

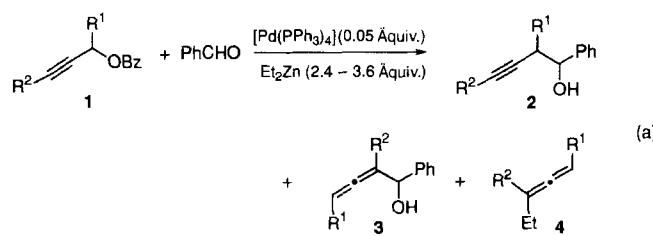
phic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (UK), unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.

- [10] L. Pákányi, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, 9.
- [11] P. Jutzi, W. Leffers, B. Hampel, S. Pohl, W. Saak, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 563; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 583.
- [12] J. Lorberth, S.-H. Shin, S. Wocadio, W. Massa, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 793; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 735.
- [13] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd. Ed., Cornell University Press, Ithaca, NY, **1960**, S. 224.
- [14] G. Becker, H.-M. Hartmann, O. Mundt, W. Schwarz, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1989**, *572*, 75.
- [15] W. P. Freeman, T. D. Tilley, F. P. Arnold, A. L. Rheingold, P. K. Gantzel, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2029; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1887.

Propargylierung von Carbonylverbindungen durch Umpolung von Propargylpalladiumkomplexen mit Diethylzink

Yoshinao Tamaru*, Sachio Goto, Akihiro Tanaka, Masamichi Shimizu und Masanari Kimura

π -Allylpalladiumkomplexe sind eine vielseitige Synthesezwischenstufe, die nicht nur als allylisches Elektrophil gegenüber harten und weichen Kohlenstoff-Nucleophilen^[1], sondern auch als allylisches Nucleophil gegenüber Carbonylverbindungen fungieren können^[2]. Dagegen ist die Verwendung von Propargylpalladiumkomplexen ziemlich begrenzt: Ihre Umsetzung mit harten Kohlenstoff-Nucleophilen (z.B. Alkyl-, Aryl-, Ethinylmagnesium- und -zinkverbindungen) ergibt im allgemeinen Allene^[3]. Hingegen wurde die Reaktion mit weichen Kohlenstoff-Nucleophilen bis jetzt nicht vollständig aufgeklärt^[4]. Ferner sind unseres Wissens keine Veröffentlichungen erschienen, die beschreiben, daß sich Propargylpalladiumkomplexe als Nucleophile gegenüber Carbonylverbindungen verhalten. Wir berichten nun über die ersten Belege dafür, daß Propargylpalladiumkomplexe eine nucleophile Addition an Carbonylverbindungen eingehen; dabei entstehen selektiv die Homopropargylalkohole **2** [Gl. (a)].



Die Propargylierung von Carbonylverbindungen verlief glatt bei Raumtemperatur, wenn man eine Lösung aus einem Propargylbenzoat **1** (1.2 mmol), einer Carbonylkomponente (1.0 mmol), Diethylzink (2.4–3.6 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (0.05 mmol) in THF unter Stickstoff rührte. Die Ergebnisse der Reaktionen mit Benzaldehyd sind in Tabelle 1 zusammengefaßt^[5, 6].

Die Stammverbindung **1a** (Eintrag 1), die in Position 1 substituierten Verbindungen **1b–d** (Einträge 2–7) und das 1,3-disubstituierte Propargylbenzoat **1h** (Eintrag 11) reagierten mit

[*] Prof. Dr. Y. Tamaru, S. Goto, A. Tanaka, M. Shimizu, Dr. M. Kimura

Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering

Nagasaki University, 1-14 Bunkyo, Nagasaki 852 (Japan)

Telefax: Int. + 958/47-9008

E-mail: + tamaru@net.nagasaki-u.ac.jp

Tabelle 1. Palladium-katalysierte Propargylierungen von Benzaldehyd gemäß Gleichung (a).

Eintrag	1	mmol Et ₂ Zn	t [h] [a]	Produkte (Ausbeute [%]) [b]
1		3.6	7	 2a (57) 4c (20)
2 [d]		3.6, [3.6]	3, [1]	 2b (70) [c], [90] 4c (20)
3		3.6	1.5	 2b (55) [c]
4		3.6	7	 2b (72) [c]
5		3.6	0.2	 2b (88) [c]
6		3.6	1	 2c (79) [c] 4c (20)
7		3.6	2.5	 2d (71)
8		2.4	24	 2e (22) 3e (56)
9		2.4	75	 2f (57) 3f (12)
10		2.4	96	 2g (80)
11		2.4	30	 2h (60) [c]

[a] Sonstige Reaktionsbedingungen: **1** (1.2 mmol), Benzaldehyd (1.0 mmol) und $[Pd(PPh_3)_4]$ (0.05 mmol) in THF (5 mL) bei Raumtemperatur unter N_2 . [b] Ausbeuten an spektroskopisch einheitlichen Produkten bezogen auf den eingesetzten Benzaldehyd. [c] Gemisch der *syn*- und *anti*-Isomere im Verhältnis ca. 1:1. [d] In eckigen Klammern stehen die Bedingungen und Ausbeuten für eine in Benzol/THF (5 mL + 1.6 mL) durchgeführte Umsetzung.

Benzaldehyd selektiv zu den Homopropargylalkoholen **2**, während die 3-substituierten Propargylbenzoate **1e–g** (Einträge 8–10) die Allenylalkohole **3** und die Homopropargylalkohole **2** lieferten. Das **3/2**-Verhältnis hängt deutlich von der Natur des Substituenten R^2 ab und liegt zwischen 72/28 für **3e/2e** ($R^2 = Me$, Eintrag 8) und 0/100 für **3g/2g** ($R^2 = SiMe_3$, Eintrag 10).

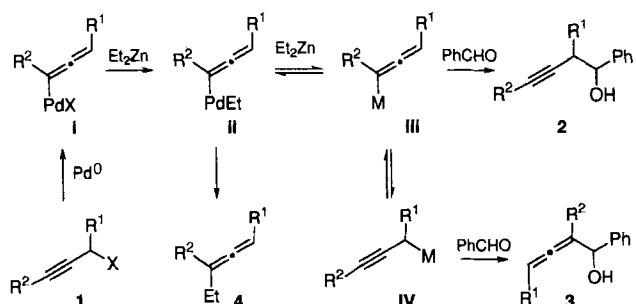
Überraschenderweise wurden die Kreuzkupplungsprodukte, die Ethylallene **4**, überhaupt nicht oder nur als Nebenprodukt (Eintrag 6) erhalten. Die hier vorgestellte Propargylierung zeigt nur eine geringe Stereoselektivität: **2b**, **2e** und **2h** entstanden als Gemische der *syn*- und *anti*-Isomere im Verhältnis ca. 1:1.

Alle Reaktionen wurden unter den in Fußnote [a] von Tabelle 1 angegebenen und noch nicht optimierten Bedingungen durchgeführt. Die Ausbeuten können vielleicht durch Modifizierung der Reaktionsbedingungen noch gesteigert werden (70% in reinem THF gegenüber 90% in einem Lösungsmittel-

gemisch Benzol/THF, Eintrag 2 und Fußnote [d]). Mit ähnlich großem Erfolg können Propargylderivate eingesetzt werden, die andere Abgangsgruppen als Benzoat tragen (Einträge 3–5).

Die Reaktionszeit, die für den vollständigen Umsatz des Benzaldehyds (DC-Kontrolle) benötigt wurde, reicht von ca. 10 min (Eintrag 5) bis 96 h (Eintrag 10) und könnte durch zwei Faktoren beeinflusst sein: 1. die Zugänglichkeit des acetylenischen C3-Kohlenstoffatoms für Palladium(0), die durch den sterischen Anspruch des Restes R² eingeschränkt wird (Einträge 8–11); 2. die Leichtigkeit der heterolytischen C1-X-Bindungsspaltung, die von der Art der Abgangsgruppe X und des Substituenten R¹ abhängt (Einträge 2–7).

Die von uns hier beschriebene neuartige, palladiumkatalysierte Propargylierung von Carbonylverbindungen kann mit dem in Schema 1 wiedergegebenen Ablauf erklärt werden, wenn



Schema 1. Mechanistische Erklärung der Propargylierung und Allenylierung von Benzaldehyd gemäß Gleichung (a). III, IV: M = PdEt₂⁻, ZnEt, ZnEt₂⁻ etc.

man annimmt, daß sowohl die Umwandlung von II in ein Gemisch aus III und IV^[17] als auch die Reaktionen dieser beiden mit Benzaldehyd^[18] viel schneller verlaufen als die reduktive Eliminierung von II zu 4^[3]. Zur Zeit kann noch nicht entschieden werden, welches Komplexfragment in III und IV für M einzusetzen ist; M = ZnX (X = OBz, Br etc.) ist jedoch unwahrscheinlich, wie man aus der Bildung von 2b, 2c und 2h mit geringer Stereoselektivität schließen kann^[9].

Die selektive Bildung der Alkohole 2 (Einträge 1–5, 7, 11) läßt sich vermutlich darauf zurückführen, daß in dem in Schema 1 gezeigten Gleichgewicht III (mit C_{sp²}-M-Bindung) gegenüber IV (mit C_{sp³}-M-Bindung) bevorzugt ist. Der drastische Wechsel im 2/3-Verhältnis bei den Reaktionen der 3-substituierten Propargylbenzoate (Einträge 8–10) kann vielleicht durch eine sterische Destabilisierung von III im Fall von R² = Ph oder Me und durch eine elektronische Stabilisierung von III im Fall von R² = SiMe₃ verursacht werden.

Ausführliche Untersuchungen sind im Gange, um detailliert den Reaktionsmechanismus und die Anwendungsbreite dieser Technik zur Umpolung von Propargylpalladium-Intermediaten aufzuklären, die vielleicht neue Perspektiven in der organischen Synthese eröffnet.

Experimentelles

2b (Eintrag 2 in Tabelle 1): Zu einer Lösung von [Pd(PPh₃)₄] (0.05 mmol) und **1b**, X = OBz (1.2 mmol), in wasserfreiem THF (5 mL) wurden unter Stickstoff nacheinander Benzaldehyd (1.0 mmol) und Diethylzink (3.6 mmol, 2 M Lösung in THF) mit der Spritze gegeben. Die Mischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, und danach wurde sie mit Essigester (40 mL) verdünnt. Die Mischung wurde nacheinander mit 2 M HCl (10 mL), wäßriger NaHCO₃-Lösung (2 × 10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeignet. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie an Kieselgel (Hexan-Essigester-Gradient) gereinigt, wobei 112 mg (70%) **2b** als Diastereomergemisch (55:45) erhalten wurden. Sdp. (0.43 Torr): 80 °C; IR (Film): ν = 3400, 3300, 2110, 1050, 1030 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): δ(Hauptisomer) = 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.80 (d quint,

J = 2.6, 7.0 Hz, 1H), 4.51 (br. d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25–7.44 (m, 5H); δ(Nebenisomer) = 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.89 (d quint, J = 2.6, 7.0 Hz, 1H), 4.74 (br. d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25–7.44 (m, 5H). C,H-Analyse: ber. für C₁₁H₁₂O C 82.46, H 7.55; gef. C 82.53, H 7.68.

Eingegangen am 19. Dezember 1995 [Z 8667]

Stichworte: Homopropargylalkohole · Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen · Propargylpalladium · Umpolung

- [1] S. A. Godleski in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, 1991, S. 585–661; R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, 1985.
- [2] Umpolung durch Transmetallierung mit Diethylzink: a) Y. Tamaru, A. Tanaka, K. Yasui, S. Goto, S. Tanaka, *Angew. Chem. 1995*, **107**, 862–864; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995*, **34**, 787–789; b) K. Yasui, Y. Goto, T. Yajima, Y. Taniseki, K. Fugami, A. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1993**, **34**, 7619–7622; c) Umpolung durch Reduktion mit einem Metall: Y. Masuyama, Y. Nimura, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, **32**, 225–228; Y. Masuyama, J. P. Takahara, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, **110**, 4473–4474; d) Umpolung durch elektrochemische Reduktion: P. Zhang, W. Zhang, T. Zhang, Z. Wang, W. Zhou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 491–492; S. Torii, H. Tanaka, T. Katoh, K. Morisaki, *Tetrahedron Lett.* **1984**, **25**, 3207–3208; e) Umpolung durch den Einbau von Heteroatomen: J. P. Takahara, Y. Masuyama, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, **114**, 2577–2586; S. Matsubara, K. Wakamatsu, Y. Morizawa, N. Tsuboniwa, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, **58**, 1196–1199.
- [3] E. Keinan, E. Bosch, *J. Org. Chem.* **1986**, **51**, 4006–4016; C. J. Elsevier, P. M. Stehouwer, H. Westmijze, P. Vermeer, *ibid.* **1983**, **48**, 1103–1105; K. Ruitenberg, H. Kleijn, C. J. Elsevier, J. Meijer, P. Vermeer, *Tetrahedron Lett.* **1981**, **22**, 1451–1452; T. Jeffery-Luong, G. Linstrumelle, *ibid.* **1980**, **21**, 5019–5020.
- [4] C.-C. Su, J.-T. Chen, G.-H. Lee, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, **116**, 4999–5000; J. Tsuji, H. Watanabe, I. Minami, I. Shimizu, *ibid.* **1985**, **107**, 2196–2198.
- [5] Alle in Tabelle 1 aufgeführten Produkte wurden durch spektroskopische Methoden (IR, 400-MHz-¹H-NMR, hochauflösendes MS) und Elementaranalysen charakterisiert.
- [6] Ketone scheinen ähnlich gut zu reagieren. So ergab die Reaktion von **1b** (X = OBz) mit Acetophenon unter den in Eintrag 2 von Tabelle 1 genannten Bedingungen (THF, 29 h) 3-Methyl-2-phenyl-4-pentin-2-ol in 58% Ausbeute.
- [7] Die Komplexe III und IV mit M = ZnEt, ZnEt₂⁻ könnten über einen ähnlichen Übergangszustand gebildet werden sein, wie er für die Wanderung einer Allylgruppe von π-Allylpalladium zu Zn²⁺ angenommen wird [2a].
- [8] E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, **116**, 3151–3152; J. A. Marshall, J. Perkins, *J. Org. Chem.* **1994**, **59**, 3509–3511; H. Yamamoto in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, 1991, S. 81–98.
- [9] III mit M = ZnCl ergibt anti-**2** mit hoher Selektivität: G. Zweifel, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1984**, **49**, 4565–4567.

Synthese von Thiophosphorylprolinen als Bausteine für phosphanylsubstituierte Peptide mit β-Turns**

Scott R. Gilbertson* und Robert V. Pawlick

Metallatome werden von natürlichen Proteinen aus zwei Gründen gebunden^[11–31]. Zum einen dienen sie dazu, die Proteinstruktur zu kontrollieren und zu stabilisieren. Bislang wurden einige Aminosäuren^[4–18] mit metallatomkoordinierenden Gruppen in oder an das Ende von Peptidsequenzen eingebaut. Durch die Metallkomplexierung können dann die Sekundärstruktur stabilisiert^[4–10] sowie zwei oder mehrere Peptide miteinander verknüpft werden^[11–14]. Zum anderen sind Metall-

[*] Prof. S. R. Gilbertson, R. V. Pawlick
Department of Chemistry, Washington University
Campus Box 1134
1, Brookings Drive, St. Louis, MO 63130 (USA)
Telefax: Int. + 314/935-4481
E-mail: srg@wuchem.wustl.edu

[**] Diese Arbeit wurde von Mallinckrodt Chemicals Inc. gefördert. Die High-Resolution NMR Facility und das Mass Spectrometry Resource Center der Washington University werden von den National Institutes of Health unterstützt (NIH 1S10R02004 bzw. NIH RR00954).