

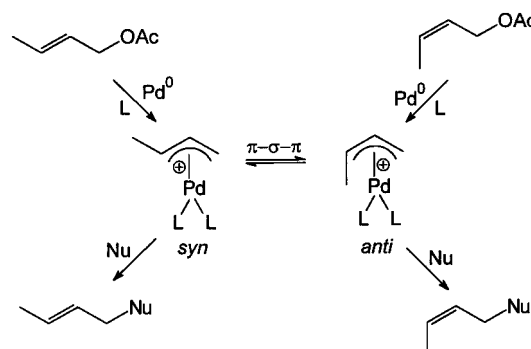
- 1975, 8, 179–184; b) K. Isobe, M. Takeda, H. Tanabe, I. Kawashiro, *J. Food Hyg. Soc. Jpn.* **1971**, 12, 156–159.
- [7] Kristallstrukturdaten von **1**·THF (Einkristalle durch Unterschichten der Reaktionslösung mit CCl_4): $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{Hg}_3\text{O}_5\text{S}_4$, $M_r = 1240.7$, triklin, Raumgruppe $\text{P}\bar{1}$ (Nr. 2); $a = 5.573(1)$, $b = 8.175(1)$, $c = 20.781(2)$ Å; $\alpha = 99.78(1)^\circ$, $\beta = 94.93(1)^\circ$, $\gamma = 94.70(1)^\circ$; $V = 925.1(2)$ Å³, $Z = 1$, $\rho_{\text{ber.}} = 2.227 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo}_{\text{K}\alpha}) = 126.8 \text{ cm}^{-1}$, Kristallgröße: $0.32 \times 0.28 \times 0.06 \text{ mm}$, $T = 213 \text{ K}$, $\lambda(\text{Mo}_{\text{K}\alpha}) = 0.71073$ Å, Flächenzähler-Diffraktometer STOE IPDS, 206 Belichtungen, $\Delta\phi = 1.5^\circ$, Messbereich $5.1 \leq 2\theta \leq 52.0^\circ$; 11 179 gemessene Reflexe, 3334 unabhängige, 2743 mit $I > 2\sigma(I)$; numerische Absorptionskorrektur, min./max. Transmission: 0.1065/0.5167, Verfeinerung gegen F^2 , 195 Parameter, $R1 = 0.036$ [$I > 2\sigma(I)$], $wR2 = 0.086$ (alle Messwerte), max./min. Restelektronendichte: $3.27/-1.21 \text{ e Å}^{-3}$; H-Atome auf idealisierten Positionen; THF-Molekül mit idealisierter Geometrie um ein Inversionszentrum fehlgeordnet. Verwendete Programme: SHELX-97-Programmpaket,^[13] DIAMOND,^[14] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-134036“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [8] Die Summe der van-der-Waals-Radien von Hg^{II} und S beträgt 3.53 Å: J. G. Wright, M. J. Natan, F. M. MacDonnell, D. M. Ralston, T. V. O'Halloran, *Prog. Inorg. Chem.* **1990**, 38, 323–412.
- [9] Es ist bekannt, dass Hg-C-Bindungen durch geeignete Donorliganden aktiviert werden, z.B. in Triphosphankomplexen: P. Barbaro, F. Cecconi, C. A. Ghilardi, S. Midollini, A. Orlandini, A. Vacca, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 6163–6170. Eine Donoraktivierung wird auch bei der Hg-C-Bindungsspaltung durch das bakterielle Enzym Organosilber-Lyase vermutet: M. J. Moore, M. D. Distefano, L. D. Zydowsky, R. T. Cummings, C. T. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 301–308.
- [10] H. A. Staab, H. Bauer, K. M. Schneider, *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry*, WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, S. 14–16, 129–140.
- [11] A. von Döllen, H. Strasdeit, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 61–66.
- [12] G. Zuppiroli, C. Perchard, M. H. Baron, C. de Loze, *J. Mol. Struct.* **1981**, 72, 131–141.
- [13] G. M. Sheldrick, SHELX-97, Universität Göttingen, **1997**.
- [14] DIAMOND—Visual Crystal Structure Information System, Version 2.1, CRYSTAL IMPACT, Bonn, **1999**.

Palladium-katalysierte Allylierungen ohne Isomerisierung – Wunsch oder Wirklichkeit?*

Uli Kazmaier* und Franz L. Zumpe

Die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung hat sich zu einer Standardreaktion in der organischen Synthese entwickelt.^[1] Die Reaktion verläuft über π -Allylpalladiumkomplexe, deren Konfiguration die der Produkte bestimmt.^[2] So führt die oxidative Addition von Palladium(0) an (*E*)-Allylacetate und -carbonate zu den *syn*-Allylkomplexen

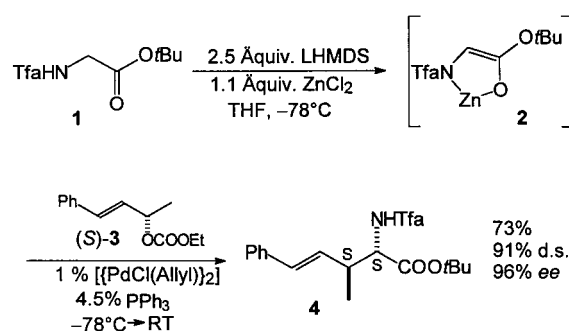
(Schema 1), die mit Nucleophilen (Nu) zu (*E*)-Substitutionsprodukten reagieren. Die analogen (*Z*)-Substrate ergeben die entsprechenden *anti*-Komplexe, die sich mit Nucleophilen zu (*Z*)-konfigurierten Produkten umsetzen sollten, wäre da nicht die π - σ - π -Isomerisierung.^[3] Diese bewirkt eine rasche Umwandlung der π -Allylkomplexe, wobei in der Regel das



Schema 1. Isomerisierung von π -Allylpalladiumkomplexen.

Gleichgewicht auf der Seite der *syn*-Komplexe liegt. Ausnahmen hiervon findet man lediglich, wenn sterische Wechselwirkungen entweder zwischen Substituenten im Allylsubstrat^[4] oder zwischen dem Allylfragment und Liganden am Palladium^[5] zu einer Destabilisierung des *syn*-Komplexes führen. Daraus resultiert eine Anreicherung des *anti*-Komplexes und folglich ein erhöhter Anteil an (*Z*)-Substitutionsprodukt. Die selektive Reaktion von (*Z*)-Allylsubstraten unter Erhaltung der Olefinegeometrie ist jedoch ein bisher ungelöstes Problem.^[6] Eine essenzielle Voraussetzung hierfür ist die Unterdrückung der π - σ - π -Isomerisierung, die uns mit sehr reaktiven Nucleophilen erstmals gelang.

Bei unseren Untersuchungen zur Synthese ungesättigter Aminosäuren^[7] haben sich chelatverbrückte Aminosäureesterenolate vom Typ **2** als effiziente Nucleophile in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung erwiesen (Schema 2).^[8] Da in dieser Reaktion im Allgemeinen nur



Schema 2. Allylierung chelatierter Aminosäureesterenolate mit dem (*E*)-Allylcarbonat **3**. Tfa = Trifluoracetyl; LHMDS = Lithiumbis(trimethylsilyl)amid.

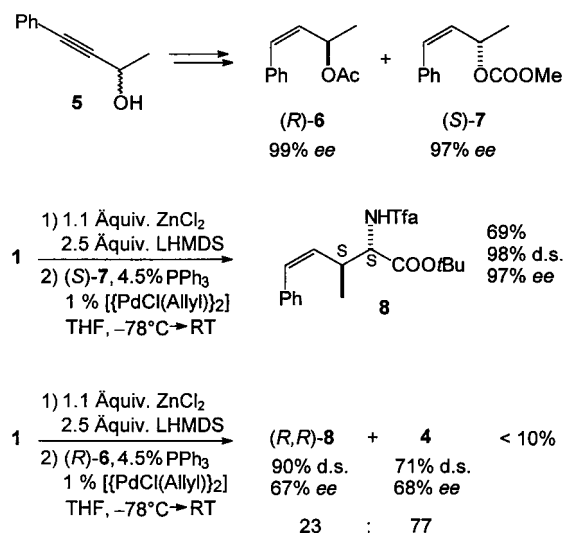
stabilisierte Enolate wie Malonate eingesetzt werden und nur wenige Beispiele bekannt sind, in denen Keton^[9] oder Esterenolate^[10] verwendet wurden, erweitern die chelatverbrückten Enolate das Spektrum der potentiellen Nucleophile erheblich. Zudem führen die Umsetzungen dieser Enolate (**2**)

[*] Priv.-Doz. Dr. U. Kazmaier, Dr. F. L. Zumpe
Organisch-Chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 6221-54-4205
E-mail: ck1@popix.urz.uni-heidelberg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 247) sowie dem Fonds der chemischen Industrie gefördert. Wir danken Prof. Dr. G. Helmchen für zahlreiche Diskussionen und der Degussa-Hüls AG für Chemikalien.

direkt zu interessanten ungesättigten Aminosäuren,^[11] die z. B. an der Doppelbindung modifiziert werden können.^[12] Aufgrund der hohen Reaktivität von **2** erfolgen die Umsetzungen unter sehr milden Bedingungen, häufig bereits bei -78°C , was sich allgemein in guten Selektivitäten widerspiegelt. So liefert die Reaktion des Aminosäureesters **1** mit dem chiralen Allylcarbonat **3** (97 % *ee*) die Aminosäure (2*S*,3*S*)-**4** als einziges Regioisomer mit sehr hoher Diastereoselektivität und exzellentem Chiralitätstransfer. Etwas schlechtere Ergebnisse werden bei der Verwendung der analogen Allylacetate erhalten.

Vor allem die sehr milden Reaktionsbedingungen veranlassten uns, **2** mit (*Z*)-Allylsubstraten umzusetzen, in der Hoffnung, bei den tiefen Reaktionstemperaturen die Energiebarriere der π - σ - π -Isomerisierung zu unterschreiten. Die zu **3** analogen (*Z*)-Allylsubstrate **6** und **7** wurden ausgehend von dem racemischen Alkohol **5** synthetisiert (Schema 3). Dazu wurde mit **5** eine enzymatische kinetische Racematspaltung durchgeführt, die das (*R*)-Acetat und den (*S*)-Alkohol mit hohen Enantiomerenüberschüssen lieferte. Der

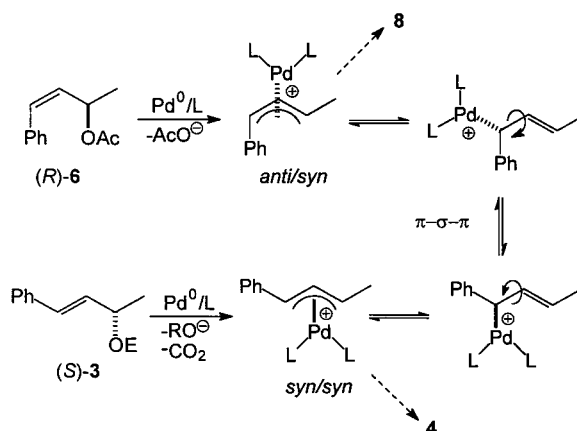


Schema 3. Umsetzungen der (*Z*)-Allylsubstrate (*R*)-**6** und (*S*)-**7**.

chirale Alkohol wurde mit Chlorameisensäuremethylester in das Carbonat überführt. Die anschließende Lindlar-Hydrierung ergab die gewünschten Verbindungen (*R*)-**6** und (*S*)-**7**.

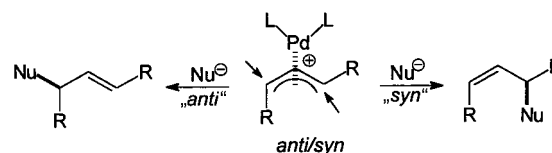
Die Umsetzungen von (*R*)-**6** und (*S*)-**7** mit **1** führten zu sehr interessanten Resultaten (Schema 3). So lieferte das Carbonat (*S*)-**7** nahezu ausschließlich (< 1 % *E*) das gewünschte (*Z*)-Produkt (2*S*,3*S*)-**8**. Die Selektivitäten (98 % d.s., 97 % *ee*) übertrafen sogar noch die sehr guten Resultate der Reaktion des (*E*)-Carbonats **3**. Auch in diesem Fall wurde das *anti*-konfigurierte Produkt bevorzugt gebildet. Demgegenüber lieferte die Umsetzung des Acetats (*R*)-**6** ein (*E/Z*)-Gemisch in geringer Ausbeute. Die Selektivitäten lagen weit unter denen der Reaktion des (*Z*)-Carbonats, und das im Überschuss gebildete Isomer war mit dem Produkt (**4**) der Umsetzung des (*E*)-Carbonats (*S*)-**3** identisch. Diese unterschiedliche Produktbildung ist auf die höhere Reaktivität der Allylcarbonate zurückzuführen. Während sich diese bereits bei -78°C umsetzen, wo die π - σ - π -Isomerisierung offen-

sichtlich keine Rolle spielt, reagieren die Acetate erst bei Temperaturen, bei denen auch die Isomerisierung allmählich einsetzt (Schema 4), sodass eine partielle Umwandlung des primär gebildeten *anti/syn*-Komplexes in den stabileren *syn/syn*-Komplex stattfindet. Dieser Komplex entsteht auch aus dem (*S*)-Carbonat **3**.^[13]



Schema 4. Mechanismus der π - σ - π -Isomerisierung.

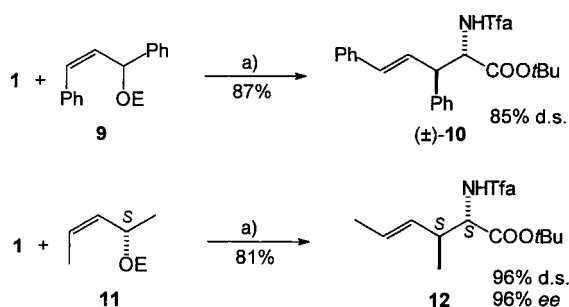
Im Falle der bisher untersuchten Allylsubstrate war die Regioselektivität des Angriffs kein Problem, da immer das Produkt mit der konjugierten Doppelbindung gebildet wurde. Nachdem bei der Reaktion von (*S*)-**7** die Isomerisierung so gut wie vollständig verhindert werden konnte, wandten wir uns folgenden Fragen zu: Wie verhalten sich (*Z*)-Allylcarbonate mit identischen Substituenten an den Allyltermini? Welche Position ist reaktiver, die „*anti*“- oder die „*syn*“-Position (Schema 5)? Diese Fragen sind deshalb interessant,



Schema 5. Reaktionsmöglichkeiten von *anti/syn*-Komplexen.

weil symmetrisch substituierte Allylderivate normalerweise als Substrate in asymmetrisch katalysierten Reaktionen eingesetzt werden. Dies geschieht vor allem deshalb, weil sie unabhängig von der Konfiguration einen achiralen π -Allylpalladiumkomplex bilden und der nucleophile Angriff auf Komplexe dieser Art beispielsweise durch chirale Liganden gesteuert werden kann.^[14] Verwendet man enantiomerenreine Allylsubstrate, geht die chirale Information während der Reaktion verloren. Wenn es jedoch gelingt, bei der Verwendung (*Z*)-konfigurierter Substrate die π - σ - π -Isomerisierung zu unterdrücken, und wenn eine der beiden allylischen Positionen deutlich reaktiver ist als die andere, sollte es möglich sein, auch mit solchen Substraten optisch aktive Verbindungen zu erhalten.

Zur Untersuchung der Regioselektivität setzten wir zunächst **9** unter Standardbedingungen um (Schema 6). Überraschenderweise erhielten wir ausschließlich das (*E*)-konfigurierte *anti*-Produkt **10** in sehr guter Ausbeute; (*Z*)-



Schema 6. Regioselektive Allylierungen mit (Z)-Allylcarbonaten. a) Reaktionsbedingungen siehe Schema 3 und Experimentelles. – E = Estergruppe.

Isomere konnten nicht nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass die „anti“-Position die reaktivere ist^[5] und der Angriff an der „syn“-Position vernachlässigt werden kann. Die Diastereoselektivität war deutlich höher als bei der Umsetzung des entsprechenden (E)-Allylcarbonats (65 % d.s.), wobei in beiden Fällen dasselbe Produkt gebildet wurde. Die π - σ - π -Isomerisierung spielt also auch hier keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Um eine Beteiligung der Isomerisierung völlig auszuschließen, wurde das chirale Allylcarbonat (S)-**11** (99 % ee), das analog zu **6** und **7** hergestellt wurde,^[15] mit **1** umgesetzt. Die Reaktion lieferte ebenfalls ausschließlich das (E)-Substitutionsprodukt **12** in sehr guter Ausbeute und mit hervorragenden Selektivitäten. Der nahezu vollständige Chiralitätstransfer beweist, dass die Reaktion über den *anti*/*syn*-Komplex erfolgt – und nicht etwa über den *syn*/*syn*-Komplex, der unweigerlich zur Racemisierung führen sollte. Auch hier konnte also die π - σ - π -Isomerisierung nahezu vollständig unterdrückt werden.

Experimentelles

1 mmol **1** wurde in 4 mL THF gelöst und bei -78°C mit einer frisch bereiteten Lösung von 2.5 mmol LHMDS in 2 mL THF versetzt. Nach 30 min wurde unter Rühren eine Lösung von 1.1 mmol ZnCl_2 in 2 mL THF zugegeben. Nach weiteren 30 min erfolgte die Zugabe einer Lösung von 4.5 Mol-% PPh_3 , 1 Mol-% $[\text{PdCl}(\text{Allyl})_2]$ und 1.5 mmol des entsprechenden Allylsters in 2 mL THF. Die Lösung wurde über Nacht unter Rühren von -78°C auf Raumtemp. erwärmt, anschließend mit Diethylether verdünnt und mit 1 N KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/Essigester) gereinigt.

8: Schmp. $78-79^\circ\text{C}$ (Petrolether/Ether); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.5$ ($c = 2.6$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (s, 9H), 1.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 3.59 (m, 1H), 4.74 (dd, $J = 8.6$, 8.6 Hz, 1H), 5.60–5.69 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19–7.34 (m, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.54$, 27.36, 52.86, 56.75, 82.84, 115.52, 126.05, 127.18, 127.49, 128.20, 129.49, 138.83, 156.37, 168.80; Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3$; gef. (ber.): C 60.42 (60.50), H 6.44 (6.20), N 3.99 (3.92).

12: farbloses Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.65 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.75 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 8.7$, 4.7 Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 15.3$, 7.7 Hz, 1H), 5.52 (dq, $J = 15.3$, 6.3, 1.0 Hz, 1H), 6.65 (br.s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.36$, 17.63, 27.75, 39.37, 56.96, 82.83, 115.56 (q, $J = 288$ Hz), 128.03, 129.30, 156.74 (q, $J = 37.2$ Hz), 168.83; Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$; gef. (ber.): C 52.85 (52.88), H 6.66 (6.83), N 4.71 (4.74).

Eingegangen am 28. Juni 1999,
veränderte Fassung am 25. August 1999 [Z13635]

- [1] a) J. Tsuji, *Organic Syntheses with Palladium Compounds*, Springer, Heidelberg, **1980**; b) B. M. Trost, T. R. Verhoeven in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8 (Hrsg.: G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 799–938; c) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1985**; d) L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim, **1995**; e) J.-L. Malleron, J.-C. Fiaud, J. Y. Legros, *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*, Academic Press, San Diego, **1997**.
- [2] G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 257–276.
- [3] P. Corradini, G. Maglio, A. Musco, G. Paiaro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 618–619.
- [4] a) J. W. Faller, M. E. Thomsen, M. J. Mattina, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2642–2653; b) J. Lukas, J. E. Ramakers-Blom, T. G. Hewitt, J. J. De Boer, *J. Organomet. Chem.* **1972**, 46, 167–177.
- [5] a) B. Åkermark, S. Hansson, A. Vitagliano, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4587–4588; b) M. Sjögren, S. Hansson, P.-O. Norrby, B. Åkermark, M. E. Cucciolito, A. Vitagliano, *Organometallics* **1992**, 11, 3954–3964.
- [6] a) S.-K. Kang, S.-G. Kim, J.-S. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1139–1140; b) T. Doi, A. Yanagisawa, M. Miyazawa, K. Yamamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 389–392; c) V. Michelet, J. P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 881–889; d) B. M. Trost, M. A. Ceschi, B. König, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1562–1564; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1486–1489.
- [7] Übersichten: a) U. Kazmaier, *Amino Acids* **1996**, 11, 283–299; b) U. Kazmaier, *Liebigs Ann.* **1997**, 285–295.
- [8] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1572–1574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1468–1470.
- [9] a) B. M. Trost, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2591–2594; b) I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 551–564; c) E. I. Negishi, R. A. John, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4098–4102; d) B. M. Trost, C. R. Self, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 468–473; e) N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 1863–1864; f) G.-Q. Shi, X.-H. Huang, F.-J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6305–6308; g) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6759–6760.
- [10] a) L. S. Hegedus, W. H. Darlington, C. E. Russell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5193–5196; b) H. M. R. Hoffmann, A. R. Otte, A. Wilde, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 224–225; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 234–235; c) A. R. Otte, A. Wilde, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1352–1354; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1280–1282; d) H. M. R. Hoffmann, A. R. Otte, A. Wilde, S. Menzer, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 73–76; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 100–103.
- [11] Zur Verwendung stabilisierter Glycinenolate siehe: a) D. Ferroud, J. P. Genêt, R. Kiole, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 23–26; b) I. C. Baldwin, J. M. J. Williams, R. P. Beckett, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1515–1518; c) B. M. Trost, X. Ariza, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2749–2751; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2635–2637; d) B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6818–6819.
- [12] a) U. Kazmaier, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5351–5354; b) U. Kazmaier, C. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 817–818; c) C. Schneider, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1155–1159.
- [13] Die geringere Diastereoselektivität bei der Umsetzung des Acetats kann ebenfalls auf die höhere Reaktionstemperatur zurückgeführt werden, nicht jedoch die schlechteren ee-Werte. Hierfür sind möglicherweise enantiofaciale Austauschprozesse verantwortlich.^[2]
- [14] Übersichten: a) T. Hayashi in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 325–365; b) T. Lübbers, P. Metz, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed. 1952–*, Vol. *Stereoselective Synthesis*, **1996**, S. 2371–2473; c) G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203–214, zit. Lit.
- [15] Das chirale Carbonat **9** lässt sich auf diesem Weg leider nicht erhalten.