

2a–c werden von dem Enzym mit hoher Aktivität hydrolysiert (Tabelle 2), wobei **2a** mit höherer Geschwindigkeit umgesetzt wird als **1a**, das eines der besten Substrate ist^[6, 7]. Mit zunehmender Länge des *N*-Alkylrestes (**2a–c**) wie auch des Alkylrestes in der Aminosäureseitenkette am α -Kohlenstoffatom (**2a,d,f** und **2b,e,g**) nimmt die Aktivität ab. Sind Alkylsubstituenten in α -Stellung mit einer Kettenlänge von mehr als zwei C-Atomen (**2f–h**) oder verzweigte Reste (**2k,l**) vorhanden, so sinkt die enzymatische Aktivität auf Null. In diesen Fällen blockieren offensichtlich die Substituenten den Zugang zum aktiven Zentrum des Enzyms. Den entscheidenden Einfluß auf die Aktivität haben die Substituenten am α -Kohlenstoffatom. Dieses muß ein Proton, eine Alkylgruppe und eine Carboxygruppe tragen, da *N*-Acetyl-*N*-methylglycin **2i** und **2j** nicht hydrolysiert werden. Die Notwendigkeit einer freien Carboxygruppe in α -Stellung wurde bereits gezeigt^[6, 7] und bestätigt^[9].

Mit diesen Ergebnissen konnten wir erstmals die Lücke der Acylase-katalysierten Synthese enantiomerenreiner *N*-Alkyl-L-aminosäuren **3** aus den entsprechenden *N*-acylierten racemischen Vorstufen **2** schließen, die durch die Substratspezifität bekannter Aminoacylasen gegeben war^[5, 8]. Das Substratspektrum des Enzyms ist zwar begrenzt, es sollte jedoch durch ein mikrobiologisches Screening möglich sein, ähnliche Aminoacylasen mit einem breiteren Substratspektrum zu isolieren, und somit die Tür zur enzymkatalysierten Gewinnung von *N*-Alkyl-aminosäuren **3** noch weiter zu öffnen.

Eingegangen am 2. September 1991 [Z 4897]

CAS-Registry-Nummern:

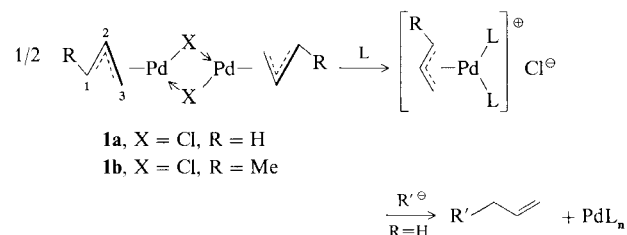
2a, 138062-74-5; **2a**, 138062-73-4; **2b**, 138062-75-6; **2c**, 138062-76-7; **2d**, 138062-77-8; **2e**, 138062-78-9; **2f**, 138062-79-0; **2g**, 138062-80-3; **2h**, 138062-81-4; **2i**, 5888-91-5; **2j**, 138062-82-5; **2k**, 56346-69-1; **2l**, 138062-83-6; **3a**, 600-21-5; **3a**, 3913-67-5; **3b**, 64991-30-6; **3b**, 65278-03-7; **3c**, 138062-69-8; **3c**, 13013-28-0; **3d**, 70606-05-2; **3d**, 88930-11-4; **3e**, 138062-70-1; **3e**, 138230-85-0; **3f**, 138062-71-2; **3g**, 138062-72-3; **3h**, 74530-78-2; **3j**, 2566-34-9; **3k**, 2480-23-1; **3l**, 3060-46-6; **4b**, 138062-62-1; **4c**, 138062-63-2; **4d**, 138062-64-3; **4e**, 138062-65-4; **4f**, 138062-66-5; **4g**, 138062-67-6; **4h**, 138062-68-7; ClCH_2COCl , 79-04-9; CH_3CHO , 75-07-0; $\text{C}_2\text{H}_5\text{CHO}$, 123-38-6; $\text{C}_3\text{H}_7\text{CHO}$, 123-72-8; $\text{C}_4\text{H}_9\text{CHO}$, 110-62-3; CH_3NH_2 , 74-89-5; $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$, 75-04-7; $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$, 107-10-8; Prolin-Acylase, 86352-21-8.

- [1] P. A. Plattner, U. Nager, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 665–671; J. C. Sheehan, H. G. Zachau, W. B. Lawson, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3933–3934; *ibid.* **1958**, *80*, 3349–3355; H. Vanderhaeghe, G. Parmentier, *ibid.* **1960**, *82*, 4414–4422; F. W. Eastwood, B. K. Snell, A. Todd, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2286–2292; H. Brockmann, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 939–947; J.-I. Shoji, K. Tori, H. Otsuka, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2772–2776; H. Kleinkauf, H. von Döhren in *Regulation of Secondary Metabolite Formation* (Hrsg.: H. Kleinkauf, H. von Döhren, H. Dornauer, G. Niesemann), VCH, Weinheim, **1986**, S. 173–207, zit. Lit.
- [2] T. Hoshino, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1935**, *520*, 31–34.
- [3] K. A. Schellenberg, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3259–3261; P. Quitt, J. Hellerbach, K. Vogler, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 327–333; M. Ebata, Y. Takahashi, H. Otsuka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 2535–2538.
- [4] W. Leuchtenberger, U. Plöcker, *Ullmanns Encycl. Ind. Chem. 5. Aufl.* **1985–1990**, Band A 9, S. 423–429, zit. Lit.; W. Leuchtenberger, U. Plöcker, *Chem. Ing. Tech.* **1988**, *60*, 16–23, zit. Lit.
- [5] J. Kamphuis, W. H. J. Boesten, Q. B. Broxterman, H. F. M. Hermes, J. A. M. van Balken, E. M. Meijer, H. E. Shoemaker, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **1990**, *42*, 133–186, zit. Lit.
- [6] U. Groeger, K. Drauz, H. Klenk, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 428–429; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 417–419, zit. Lit.
- [7] K. Drauz, U. Groeger, M. Schäfer, H. Klenk, *Chem.-Ztg.* **1991**, *115*, 97–101.
- [8] S. M. Birnbaum, L. Levintow, R. B. Kingsley, J. P. Greenstein, *J. Biol. Chem.* **1952**, *194*, 455–470; S.-C. J. Fu, S. M. Birnbaum, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 918–920; H. K. Chenault, J. Dahmer, G. M. Whitesides, *ibid.* **1989**, *111*, 6354–6364; M. Sugie, H. Suzuki, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 1089–1095; S. Kang, Y. Minematsu, Y. Shimohigashi, M. Waki, N. Izumiya, *Mem. Fac. Sci. Kyushu Univ. Ser. C* **1987**, *16*, 61–68.
- [9] Während *N*-ClAc-L-piperidin-2-carbonsäure (*N*-ClAc-L-pipecolinsäure) ein gutes Substrat ist, werden *N*-ClAc-piperidin-, *N*-ClAc-piperidin-3-carbonsäure sowie *N*-ClAc-piperidin-4-carbonsäure nicht hydrolysiert.
- [10] A. Yaron, D. Mlynar, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1968**, *32*, 658–663.

Nucleophiler Angriff am zentralen Kohlenstoffatom von π -Allylpalladium-Komplexen: Bildung von α -Cyclopropylestern **

Von H. Martin R. Hoffmann*, Andreas R. Otte und Andreas Wilde

π -Allylpalladium-Komplexe sind Schlüsselverbindungen in der Organopalladiumchemie^[1]; die Strukturformel des verbückten Dimers **1a** war vor kurzem Logo eines Symposiums über Palladium in der organischen Synthese^[2]. Die Reaktion von π -Allylpalladium-Komplexen mit Carbanionen verläuft unter Allyl-Alkylierung (Tsuji-Trost-Reaktion)^[1].



In diesen Reaktionen spielt die Regiochemie eine entscheidende Rolle. Die meisten Untersuchungen beziehen sich auf die Frage des Wechsels der Seite des terminalen Angriffs des Nucleophils (C1 versus C3)^[1], und nur zwei Beispiele eines Angriffs am zentralen Kohlenstoffatom C2 sind bekannt^[3, 4]. Vor mehr als einem Jahrzehnt beobachteten Hegedus et al. einen Angriff an C2 des Allyl-Fragments und die begleitende Bildung eines substituierten Cyclopropanrings^[3, 5]. Vor kurzem berichtete Santi, daß π -Allylpalladiumacetat in Gegenwart sterisch anspruchsvoller, zweizähliger Phosphane die Kupplung von Allylacetaten und Ketensilylacetaten katalysieren kann, wobei Cyclopropanderivate in geringer Ausbeute entstehen^[4, 6].

Wir zeigen jetzt, daß durch die geeignete Wahl der koordinativen Umgebung funktionalisierte Cyclopropane in hoher Ausbeute erhalten werden können. Insbesondere der Zusatz von 1,2-Bis(dimethylamino)ethan (TMEDA) zur Reaktionslösung, gefolgt von Kohlenstoffmonoxid, führte zu den Cyclopropanierungsprodukten in hohem Überschuß, wie in Gleichung (a) und Tabelle 1 gezeigt^[8]. Die Trennung der Reaktionsprodukte durch Säulenchromatographie erwies sich als schwierig. Die reinen Cyclopropanderivate konnten jedoch nach Behandlung mit $\text{OsO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ und chromatographischer Abtrennung der entstandenen Diole erhalten werden^[7]. Die Ausbeuten der Allyl-Alkylierungsprodukte wurden durch NMR- und GC-Analyse ermittelt, die *trans*-Konfiguration der Cyclopropanierungsprodukte **2** und **4** ergab sich aus Differenz-NOE-NMR-Messungen.

In allen Fällen erwies sich der gewählte Ligand als entscheidender Faktor. Während TMEDA die höchsten Ausbeuten ergab, lieferten Bis(dimethylamino)methan und 1,3-Bis(dimethylamino)propan überhaupt kein Cyclopropanierungsprodukt. Spartein ergab mäßige Ausbeuten. Gemäß Berechnungen von Curtis und Eisenstein^[9], welche vier Jahre nach der Originalarbeit von Hegedus^[3] publiziert wurden, ist die beobachtete Cyclopropanierung energetisch nicht

[*] Prof. H. M. R. Hoffmann, A. R. Otte, A. Wilde
Institut für Organische Chemie der Universität
Schneiderberg 1 B, W-3000 Hannover

[**] Diese Arbeit wurde von dem Fonds der Chemischen Industrie (Doktorandenstipendium für A. Wilde) und der Degussa AG (Spende von Palladiumsalzen) gefördert. Dr. Victor Wray danken wir für die Messung der 600 MHz-NMR-Spektren.

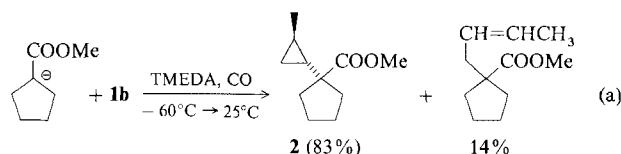


Tabelle 1. Cyclopropane aus π -Allylpalladium-Komplexen.

Nr.	Nucleophil	π -Allyl-palladium-Komplex	T [°C]	Ligand	Produkt	Ausb. [%]
1		1a	-60	TMEDA, CO		72
2		1b	-60	TMEDA, CO		70
3		1a	-60	TMEDA, CO		60
4		1a	-78	HMPA/ [a]		5
5		1a	-60	HMPA/ Et ₃ N		41
6		1a	-60	TMEDA, CO		84 [b]

[a] HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid. [b] Ohne CO war die Ausbeute niedriger.

möglich. Eine adäquate theoretische Behandlung dieser Cyclopropanierung steht noch aus.

Unter den von uns gewählten Bedingungen ergaben Lithiumenolate von Ketonen und weniger substituierten Estern, z.B. Cyclohexanon, Isobutyrophenon, Phenylelessigsäuremethylester und 3,3-Dimethylbuttersäuremethylester, keine Cyclopropanierungsprodukte. Anwendungen und Beschränkungen dieser Synthesemethode werden weiter untersucht.

Arbeitsvorschriften

Darstellung der Esterenolate: In einem ausgeheizten Zweihalskolben wurde Diisopropylamin (0.15 mL, 1.1 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) unter N₂ gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde nBuLi (0.7 mL, 1.1 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) zugegeben. Nach 5 min Rühren wurde die Lösung auf -78 °C abgekühlt und der Ester (1.1 mmol) hinzugefügt. Es wurde 10 min bei -78 °C, dann 10 min bei 0 °C und schließlich wieder bei -78 °C gerührt. Jetzt wurde TMEDA (0.17 mL, 1.1 mmol) zugegeben und bis zum Gebrauch bei -78 °C weitergerührt (ca. 30 min).

Cyclopropanierung: In einem ausgeheizten Zweihalskolben wurden die dimeren π -Allylpalladiumchlorid-Komplexe (0.275 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) unter N₂ gelöst. Es wurde auf -78 °C gekühlt und TMEDA (0.17 mL, 1.1 mmol) zugegeben. Nach Erwärmung auf -60 °C wurde die Carbanionlösung über eine doppelt angespitzte, mit Trockeneis gekühlte Nadel zugetropft. Nach Anbringen eines CO-Balloons wurde die Reaktionslösung schwarz, und Palladium fiel aus. Die Temperatur wurde langsam auf 25 °C erhöht und nach 1 h das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde mit Et₂O (100 mL) aufgenommen, das Palladium abfiltriert und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die wäßrigen Phasen wurden mit Et₂O (50 mL) rückextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt (Silicagel, Cyclohexan/Ether, 10:1), wodurch das Produkt als farbloses Öl erhalten wurde.

Eingegangen am 20. September 1991 [Z 4914]

CAS-Registry-Nummern:

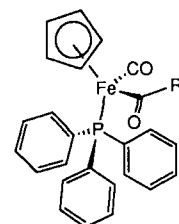
1a, 12012-95-2; **1b**, 12081-22-0; **2**, 138052-84-3; **3**, 138052-81-0; **4**, 138052-82-1; **5**, 138052-83-2; **6**, 75266-48-7; Methylcyclopentancarboxylat, 4630-80-2; Benzylisobutytrat, 103-28-6; *tert*-Butylisobutytrat, 16889-72-8; Methylcyclohexancarboxylat, 4630-82-4.

- [1] a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1199; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1173; b) B. M. Trost, T. R. Verhoeven in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8 (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 799; c) J. Tsuji, *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer, Berlin, **1980**, S. 45–51; J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4361.
- [2] Palladium in Organic Synthesis, Sigtuna, Schweden, 20.–24. August **1990**.
- [3] L. S. Hegedus, W. H. Darlington, C. E. Russell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5193.
- [4] C. Carfagna, L. Mariani, A. Musco, G. Salles, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3924.
- [5] Wir stellten fest, daß die von Hegedus angegebene Vorschrift zum gewünschten Produkt führt, vorausgesetzt, die Reaktionstemperatur beträgt -60 °C anstelle von -78 °C, wie von Hegedus angegeben. Die Ausbeuten liegen trotzdem deutlich unter unseren Ergebnissen mit TMEDA (siehe Tabelle 1, Nr. 4–6).
- [6] Die Bildung von Metallacyclobutan-Komplexen von anderen Metallen durch nucleophilen Angriff auf das zentrale Kohlenstoffatom des Allyl-Liganden wurde in einigen anderen Fällen beobachtet: E. B. Tjaden, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6420 zit. Lit.
- [7] N. A. Milas, S. Sussman, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1302.
- [8] Ausgewählte NMR-Daten: **2**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.67 (s, 3H), 2.1–1.25 (m, 8H), 1.02 (d, 3H), 0.78 (m, 1H), 0.64 (m, 1H), 0.40 (m, 1H), 0.13 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 178.4, 53.8, 51.7, 33.9, 33.7, 26.5, 24.8, 24.8, 18.8, 9.8, 9.5. **5**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9H), 1.01 (s, 6H), 0.94–1.08 (m, 1H), 0.23–0.40 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 177.2, 77.7, 41.6, 28.1, 23.0, 19.6, 0.7.
- [9] M. D. Curtis, O. Eisenstein, *Organometallics* **1984**, 3, 887. Siehe auch Davies-Green-Mingos (DGM)-Regeln: S. G. Davies, M. L. H. Green, D. M. P. Mingos, *Tetrahedron* **1978**, 34, 3047; S. G. Davies, M. L. H. Green, D. M. P. Mingos in *Reactions of Coordinated Ligands*, Vol. 1 (Hrsg.: P. S. Braterman), Plenum, New York, **1986**, S. 897.

Neuer chiraler α -Benzyloxyacryl-Eisen(II)-Komplex zur asymmetrischen Synthese von α,α -Dialkyl- α -hydroxycarbonylverbindungen **

Von Felix Stolz, Peter Strazewski, Christoph Tamm*, Markus Neuburger und Margareta Zehnder

Davies et al. haben gezeigt^[1], daß eine Reihe diastereoselektiver Alkylierungen von Carbonylverbindungen mit hoher Selektivität durchgeführt werden kann, wenn man einen Eisen(II)-Komplex des Typs **1** als chirale Steuergruppe verwendet. Die unseres Wissens einzig zugängliche enantiomerenreine Ausgangssubstanz zur Herstellung von Derivaten, war bisher der Acetyl-Eisenkomplex $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Fe}(\text{COCH}_3)]$ **1a**. Sowohl die (*S*)-(+)- als auch die (*R*)-(–)-Form sind kommerziell erhältlich; sie sind aber aufgrund des hohen Molekulargewichts und dadurch, daß der Komplex präparativ nur schwer in der optisch aktiven Form wiedereinsetzbar ist, recht teuer. Die beiden Formen können



(*R*)-1

a: R = CH₃

b: R = C(OCH₂Ph)=CH₂

c: R = HC=CHCH₃

[*] Prof. Dr. C. Tamm, F. Stolz, Dr. P. Strazewski
Institut für Organische Chemie der Universität
St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)
M. Neuburger, Priv.-Doz. Dr. M. Zehnder
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Spitalstrasse 51, CH-4056 Basel (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung gefördert. Wir danken Frau Gisela Umbrecht und Herrn Dr. Carsten Bolm, Institut für Organische Chemie der Universität Basel, für die Durchführung der GC- und HPLC-Trennungen.