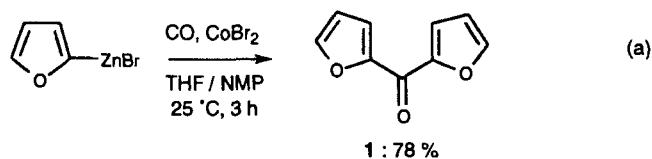


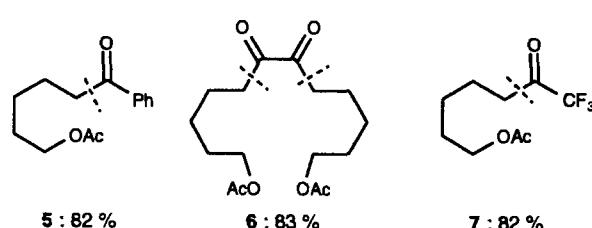
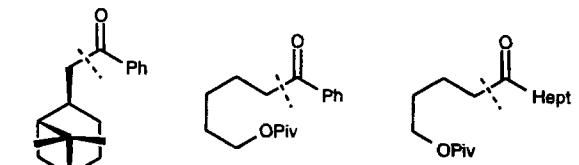
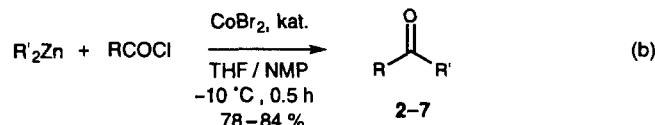
- [5] C. Gennari, N. Mongelli, E. Vanotti, A. Vulpetti (Pharmacia), GB-A 9512471.5, 1995.
- [6] a) C. Gennari, C. T. Hewkin, F. Molinari, A. Bernardi, A. Comotti, J. M. Goodman, I. Paterson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5173–5177; b) C. Gennari, D. Moresca, S. Vieth, A. Vulpetti, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1717–1719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1618–1621; c) C. Gennari, A. Vulpetti, D. Moresca, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4857–4860; d) A. Bernardi, C. Gennari, J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2613–2636; e) C. Gennari, G. Pain, D. Moresca *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6248–6249.
- [7] Zu verwandten Reaktionen (einschließlich Silylketenacetal-Additionen an chirale Imine), die durch eine chirale borhaltige Lewis-Säure vermittelt werden, siehe: a) K. Hattori, M. Miyata, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1151–1152; b) K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2785–2792.
- [8] Hergestellt aus Methylglycolat in zwei Schritten: a) *t*BuSH, AlMe₃, Hexan, CH₂Cl₂, 0 °C, 53%; b) PhCOCl, Et₃N, 4-(Dimethylamino)pyridin, CH₂Cl₂, 0 °C, 89%.
- [9] D. J. Hart, K. Kanai, D. G. Thomas, T. K. Yang, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 289–294.
- [10] a) M. E. Bunnage, S. G. Davies, C. J. Goodwin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1375–1376; b) *ibid.* **1994**, 2385–2391; c) J.-N. Denis, A. E. Greene, A. A. Serra, M.-J. Luche, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 46–50.
- [11] In den nächsten Syntheseschritt wurde die *syn:anti*-Mischung eingesetzt. Die *syn*- und *anti*-Verbindungen wurden nur für analytische Zwecke getrennt und isoliert.
- [12] Verbindung 7 wurde zu (–)-Methyl-(2*R*,3*S*)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat über folgende Schritte umgesetzt. a) 30% H₂O₂ (4 Äquiv.), LiOH aq. (8 Äquiv.), THF, 0 °C, 15 h; Na₂SO₃; b) CH₂N₂, Et₂O, MeOH. Drehwerte: a) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggan, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2326; b) J.-N. Denis, A. Correa, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1957–1959; c) Lit. [10b, c].
- [13] Das Ergebnis der Bestimmung der absoluten Konfiguration mit der Methode nach Mosher (a) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096; b) S. Izumi, H. Moriyoshi, T. Hirata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2600–2602) stimmte mit dem der chemischen Korrelation überein.
- [14] Hergestellt aus Methylglycolat in zwei Schritten: a) TBDMS-Cl, Imidazol, DMF, 0 °C → Raumtemperatur, 100%; b) PhSH, AlMe₃, Hexan, CH₂Cl₂, 0 °C → Raumtemperatur, 79%.
- [15] D.-M. Gou, Y.-C. Liu, C.-S. Chen, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1287–1289.
- [16] Verbindung 11 wurde zu (+)-Methyl-(2*S*,3*S*)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat über folgende Schritte umgesetzt: a) 30% H₂O₂ (4 Äquiv.), LiOH aq. (2 Äquiv.), THF, 0 °C, 15 h; Na₂SO₃; b) CH₂N₂, Et₂O, MeOH. Drehwerte: a) F. A. Davis, R. T. Reddy, R. E. Reddy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6387–6389; b) Lit. [10b].
- [17] F. Guérinne-Voegelein, V. Sénih, B. David, D. Guénard, P. Potier, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4451–4460.
- [18] T. C. Bruice, S. J. Benkovic, *Bioorganic Mechanisms*, Vol. 1, Benjamin, New York, 1966, Kapitel 3.
- [19] Ab-initio-MO-Rechnungen (3-21G-Basisatz) zur Addition des vom Acetaldehyd abgeleiteten BH₂-Enolborinats an Formaldehydimin haben ergeben, daß ein Sessel- und ein Boot-förmiger cyclischer Übergangszustand miteinander konkurrieren: A. Bernardi, C. Gennari, L. Raimondi, M. Villa, unveröffentlichte Ergebnisse.

tät dieser Organometallreagentien kann durch Alkylgruppen erhöht werden, die keine Wasserstoffatome in β -Position zum Metall aufweisen oder sterisch anspruchsvoll sind^[3]. Kürzlich haben wir festgestellt, daß auch die Organometallverbindungen, die zur Herstellung der Übergangsmetallalkylspezies benötigt wird, für deren Stabilität entscheidend ist: Die Umsetzung von Co^{II}Br₂ mit hochreaktiven Organolithium- oder Grignard-Reagentien führt schon bei sehr tiefer Temperatur zu Zersetzungsprodukten^[2, 4, 5], wohingegen die gleiche Reaktion mit Organozinkhalogeniden (RZnX) oder Diorganozinkverbindungen (R₂Zn) in Tetrahydrofuran(THF)/1-Methyl-2-pyrrolidon(NMP)-Gemischen tiefblaue Lösungen von RCoBr·RZnX liefert, die noch bei 0 °C stabil sind^[6]. Durch Einleiten von CO in diese Lösungen (0–25 °C, 3 h) werden symmetrische Ketone wie **1** in sehr guten Ausbeuten erhalten [Gl. (a)]^[7]. Hier berich-



ten wir über einige neue Co^{II}- und Fe^{III}-katalysierte Reaktionen von Organozinkreagentien: Da die direkte Acylierung von Diorganozinkverbindungen nur mäßige Ausbeuten liefert, wurden Palladium- und Kupfer-katalysierte Varianten dieser Reaktion entwickelt^[8]. Die Nachteile dieser Methoden bestehen in der geringen allgemeinen Anwendbarkeit der Palladiumkatalyse bzw. im stöchiometrischen Gebrauch von Kupfersalzen (CuCN·2LiCl)^[9–11].

Nach unseren Ergebnissen ist Co^{II}Br₂ ein sehr effizienter Katalysator in der Acylierung von Diorganozinkverbindungen in einem Lösungsmittelgemisch aus THF und NMP. Die Reaktion unterschiedlichster funktionalisierter Diorganozinkverbindungen mit Säurechloriden in Gegenwart von CoBr₂ (10 Mol-%) in THF/NMP (1/1) bei –10 °C liefert hochfunktionalisierte Ketone **2–7** in 78–84 % Ausbeute [Gl. (b), Schema 1]. Die Reaktions-



Schema 1. Produkte aus Cobalt(II)- (sowie Eisen(III)-) katalysierten Acylierungen.

Neue Cobalt- und Eisen-katalysierte Reaktionen mit Organozinkverbindungen**

C. Kishan Reddy und Paul Knochel*

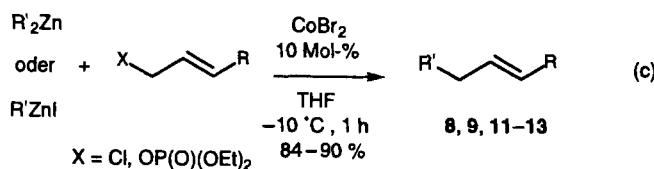
σ -Alkylübergangsmetallkomplexe sind wichtige Zwischenstufen in vielen Übergangsmetallvermittelten organischen Reaktionen^[1]. Die meisten dieser Intermediate sind äußerst instabil und zersetzen sich schon bei tiefer Temperatur^[1, 2]. Die Stabi-

[*] Prof. Dr. P. Knochel, Dr. C. K. Reddy
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
Telefax: Int. + 6421/282189
E-mail: Knochel@ps1515.uni-marburg.de

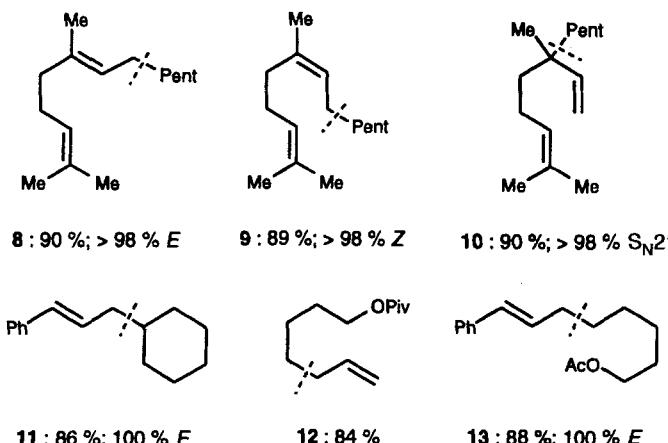
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (SFB 260). C. K. R. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium. Des weiteren danken wir der BASF AG, der Witco AG, der Bayer AG, der Schering AG, den Firmen Callyery und Sipsy sowie der Chempool GmbH für großzügige Chemikalienspenden.

nen verlaufen in weniger als 0.5 h erfolgreich mit aliphatischen sowie aromatischen Säurechloriden, mit Oxalylchlorid und sogar mit Trifluoressigsäureanhydrid.

Interessanterweise kann auch eine Katalyse mit FeCl_3 (10 Mol-%) durchgeführt werden (-10°C , 1 h), die im Vergleich zur Co^{II} -Katalyse mit etwas niedrigeren Ausbeuten (Ausbeuten in Klammern in Schema 1) und längeren Reaktionszeiten verläuft. Dabei zeigte sich, daß Allylierungen von Organozinkverbindungen ($\text{R}'_2\text{Zn}$, $\text{R}'\text{ZnX}$) sehr effizient von CoBr_2 in THF katalysiert werden, wobei die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitutionsprodukte^[12] mit einer Selektivität >98% erhalten werden [Gl. (c)].



[Gl. (c)]. Mit Dipentylzink (Pent₂Zn) entsteht so aus Geranylchlorid das (*E*)-Dien **8** (>98% *E*, 90% Ausbeute) und aus Nerylchlorid das (*Z*)-Isomer **9** (98% *Z*, 89% Ausbeute). Bemerkenswerterweise reagiert Geranylchlorid mit Pent₂Zn in Gegenwart des löslichen Kupfersalzes CuCN·2LiCl (10 Mol-%, 0 °C, 1 h) selektiv zum $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitutionsprodukt **10** (90% Ausbeute, >98% $\text{S}_{\text{N}}2'$; Schema 2).



Schema 2. Produkte aus Cobalt(II)- sowie Kupfer(I)-katalysierten Allylierungen.

Alkylzinkhalogenide^[9, 13] geben die Allylierungsprodukte in ähnlichen Ausbeuten wie Dialkylzinkverbindungen, wobei allerdings längere Reaktionszeiten (ca. 5 h bei -10°C) benötigt werden. Im Unterschied zur Co^{II} -katalysierten Acylierung werden beide funktionalisierten R'-Gruppen der Dialkylzinkverbindungen $\text{R}'_2\text{Zn}$ bei der Allylierung übertragen (**11–13** in Schema 2). Des weiteren reagieren außer Allylchloriden auch Allylphosphate mit der gleichen, hohen Stereoselektivität. So führte die Reaktion von Pent₂Zn mit Diethylcinnamylphosphat (THF, -10°C , 0.5 h) zum $\text{S}_{\text{N}}2$ -Produkt (*E*)-1-Phenylocten (88% Ausbeute, 100% *E*, 100% $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution). Organozinkreagentien gehen auch Kupplungen mit Benzylbromiden ein. Beispielsweise reagiert Benzylbromid mit 4-Acetoxybutylzinkiodid in Gegenwart von CoBr_2 (10 Mol-%) in THF/NMP (1/1) bei -10°C (5 h) zu 5-Phenylpentylacetat in 60% Ausbeute.

Wir haben also eine neue effiziente Cobalt(II)- und Eisen(III)-katalysierte Acylierung zur allgemeinen Synthese von polyfunktionellen Ketonen beschrieben. Bemerkenswerterweise liefert die Co^{II} -katalysierte Allylierung ausschließlich $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitutionsprodukte unter vollständiger Retention der Doppelbindungsgeometrie.

Experimentelles

Bis(4-pivaloxybutyl)zink: Ein Gemisch aus 4-Iodbutylpivalat (8.52 g, 30 mL), Cul (60 mg, 0.3 Mol-%) und Et₂Zn (4.5 mL, 40 mmol, 1.3 Äquiv.) wurde 1.5 h bei 55 °C gerührt. Flüchtige Reaktionsprodukte wurden im Vakuum entfernt (55 °C, 0.1 torr, 2 h), und nach Zugabe von Decan (10 mL) wurde Et₂Zn im Hochvakuum entfernt (1 h). Dieser Schritt wurde zweimal durchgeführt. Das so hergestellte Zinkreagens wurde in Ether (10 mL) gelöst und konnte direkt verwendet werden.

5-Oxododecylpivalat 4: Zu einem auf -10°C gekühlten Gemisch aus CoBr_2 (218 mg, 1 mmol), NMP (4 mL) und Ether (2 mL) wurden nacheinander *n*-Octanoylchlorid (1.62 g, 10 mmol) und Bis(4-pivaloxybutyl)zink (4 mL der oben hergestellten Lösung, 10 mmol) gegeben. Die entstandene tiefblaue Lösung wurde 0.5 h bei -10°C gerührt und dann aufgearbeitet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Petrolether/Ether 95/5) gereinigt, wobei **4** als farbloses Öl erhalten wurde (2.2 g, 78% Ausbeute).

6-Heptenylpivalat 10: Ein Gemisch aus CoBr_2 (218 mg, 1 mmol) und THF (5 mL) wurde auf -10°C gekühlt und nacheinander mit Allylbromid (2.42 g, 20 mmol) sowie Bis(4-pivaloxybutyl)zink (4 mL, 10 mmol) versetzt. Die so erhaltene Lösung wurde 5 h bei dieser Temperatur gerührt und dann aufgearbeitet, wobei der Ester **9** nach Flash-Chromatographie erhalten wurde (3.32 g, 16.8 mmol, 84% Ausbeute).

Eingegangen am 13. Februar 1996 [Z8817]

Stichworte: Acylierungen · Allylierungen · Cobaltverbindungen · Katalyse · Zinkverbindungen

- [1] a) L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim, 1995; b) A. J. Pearson, *Metallo-organic Chemistry*, Wiley, New York, 1985; c) A. Yamamoto, *Organotransition Metal Chemistry*, Wiley, New York, 1986.
- [2] B. J. Wakefield, *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon, 1976, S. 290.
- [3] a) R. R. Schrock, G. W. Parshall, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 243–268; einige Alkylchrom(IV)-Verbindungen sind recht stabil, weisen aber gegenüber den meisten organischen Elektrophilen nur eine geringe Reaktivität auf; b) T. Kauffmann, A. Hamsen, C. Beirich, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 145–146; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 144–145; c) T. Kauffmann, R. Abeln, D. Wingbermühle, *ibid.* **1984**, *96*, 724–725 bzw. **1984**, *23*, 724–725.
- [4] Ein aktueller Übersichtsartikel über Organocobaltate als Reagentien in der organischen Synthese: T. Kauffmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 401–418; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 386–403.
- [5] a) K. Jacob, E. Pietzner, S. Vastag, K.-H. Thiele, *Z. Anorg. Chem.* **1977**, *432*, 187–192; b) W. B. Smith, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 509–512; c) *ibid.* **1961**, *26*, 4206–4209.
- [6] Die Formel $\text{RCOBr}\cdot\text{RZnX}$ deutet lediglich die verwendete Stöchiometrie an. Eine Strukturaufklärung wird zur Zeit in unseren Laboratorien durchgeführt. Äquimolare Lösungen von Dipentylzink und CoBr_2 oder FeCl_3 in Diethylether/NMP (1/1) zersetzen sich langsam bei -10°C mit Halbwertszeiten von 40 min bzw. 2.5 h.
- [7] A. Devasagayaraj, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8411–8114.
- [8] a) E. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F.-T. Luo, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181–5184; b) R. A. Grey, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2288–2289; c) R. F. W. Jackson, N. Wishart, A. Wood, K. James, M. J. Wythes, *ibid.* **1992**, *57*, 3397–3404; d) J. L. Fraser, R. F. W. Jackson, B. Porter, *Synlett* **1995**, 819–820.
- [9] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2392–2394.
- [10] P. Knochel, R. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–3404.
- [11] Mangan(II)-vermittelte Acylierungen mit einem Organolithium- und einem Magnesiumreagens verlaufen mit hoher Effizienz: a) G. Cahiez, B. Laboue, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4439–4442; b) G. Cahiez, P.-Y. Chavant, E. Métais, *ibid.* **1992**, *33*, 5245–5248; c) G. Cahiez, S. Marquis, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 53–60.
- [12] Nickel-katalysierte Allylierungen von Organozinkverbindungen liefern ebenfalls $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitutionsprodukte: a) Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2318–2325; b) K. Sekiya, E. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5155–5156.
- [13] a) E. Nakamura, K. Sekiya, M. Arai, S. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3091–3093; b) M. Arai, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5489–5491; c) M. Arai, T. Kawasaji, E. Nakamura, *ibid.* **1993**, *58*, 5121–5129.