolecular Wittig reaction of a pro-chiral diketone **17** to form the chiral bicyclic compound **18** (Scheme 6) [30, 31]. We envisioned the use of chiral phosphanes to be suitable catalysts to realize the first enantioselective catalytic Wittig reaction.

We tested various chiral phosphanes in the asymmetric synthesis of **18** from **17** as potential catalysts under the reaction conditions for catalytic Wittig reactions that have previously established in our group (Scheme 7) [29, 32]. Notably, chiral bisphosphane catalysts **7e–7g**, bearing phospholane substructures proved to be most promising. When DuanPhos **7g** was employed as the catalyst, a yield of 50 % and *ee* of 62 % were obtained. A higher enantioselectivity of over 80 % was observed for Me-Duphos **7f**, but an unsatisfying yield <10 % was achieved.

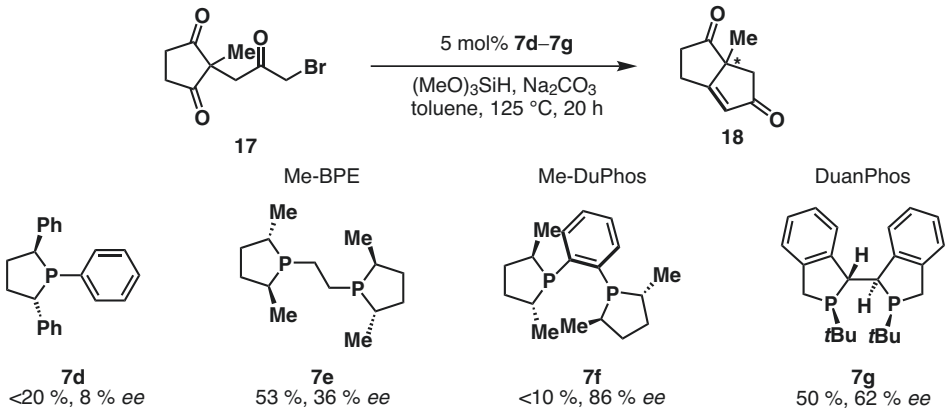
Base-free catalytic Wittig reaction

The formation of a carbon–phosphorus ylide **10** usually requires stoichiometric amounts of a base for the deprotonation of the respective phosphonium salt **9** (Scheme 2). However, we could show that a Brønsted base is not required when acceptor substituted alkenes **19** are utilized as substrates instead of alkyl halides (Scheme 8) [33–35]. The initial step is a Michael addition of the phosphane to the acceptor substituted double bond [36]. Subsequent intermolecular deprotonation or a 1,2-proton shift leads to the formation of the ylide

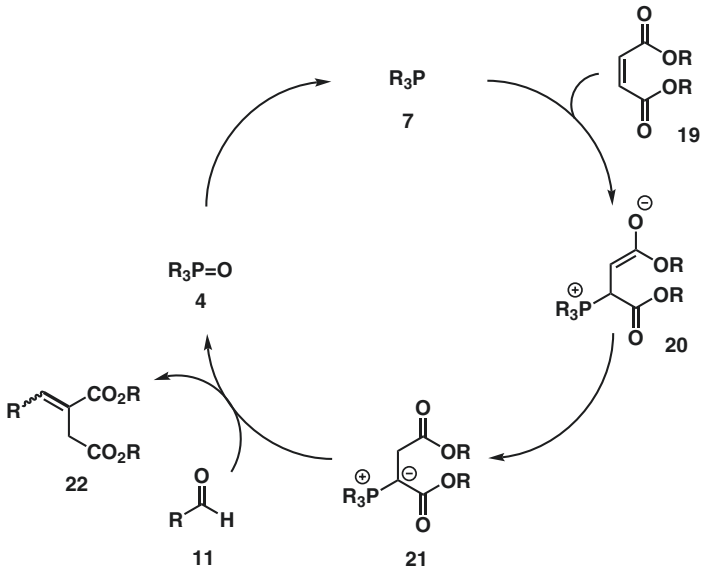


Scheme 6: Intramolecular Wittig reaction of pro-chiral diketones lead to chiral products.

Brought to you by | Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
Authenticated
Download Date | 4/16/19 9:05 AM



Scheme 7: First enantioselective catalytic Wittig reaction and selected examples of chiral catalysts.



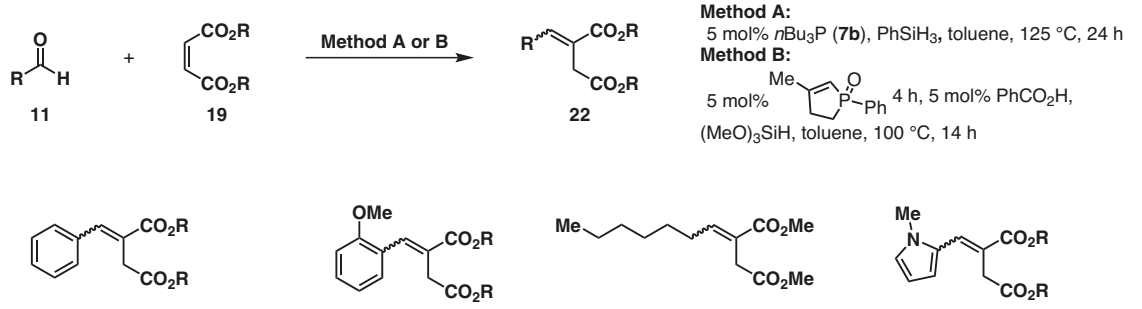
Scheme 8: Proposed mechanism for the base-free catalytic Wittig reaction.

21 which reacts with an aldehyde **11** identical to the classic Wittig reaction to liberate alkylidene or arylidene succinates **22**. Notably, these compounds have a similar substructures compared to Stobbe condensation products [37]. The in situ reduction of the formed phosphane oxide **4** to the phosphane **7** is finally closing the catalytic cycle.

We investigated two different catalytic systems utilizing simple tributyl phosphane (**7b**) as well as a phospholene-based catalyst **4h** (Scheme 9). Notably, both catalysts are readily available from commercial sources. The utilization of tributyl phosphane (**7b**) allows the conversion of differently substituted aldehydes **11** under the optimized reaction conditions to yield the respective succinate derivatives **22** in moderate to good yield [35]. However, the results could be significantly improved by employing 3-methyl-1-phenyl-2-phospholene oxide (**4h**) as the pre-catalyst [34]. In this case the addition of a Brønsted acid, specifically benzoic acid, proved to be beneficial most probably facilitating the reduction of the phosphane oxide **4h** [38].

Kinetic studies indicate that the reduction of the phosphane oxide is the rate determining step of the catalytic cycle. Moreover NMR spectroscopic investigations support the Michael addition to the acceptor substituted alkene to be the initial step. Scheme 10 shows a section of the substrate **19b** (dimethyl maleate) ^{1}H NMR (0 min, spectra A). The maleate **19b** was isomerized to the fumarate **23** in less than 15 min by a Michael addition/elimination sequence in the presence of phosphane (R = *n*Bu, spectrum B). Furthermore, a second

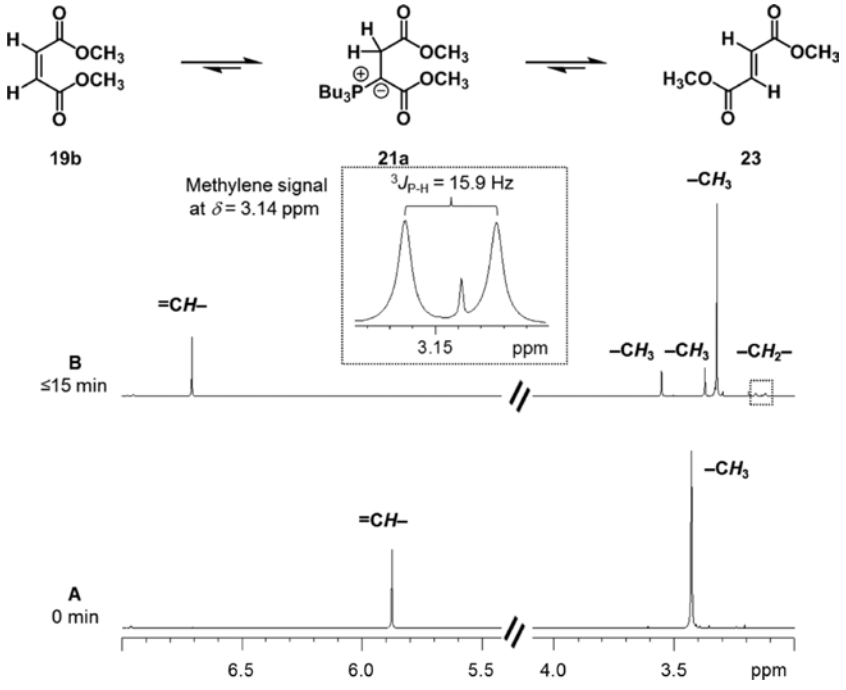
Brought to you by | Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
Authenticated
Download Date | 4/16/19 9:05 AM



11 19 22

22a, A: 84 %, E/Z = 96:4, (R = Et)
22b, B: 87 %, E/Z = 96:4, (R = Me)
22c, A: 61 %, E/Z = 93:7, (R = Et)
22d, B: 93 %, E/Z = 89:11, (R = Me)
22e, A: 44 %, E/Z = 87:13
22e, B: 81 %, E/Z = 76:24
22f, A: 30 %, E/Z = 92:8, (R = Et)
22g, B: 51 %, E/Z = 88:12, (R = Me)

Scheme 9: Base-free catalytic Wittig reactions and selected examples.



Scheme 10: Isomerization of dimethyl maleate (**19b**) to fumerate **23** and the respective carbon–phosphorus ylide **21a**. SpectrumA: section of the ^{1}H NMR spectra of dimethyl maleate (**19b**). Spectrum B: section of the ^{1}H NMR of a 1:1 mixture of nBu$_3$P/dimethyl maleate (1:1) in toluene-d8 at 296 K after a reaction time of ≤15 min.

compound was identified in ^{1}H NMR of the mixture. The doublet for the CH_2–group at 3.14 ppm showed a typical ^3J-coupling constant of 15.9 Hz indicating the formation of the proposed ylide **21a**. This signal collapsed to a singlet upon decoupling from phosphorus.

Conclusion

The implementation of catalytic Wittig reactions is a challenging task which requires the careful choice and evaluation of the reagents and reaction conditions to obtain the desired products in satisfying yields and to avoid unwanted side reactions. Herein, we reported our recent efforts in the development of catalytic Wittig(-type) reactions based on P(III)/P(V) redox cycling. Initially, the first microwave assisted catalytic

Brought to you by | Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
Authenticated
Download Date | 4/16/19 9:05 AM

Wittig reaction has been realized. Subsequently, we established a protocol based on 2-phenylisophosphindoline oxide as the pre-catalyst. This was of particular interest for the development of an asymmetric version of this reaction since many chiral phosphanes comprise a similar (phospholane) substructure. Consequently, the first enantioselective catalytic Wittig reaction by means of the desymmetrization of a prochiral diketone was realized. In the presence of DuanPhos, a yield of 50 % and *ee* of 62 % was obtained which highlights the feasibility of this concept. Furthermore, a base-free variant of the catalytic Wittig reaction was established using acceptor substituted alkenes as the substrates. Additional studies revealed that this methodology could be improved by adding a Brønsted acid co-catalyst. The proposed mechanism was supported by mechanistic investigations e.g. evidence for the initial Michael addition of the phosphane catalyst as well as the formation of the phosphorus ylide were obtained by ^{1}H NMR spectroscopy. The potential of the intermolecular base-free catalytic Wittig reaction is by far not fully recognized and currently under further investigation in our group e.g. the obtained alkylidene and arylidene succinates are highly functionalized building blocks which allow a wide variety of subsequent functionalization. Moreover, we are currently developing an intramolecular version of this reaction for the synthesis of heterocycles. With regard to the classical catalytic Wittig reactions the conversion of ketones as substrates, the use of cheap reducing agents such as polymethylhydrosiloxane or even hydrogen, or general protocols for the conversion of non-stabilized ylides remain unsolved challenges which surely will be paid attention to in the future.

Acknowledgement: M. Hoffmann, M.-L. Schirmer, S. Deshmukh and S. Adomeit are kindly acknowledged for their contributions. This research project is part of the Leibniz ScienceCampus Phosphorus Research Rostock and is co-funded by the funding line strategic networks of the Leibniz Association.

References

[1] G. Wittig, G. Geissler. *Liebigs Ann. Chem.* **580**, 44 (1953).
[2] G. Wittig, U. Schöllkopf. *Chem. Ber.* **87**, 1318 (1954).
[3] K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzner, A. Nadin. *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 1283 (1997).
[4] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz. *Chem. Rev.* **89**, 863 (1989).
[5] P. J. Murphy, S. E. Lee. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 3049 (1999).
[6] P. A. Byrne, D. G. Gilheany. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 6670 (2013).
[7] H. Ernst. *Pure Appl. Chem.* **74**, 2213 (2002).
[8] C. Mercier, P. Chabardes. *Pure Appl. Chem.* **66**, 1509 (1994).
[9] M. Edmonds, A. Abell. In *Modern Carbonyl Olefination*, T. Takeda (Ed.), pp. 1–17, Wiley-VCH, Weinheim (2004).
[10] M. Edmonds, A. Abell. In *Organophosphorus Reagents*, P. J. Murphy, (Ed.), pp. 99–127, Oxford Unversity Press, Oxford (2004).
[11] O. I. Kolodiazhnyi. In *Phosphorus Ylides*, pp. 359–538, Wiley-VCH Verlag GmbH (2007).
[12] H. A. van Kalkeren, A. L. Blom, F. P. J. T. Rutjes, M. A. J. Huijbregts. *Green Chem.* **15**, 1255 (2013).
[13] H. A. van Kalkeren, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes. *ChemSusChem.* **6**, 1615 (2013).
[14] L. Shi, W. Wang, Y. Wang, Y. Huang. *J. Org. Chem.* **54**, 2027 (1989).
[15] Y.-Z. Huang, L.-L. Shi, S.-W. Li, X.-Q. Wen. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2397 (1989).
[16] Z.-Z. Huang, S. Ye, W. Xia, Y.-H. Yu, Y. Tang. *J. Org. Chem.* **67**, 3096 (2002).
[17] C. J. O'Brien, J. L. Tellez, Z. S. Nixon, L. J. Kang, A. L. Carter, S. R. Kunkel, K. C. Przeworski, G. A. Chass. *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 6836 (2009).
[18] C. J. O'Brien, F. Lavigne, E. E. Coyle, A. J. Holohan, B. J. Doonan. *Chem. Eur. J.* **19**, 5854 (2013).
[19] C. J. O'Brien, Z. S. Nixon, A. J. Holohan, S. R. Kunkel, J. L. Tellez, B. J. Doonan, E. E. Coyle, F. Lavigne, L. J. Kang, K. C. Przeworski. *Chem. Eur. J.* **19**, 15281 (2013).
[20] E. E. Coyle, B. J. Doonan, A. J. Holohan, K. A. Walsh, F. Lavigne, E. H. Krenske, C. J. O'Brien. *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 12907 (2014).
[21] M. Hoffmann, S. Deshmukh, T. Werner. *Eur. J. Org. Chem.* 4532 (2015).
[22] T. Werner, M. Hoffmann, S. Deshmukh. *Eur. J. Org. Chem.* 6873 (2014).
[23] H. Büttner, J. Steinbauer, C. Wulf, M. Dindaroglu, H.-G. Schmalz, T. Werner. *ChemSusChem.* **10**, 1076 (2017).

Brought to you by | Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
Authenticated
Download Date | 4/16/19 9:05 AM

[24] T. Werner, H. Büttner. *ChemSusChem.* **7**, 3268 (2014).
[25] H. Büttner, J. Steinbauer, T. Werner. *ChemSusChem.* **8**, 2655 (2015).
[26] J. Steinbauer, L. Longwitz, M. Frank, J. Epping, U. Kragl, T. Werner. *Green Chem.* **19**, 4435 (2017).
[27] H. A. van Kalkeren, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes. *Pure Appl. Chem.* **85**, 817 (2013).
[28] H. A. van Kalkeren, J. J. Bruins, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft. *Adv. Synth. Catal.* **354**, 1417 (2012).
[29] T. Werner, M. Hoffmann, S. Deshmukh. *Eur. J. Org. Chem.* 3286 (2015).
[30] B. M. Trost, D. P. Curran. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5699 (1980).
[31] B. M. Trost, D. P. Curran. *Tetrahedron Lett.* **22**, 4929 (1981).
[32] T. Werner, M. Hoffmann, S. Deshmukh. *Eur. J. Org. Chem.* 6630 (2014).
[33] M.-L. Schirmer, A. Spannenberg, T. Werner. *Acta Cryst.* **C72**, 504 (2016).
[34] M.-L. Schirmer, S. Adomeit, A. Spannenberg, T. Werner. *Chem. Eur. J.* **22**, 2458 (2016).
[35] M.-L. Schirmer, S. Adomeit, T. Werner. *Org. Lett.* **17**, 3078 (2015).
[36] D. Enders, A. Saint-Dizier, M.-I. Lannou, A. Lenzen. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 29 (2006).
[37] W. S. Johnson, G. H. Daub. in *Organic Reactions*, S. Denmark (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim (2011).
[38] M.-L. Schirmer, S. Jopp, J. Holz, A. Spannenberg, T. Werner. *Adv. Synth. Catal.* **358**, 26 (2016).

Brought to you by | Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
Authenticated
Download Date | 4/16/19 9:05 AM