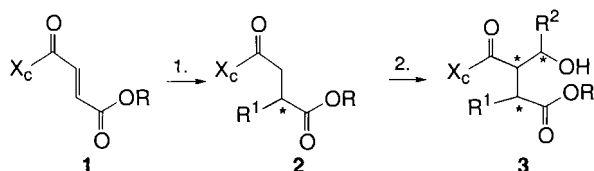


- [15] R. J. Gillespie, J. Liang, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6053–6057.
 [16] H. J. J. Cook, K. Seppelt, S. Strauss, unveröffentlichte Ergebnisse.
 [17] R. Walder, J. L. Franklin, *Int. J. Mass Ion Phys.* **1980**, *36*, 85–112.
 [18] G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3582–3584.
 [19] V. M. McRae, R. D. Peacock, D. R. Russell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 62–63.
 [20] H. Schumann, W. Genthe, E. Hahn, M.-B. Hossein, D. v. d. Kelm, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *299*, 67–84.
 [21] M. Sheldrick, Program for Crystal Structure Solution, Universität Göttingen, **1986**.
 [22] M. Sheldrick, Program for Crystal Structure Refinement, Universität Göttingen, **1993**.
 [23] Weitere Einzelheiten der Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-59383 angefordert werden.
 [24] N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1983**, *39*, 158–166.

Regio- und stereokontrollierte konjugierte Radikaladdition an ein asymmetrisches Fumarsäure-Derivat – effiziente Synthese von (–)-Nephrosteran- und (–)-Roccellarinsäure **

Mukund P. Sibi* und Jianguo Ji

Die leicht zugänglichen, aus vier C-Atomen aufgebauten Dicarbonsäuren Bernsteinsäure, Fumarsäure und Maleinsäure sind wichtige Bausteine in der Organischen Chemie. Bernsteinsäure-Derivate mit unterschiedlichen Substituenten am Kohlenstoffrückgrat sind wegen ihrer möglichen Verwendung als Komponenten bei der Entwicklung von Metalloproteinase-Inhibitoren interessant.^[1] Wir haben kürzlich über hochselektive, konjugierte Radikalreaktionen berichtet^[2] und vermutet, daß durch regio- und stereochemisch kontrollierte Radikaladditionen an geschützte Fumarsäure-Derivate^[3] funktionalisierte Bernsteinsäure-Derivate synthetisiert werden können (Schema 1). Im ersten Reaktionsschritt wird dabei das neue Chiralitäts-

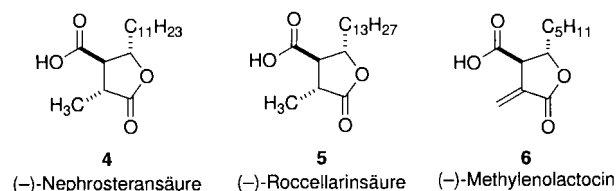


Schema 1. X_c = chirales Auxiliar.

tätszentrum über eine regio- und stereoselektive Radikaladdition an die Fumarsäure **1** aufgebaut (X_c = chirales Auxiliar). Im zweiten Schritt steuert das chirale Auxiliar die regio- und stereoselektive Einführung des zweiten Substituenten über eine Aldolreaktion. So können durch ein einzelnes Chiralitätszentrum im Auxiliar mehrere Chiralitätszentren jeweils regio- und stereokontrolliert sequentiell aufgebaut werden.

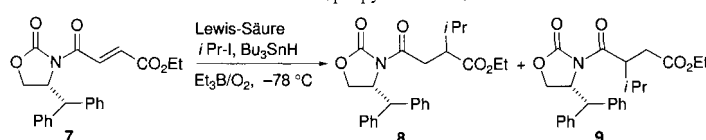
Wegen ihrer breiten biologischen Wirksamkeit^[4] haben trisubstituierte Butyrolacton-Naturstoffe vor kurzem große Aufmerksamkeit geweckt. Die unterschiedlich funktionalisierten

Bernsteinsäure-Derivate Nephrosteransäure **4**, Roccellarinsäure **5** und Methylolactocin **6** sind drei Beispiele für derartige Butyrolactone. Hier beschreiben wir die in Schema 1 dargestellte, selektive Funktionalisierung und ihre Anwendung in einer hoch effizienten Synthese von **4** und **5**.



Um optimale Reaktionsbedingungen zu finden, wurde zunächst die Lewis-Säure-vermittelte Addition^[5] des Isopropylradikals an das asymmetrische Fumarsäure-Derivat **7**^[6] untersucht (Tabelle 1). Als geeignetes Auxiliar bot sich das von

Tabelle 1. Lewis-Säure-vermittelte Isopropylradikal-Addition an **7**.



Nr.	Lewis-Säure (Äquiv.) [a]	Lösungsmittel	Ausb. [%] [b]	ds (8) [c]	8:9 [c]
1	–	CH ₂ Cl ₂	92	1.6:1.0	11:1
2	BF ₃ ·Et ₂ O (1)	CH ₂ Cl ₂	86	1.2:1.0	9:1
3	Mg(OTf) ₂ (1)	CH ₂ Cl ₂	87	1.0:1.0	7:1
4	Zn(OTf) ₂ (1)	CH ₂ Cl ₂	88	1.6:1.0	33:1
5	Sc(OTf) ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂ /THF, 4/1	95	2.1:1.0	6:1
6	Y(OTf) ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂ /THF, 4/1	90	21:1	>100:1
7	Sm(OTf) ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂ /THF, 4/1	95	29:1	>100:1
8	Sm(OTf) ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂ /THF, 4/1	95	5.0:1.0	24:1
9	Ho(OTf) ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂ /THF, 4/1	88	13:1	>100:1
10	Tm(OTf) ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂ /THF, 4/1	92	47:1	>100:1
11	Yb(OTf) ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂ /THF, 4/1	91	10:1	80:1
12	Lu(OTf) ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂ /THF, 4/1	95	31:1	87:1
13	Er(OTf) ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂ /THF, 4/1	90	33:1	>100:1
14	Er(OTf) ₃ (3)	CH ₂ Cl ₂ /THF, 4/1	91	71:1	>100:1
15	Er(OTf) ₃ (0.2)	CH ₂ Cl ₂ /THF, 4/1	88	3.0:1	11:1
16	Er(OTf) ₃ (1)	THF	93	53:1	>100:1
17	Er(OTf) ₃ (1)	Et ₂ O	90	34:1	>100:1

[a] Reaktionsbedingungen siehe Experimentelles. [b] Bezogen auf isoliertes Produkt. [c] ¹H-400-MHz-NMR-Spektrum des ungereinigten Reaktionsgemisches.

Diphenylalanin abgeleitete Oxazolidinon^[7] an, das in unseren früheren Arbeiten die besten Eigenschaften aufwies. Die konjugierte Addition verläuft mit ausgezeichneten chemischen Ausbeuten. Mit Lanthanid- und Yttrium-Lewis-Säuren werden hohe Regio- und Diastereoselektivitäten erhalten (Nr. 6, 7, 9, 10, 12 und 13), ohne eine Lewis-Säure verläuft die Reaktion im wesentlichen unselektiv (Nr. 1).^[8] Von den untersuchten Lewis-Säuren^[9] gaben Yttrium-, Samarium-, Thulium-, Lutetium- und Erbiumtriflat die besten Selektivitäten (Nr. 6, 7, 10, 12 und 13). Die bei diesen Radikalreaktionen auftretenden hohen Regio- und Stereoselektivitäten sind bemerkenswert, da die Addition von Kupferreagentien an **7** zu Olefinreduktionsprodukten oder zur Abspaltung des Auxiliars führte.^[10] Für eine hohe Selektivität waren stöchiometrische Mengen an Lewis-Säure erforderlich (Nr. 13 und 15). Während ein Überschuß an Erbiumtriflat eine geringe Verbesserung der Diastereoselektivität bewirkte (Nr. 13, 14), führte ein Überschuß an Samariumtriflat zu einer

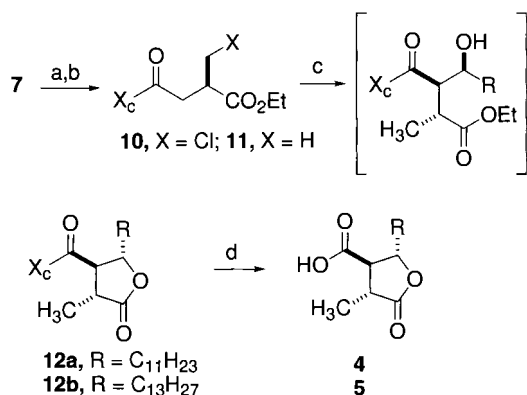
[*] Prof. M. P. Sibi, Dr. J. Ji
 Department of Chemistry, North Dakota State University
 Fargo, ND 58105-5516 (USA)
 Telefax: Int. + 701/231-8831
 E-mail: Sibi@plains.nodak.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM-54656) gefördert.

starken Verringerung der Regio- und der Stereoselektivität (Nr. 7 mit 8).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß eine chelatisierende Lewis-Säure erforderlich ist, um hohe Selektivitäten zu erzielen (Nr. 10, 13 sowie 2). Die Lewis-Säure koordiniert selektiv an die Imidgruppe und aktiviert so das Substrat für eine konjugierte Addition in der β -Position zur Imid-Carbonylgruppe, was zu einer hohen Regioselektivität führt. Außerdem wird das Substrat durch die Chelatbildung mit der Lewis-Säure als *s-cis*-Rotamer fixiert und das Radikal von der dem sperrigen Diphenylmethyl-Substituenten entgegengesetzten Seite addiert, wodurch eine hohe Diastereoselektivität erzielt wird. Wir konnten bereits nachweisen, daß die Radikaladdition an Crotonsäure- und Zimtsäure-Derivate auch mit substöchiometrischen Mengen an Lewis-Säure bei nur geringen Einbußen hinsichtlich Ausbeute und Selektivität gelingt.^[2a] Im Falle des reaktiveren Fumarsäure-Derivats **7** konkurriert allerdings vermutlich die Radikaladdition an nichtkomplexiertes Substrat (Nr. 1) mit dem Lewis-Säure-Substrat-Komplex (Nr. 15), was zu geringeren Selektivitäten führt. Die Abhängigkeit der Regio- und Diastereoselektivität von der Art der chelatisierenden Lewis-Säure ist noch ungeklärt.

Nachdem wir gezeigt hatten, daß eine regio- und stereokontrollierte Radikaladdition an **7** möglich ist, haben wir uns der Synthese von Nephrosteran- und Roccellarinsäure zugewandt. Dieses Vorhaben erforderte die Addition des Methylradikals an **7** und eine anschließende *syn*-selektive Aldolreaktion an der Methylengruppe in α -Position zur Carbonylgruppe des chiralen Hilfsstoffs. Bei der Addition des aus Methyljodid und Tributylzinnhydrid hergestellten Methylradikals an **7** wurde überwiegend die Ausgangsverbindung erhalten.^[11] Der erfolgreiche Einbau der Methylgruppe gelang über einen zweistufigen Reaktionsweg (Schema 2). Die Addition des Chlormethylradikals an



Schema 2. a) Sm(OTf)₃, ClCH₂I, Bu₃SnH, Et₃B/O₂, CH₂Cl₂/THF, 1 h, -78 °C, 91 % (>100:1); b) Bu₃SnH, AIBN, Toluol, Rückfluß, 12 h, 76%; c) Bu₃BOTf, CH₂Cl₂, Et₃N, -78 → 0 °C, RCHO, 12 h, **12a**: 84%, **12b**: 65%; d) LiOH, H₂O₂, THF/H₂O, Raumtemperatur, **4**: 92%, **5**: 94%. X_c = chirales Auxiliär, AIBN = α,α' -Azobisisobutyronitril, Tf = Trifluormethansulfonyl.

7 (ClCH₂I/Bu₃SnH) in Gegenwart von Samariumtriflat führte zu **10** in 91 % Ausbeute als einzigem Regio- und Diastereomer. Überraschenderweise wurde mit Erbiumtriflat das Produkt mit geringerer Diastereoselektivität erhalten (10:1). Die reduktive Entfernung des Chlorsubstituenten in **10** mit frisch destilliertem Bu₃SnH lieferte **11**.^[12] Wir konnten kürzlich zeigen, daß unterschiedlich geschützte Bernsteinsäure-Derivate in Aldolreaktionen mit hoher Regio- und Stereoselektivität reagieren.^[13] Die Umsetzung von **11** mit Dibutylbortriflat und Triethylamin^[14] und anschließendes Abfangen des Borenolats mit Laurylalde-

hyd und Myristylaldehyd führten zu den Lactonen **12a** bzw. **12b**. Aus den NMR-Spektren der Rohprodukte wurden für beide Aldolreaktionen *syn*-Selektivitäten von 98 % bestimmt. Die selektive Abspaltung des chiralen Auxiliars lieferte Nephrosteransäure **4** in 92 bzw. Roccellarinsäure **5** in 94 % Ausbeute.^[15] Die Gesamtausbeute über vier Syntheseschritte ausgehend von **7** betrug für Nephrosteransäure^[16] 53 und für Roccellarinsäure^[17] 42 %.

Wir haben eine hoch regio- und stereoselektive Methode für die Addition von Radikalen an asymmetrische Fumarsäure-Derivate beschrieben und ihre Anwendung in einer effizienten Totalsynthese der Butyrolacton-Naturstoffe Nephrosteransäure und Roccellarinsäure demonstriert. Die vorliegende Methode löst einige der Probleme, die bei unserem alternativen Syntheseweg zu diesen Naturstoffen auftraten.^[18] Die Ausweitung dieser Methode auf enantioselektive Radikaladdition, die Synthese komplexerer Naturstoffe und die Entwicklung von Tandem-Additionsverfahren werden zur Zeit in unserem Labor bearbeitet.

Experimentelles

In einem typischen Experiment wurde eine Lösung von **7** (37.9 mg, 0.1 mmol) und Sm(OTf)₃ (59.7 mg, 0.7 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) und THF (0.5 mL) in einem wasserfreien Kolben unter Stickstoff bei -78 °C mit iPrI (85 mg, 0.5 mmol), Bu₃SnH (58 μ L, 0.2 mmol) und anschließend Et₃B (1 M in Hexan; 0.2 mL, 0.2 mmol) versetzt. Danach wurde mit einer Spritze 10 min gasförmiger Sauerstoff (5 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -78 °C gerührt und anschließend mit Et₂O (15 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit 10proz. HCl (2 \times 2 mL) sowie gesättigter NaCl-Lösung (3 \times 2 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Chromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat, 4/1) lieferte das reine Produkt **8** (40 mg, 95%). Schmp. 134–135 °C; R_f = 0.55 (Hexan/Ethylacetat, 70/30); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.20 (m, 6H), 7.12–7.06 (m, 4H), 5.27 (ddd, J = 8.0, 5.6, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.18–4.08 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 18.5, 11.6 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 18.3, 3.0 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 11.6, 5.4, 3.2 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 5.4 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 174.8, 172.7, 153.1, 140.2, 138.2, 129.8, 128.8, 128.7, 128.3, 127.7, 127.0, 64.1, 60.7, 56.7, 49.8, 44.7, 31.0, 29.6, 20.9, 17.8, 14.4; $[\alpha]_D^{25}$ = -106.58 (c = 0.380 in CH₂Cl₂); Elementaranalyse: ber. für C₂₅H₂₉NO₅: C 70.90, H 6.90, N 3.31; gef.: C 71.10, H 6.59, N 3.51.

Eingegangen am 26. August 1996 [Z 9495]

Stichworte: C–C-Verknüpfungen • Lactone • Lewis-Säuren • Radikale

- [1] C. P. Decicco, D. J. Nelson, R. L. Corbett, J. C. Dreabitt, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4782, zit. Lit.
- [2] a) M. P. Sibi, C. P. Jasperse, J. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10779; b) M. P. Sibi, J. Ji, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 198; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 190; c) acyclische Diastereoselektion bei Radikalreaktionen: D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1995**; B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis. Formation of Carbon–Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**; N. A. Porter, B. Giese, D. P. Curran, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 296; W. Smadja, *Synlett* **1994**, 1; B. Giese, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 969.
- [3] Radikaladdition an Fumarsäure-Derivate unter Verwendung von Iminen, die sich von Kemps Trisäure ableiten: a) J. G. Stack, D. P. Curran, J. Rebek, Jr., P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5918; b) J. G. Stack, D. P. Curran, S. V. Geib, J. Rebek, Jr., P. Ballester, *ibid.* **1992**, 114, 7007. Zur Selektivität bei der Radikaladdition an Fumarsäure-Derivate und verwandte Verbindungen: N. A. Porter, J. D. Bruhnke, W.-X. Wu, I. J. Rosenstein, R. A. Breyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7664; B. Giese, M. Zehnder, M. Roth, H.-G. Zeitz, *ibid.* **1990**, 112, 6741; N. A. Porter, D. M. Scott, B. Lacher, B. Giese, H.-G. Zeitz, H. J. Lindner, *ibid.* **1989**, 111, 8311; D. M. Scott, A. T. McPhail, N. A. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 707; M. Bulliard, H.-G. Zeitz, B. Giese, *Synlett*, **1991**, 423.
- [4] a) B. K. Park, M. Nakagawa, A. Hirota, M. Nakayama, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 751; b) M. M. Murta, M. B. M. de Azevedo, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7537, zit. Lit.
- [5] Ausgewählte, neuere Beispiele für die Verwendung von Lewis-Säuren in Radikalreaktionen: a) P. Renaud, M. Gerster, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6607; b) D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259; c) H. Urabe, K. Yamashita, K. Suzuki, K. Kobayashi, F. Sato, *ibid.* **1995**, 60, 3576; d) M. Murakata, H. Tsutsui, O. Hoshino, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 481; e) J. H. Wu, R. Radinov, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11029;

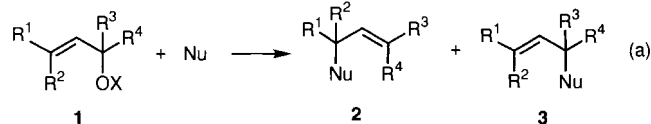
- f) T. Toru, Y. Watanabe, M. Tsusaka, Y. Ueno, *ibid.* **1993**, *115*, 10464; g) Y. Guindon, B. Guerrin, C. Chabot, N. Mackintosh, W. W. Ogilvie, *Synlett* **1995**, 449; h) M. B. Andrus, A. B. Argade, X. Chen, M. G. Pamment, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2945; i) K. S. Feldman, A. L. Romaneli, R. E. Ruckle, Jr., G. Jean, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 100.
- [6] Das Substrat **7** wurde in 87% Ausbeute durch Acylierung des chiralen Auxiliars mit dem Säurechlorid der käuflich erhältlichen Monoethylfumarsäure hergestellt.
- [7] Synthese des vom Diphenylalanin abgeleiteten Oxazolidinon: M. P. Sibi, P. K. Deshpande, A. J. La Loggia, J. W. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8961.
- [8] Die Regioselektivität bei den Radikaladditionen wurde durch NMR-Analyse des Reaktionsgemisches bestimmt. Vergleichsproben der regio- und diastereomeren (1:1) Monoethylbernsteinsäuren wurden über einen unabhängigen Weg hergestellt [3b], und das chirale Auxiliar wurde durch Standardmethoden eingeführt. Die 400-MHz-NMR-Spektren der vier regio- diastereomeren Produkte zeigen für die Methylenprotonen gut voneinander getrennte Signale, so daß eine zweifelsfreie Bestimmung der Produktverhältnisse möglich ist.
- [9] Andere Lanthanid-Lewis-Säuren wie $\text{La}(\text{OTf})_3$, $\text{Gd}(\text{OTf})_3$, $\text{Pr}(\text{OTf})_3$, $\text{Tb}(\text{OTf})_3$ und $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ wurden ebenfalls getestet, gaben allerdings niedrigere Selektivitäten.
- [10] Mehrere Reaktionsbedingungen wurden untersucht: $i\text{PrMgBr}$, $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$, -78°C ; MeMgBr , $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$; MeMgBr , CuCN ; MeLi , CuCN .
- [11] Es wurden auch geringe Mengen an Ethylradikal-Additions-Produkten (aus Triethylboran) erhalten.
- [12] Mit älterem Tributylzinhydrid tritt ein gewisses Maß an Epimerisierung auf.
- [13] M. P. Sibi, P. K. Deshpande, A. J. La Loggia, *Synlett* **1996**, 343.
- [14] a) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synthesis* **1989**, *68*, 83; b) D. L. Boger, S. L. Colletti, T. Honda, R. F. Menezes, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5607.
- [15] Das chirale Auxiliar wurde in 99% Ausbeute zurückgewonnen.
- [16] Die analytischen Daten von **4** stimmen mit den Literaturdaten überein: Schmp. $105-107^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{26} = -28.14$ ($c = 1.020$, in CHCl_3) [(+)-**4**: Schmp. $96-98^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{26} = 27.2$ ($c = 1.45$ in CHCl_3); H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5628; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4123].
- [17] Die analytischen Daten von **5** stimmen mit den Literaturdaten überein: Schmp. $110-111^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{26} = -26.29$ ($c = 1.240$ in CHCl_3) [Schmp. 108°C ; $[\alpha]_D^{26} = -26$ ($c = 1.93$ in CHCl_3); J. Mulzer, N. Salimi, H. Hartl, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 457; H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5628].
- [18] Die Einführung der C-3-Methylgruppe durch Enolat-Alkylierung des Butyrolactons verläuft mit geringen Ausbeuten und ist nur mit der Carbonsäuregruppe als C-4-Substituent möglich; M. P. Sibi, J. Ji, unveröffentlichte Ergebnisse.

Hochselektive, Iridiumkomplex-katalysierte allylische Alkylierung mit Kohlenstoff-nucleophilen am höher substituierten Allylende: eine effektive Methode zum Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren**

Ryo Takeuchi* und Mikihiro Kashio

Iridiumkomplexe sind als Modelle für Zwischenstufen von katalytischen Reaktionen untersucht worden. Als Beispiel sei die bekannte oxidative Additionsreaktion des Komplexes $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ genannt.^[1] Seit Crabtree über einen kationischen Iridiumkomplex als hochwirksamen Katalysator für die Hydrierung von Alkenen berichtet hat,^[2] sind Iridiumkomplexe als effektive Hydrierungskatalysatoren eingehend untersucht worden. Kürzlich wurde über eine Iridiumkomplex-katalysierte asymmetrische Hydrierung berichtet.^[3] Die Entwicklung von C-C-Verknüpfungen mit Iridiumkomplexen als Katalysatoren

dagegen liegt weit hinter der durch sie katalysierten Hydrierung zurück.^[4] Synthetisch verwertbare stereo- und regiokontrollierte C-C-Verknüpfungen sind noch unerforscht. Wir berichten nun über eine hochselektive, Iridiumkomplex-katalysierte allylische Alkylierung mit Kohlenstoffnucleophilen [Gl. (a)].



a: $\text{R}^1 = n\text{Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; **b:** $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$

c: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; **d:** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$

e: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$; **f:** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = n\text{Bu}$

g: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$

Die Übergangsmetallkomplex-katalysierte allylische Alkylierung mit Kohlenstoffnucleophilen ist eine sehr wichtige Methode zum Aufbau von komplexen organischen Molekülen. Palladium-,^[5] Nickel-,^[6] Molybdän-,^[7] Eisen-,^[8] Wolfram- und Rutheniumkomplexe^[10] dienen dabei als Katalysatoren. Die oxidative Addition des allylischen Substrats an den niedervalenten Übergangsmetallkomplex führt in diesen Fällen zu einem π -Allylkomplex, der dann vom Nucleophil angegriffen wird, wobei das Endprodukt entsteht. Bei dieser Reaktion ist die Steuerung der Regioselektivität sehr wichtig. Eines der am besten untersuchten Übergangsmetalle für die Katalyse der allylischen Alkylierung ist Palladium. Im allgemeinen lenken Palladiumkomplexe den Angriff an das weniger substituierte Allylende. Dagegen leiten Molybdän-, Wolfram- und Rutheniumkomplexe den Angriff eher zum höher substituierten Allylende. Den vollständig regioselektiven nucleophilen Angriff am höher substituierten Allylende zu erreichen ist eine Herausforderung für die Synthetiker.

Die Reaktion von (*E*)-2-Hexenylacetat (**1a**, $\text{X} = \text{Ac}$) mit dem Malonsäurediethylesteranion in Gegenwart von $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ führte zu einem Gemisch aus **2a** und **3a**. Das Produkt **2a** entstand durch Alkylierung am höher substituierten und das Produkt **3a** durch Alkylierung am weniger substituierten Allylende. Die Art des zusätzlich zugegebenen Phosphorliganden hat einen deutlichen Einfluß auf die Selektivität und Ausbeute der Reaktion. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. $\text{P}(\text{OPh})_3$ war der wirksamste Ligand: Die Reaktion war innerhalb von 3 Stunden bei Raumtemperatur vollständig und die Ausbeute ausgezeichnet; Verbindung **2a** wurde zudem mit 96% Selektivität erhalten (Nr. 1). Die Reaktion mit $\text{P}(\text{OEt})_3$ als Ligand führte zu ähnlich guter Ausbeute, aber die Selektivität war sehr gering

Tabelle 1. Einfluß des Phosphorliganden auf die Iridiumkomplex-katalysierte Alkylierung von **1a**, $\text{X} = \text{Ac}$, mit dem Malonsäurediethylesterdianion [a].

Nr.	Ligand	Bedingungen	Ausbeute [%] [b]	2a:3a [c]
1	$\text{P}(\text{OPh})_3$	Raumtemperatur, 3 h	89	96:4
2	$\text{P}(\text{OEt})_3$	THF, Rückfluß, 3 h	81	59:41
3	$\text{P}(\text{OiPr})_3$	THF, Rückfluß, 9 h	44	53:47
4	PPh_3	THF, Rückfluß, 16 h	6	24:76
5	$\text{P}n\text{Bu}_3$	THF, Rückfluß, 16 h	0	–

[a] Ein Gemisch aus **1a**, $\text{X} = \text{Ac}$ (2 mmol), $\text{NaH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ (4 mmol), $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0.04 mmol), dem jeweiligen Phosphorliganden (0.16 mmol) und THF (10 mL) wurde unter Argon gerührt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Gaschromatographisch bestimmt.

[*] Prof. Dr. R. Takeuchi, M. Kashio
Department of Environmental Science
Faculty of Science, Yokohama City University
Kanazawa-ku, Yokohama 236 (Japan)
Telefax: Int. + 45/7872218
E-mail: rtakeuch@yokohama-cu.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde von der Ciba-Geigy Foundation (Japan) for the Promotion of Science unterstützt.