

Chelatisierte Aminosäureesterenolate – effiziente Nucleophile für Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen**

Uli Kazmaier* und Franz L. Zumpe

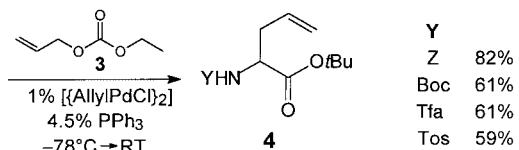
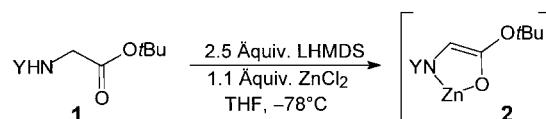
Professor Ulrich Schmidt zum 75. Geburtstag gewidmet

Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen erfreuen sich bei organischen Synthetikern immer größerer Beliebtheit, nicht zuletzt, da diese Reaktionen häufig unter sehr milden Bedingungen ablaufen.^[1] Viele dieser Verfahren tolerieren eine Reihe funktioneller Gruppen und sind daher besonders zum Aufbau komplexer Moleküle (Naturstoffe etc.) geeignet. Eine gewisse Vormachtstellung unter den Übergangsmetallen nimmt Palladium ein, das z.B. für Cyclisierungen, Kreuzkupplungen oder allylische Alkylierungen häufig verwendet wird.^[2] Vor allem die letzte Reaktion ist hierbei besonders interessant, nicht zuletzt aufgrund der Möglichkeiten zur asymmetrischen Reaktionsführung.^[3] Neben Heteronucleophilen kommen hauptsächlich symmetrische stabilisierte Carbanionen, etwa Malonate, als C-Nucleophile zum Einsatz. Diese symmetrischen Nucleophile haben den großen Vorteil, daß im C-C-Knüpfungsschritt lediglich ein Chiralitätszentrum im Allylfragment gebildet wird, dessen Konfiguration sich relativ einfach kontrollieren läßt.

Bei unsymmetrischen C-Nucleophilen wie β -Ketoestern^[4] oder Iminen von Aminosäureestern^[5] kommt es in der Regel zu Diastereomerengemischen. Dies ist vor allem auf die konfigurative Labilität der allylierten Nucleophile zurückzuführen. Erheblich bessere Ergebnisse erhält man daher mit allylierten Derivaten.^[6] So berichteten Trost et al. über die Verwendung von substituierten Azlactonen als Nucleophile, die mit guten Selektivitäten zu Derivaten α -alkylierter γ,δ -ungesättigter Aminosäuren führen.^[7]

Anders als bei den sehr gut untersuchten Reaktionen der stabilisierten „weichen“ Carbanionen gibt es kaum Berichte über die Verwendung nicht stabilisierter Enolate, z.B. von Ketenen und Estern, obwohl diese häufig zu interessanteren Produkten führen sollten. Ihre Umsetzung scheint auf wenige Substrate beschränkt zu sein, wobei man bei Ketenen die besten Ergebnisse mit Zinn-^[8] und Borenolaten^[9] erhält. Der Angriff dieser Enolate erfolgt an den terminalen Positionen der Allyleinheit *trans* zum Palladiumatom. Im Gegensatz hierzu greifen Lithiumenolate von Estern bevorzugt die zentrale Position der Allyleinheit an,^[10] was letztlich zu Cyclopropanderivaten führt.^[11] Die Hauptprobleme bei der Umsetzung nicht stabilisierter Enolate sind wahrscheinlich auf deren Koordination an das Palladiumatom zurückzuführen, was möglicherweise zu inaktiven Komplexen führt.

Dies veranlaßte uns, chelatverbrückte Aminosäureesterenolate **2** (Schema 1) als Nucleophile in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung zu untersuchen. Die



Schema 1. Synthese der ungesättigten Aminosäureester **4**. LHMDS = Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, *Z* = Benzyloxycarbonyl, *Boc* = *tert*-Butoxycarbonyl, *Tfa* = Trifluoracetyl, *Tos* = Toluol-4-sulfonyl.

Chelatisierung bedingt eine deutlich gesteigerte thermische Stabilität, ohne sich negativ auf die Reaktivität der Enolate auszuwirken. Aufgrund der Fixierung der Enolatgeometrie verlaufen Umsetzungen dieser Enolate zudem häufig hochstereoselektiv. Wir evaluieren daher seit einiger Zeit Umsetzungen dieser Enolate zum Aufbau unnatürlicher Aminosäuren, wobei uns vor allem Reaktionen interessieren, die sich mit „normalen“, d.h. nicht chelatisierten Enolaten nicht durchführen lassen. So gehen z.B. chelatverbrückte Allylestereolate beim Erwärmen auf Raumtemperatur eine Claisen-Umlagerung ein, unter Bildung γ,δ -ungesättigter Aminosäuren.^[12] Bei Verwendung substituierter *trans*-Allylestereolate erhält man über den sesselförmigen Übergangszustand hochdiastereoselektiv die *syn*-konfigurierten Produkte. Die *anti*-Produkte lassen sich hingegen nicht ohne weiteres aus den entsprechenden *cis*-Estern erhalten. Daher wollten wir sehen, ob man dieses Substitutionsmuster auch auf anderem Weg, z.B. durch allylische Alkylierung erhalten kann. Dieser Ansatz erschien uns wegen der geschilderten Probleme mit Enolaten besonders attraktiv.

Wir untersuchten zuerst die Umsetzung einer Reihe unterschiedlich N-geschützter Glycinester mit dem Allylcarbonat **3** (Schema 1).^[13] Deprotonierung der Ester mit LHMDS im Überschuß und Zugabe von Zinkchlorid führt vermutlich zur Bildung der Chelatenolate **2**, die anschließend mit **3** in Gegenwart von 2 Mol-% Pd^0 die entsprechenden ungesättigten Aminosäureester **4** liefern.^[14] Die besten Ergebnisse wurden hierbei mit dem *Z*-geschützten Derivat erhalten. Aufgrund der hohen Reaktivität der Chelatenolate erfolgt die Allylierung unter sehr milden Bedingungen bereits bei $-78^\circ C$.

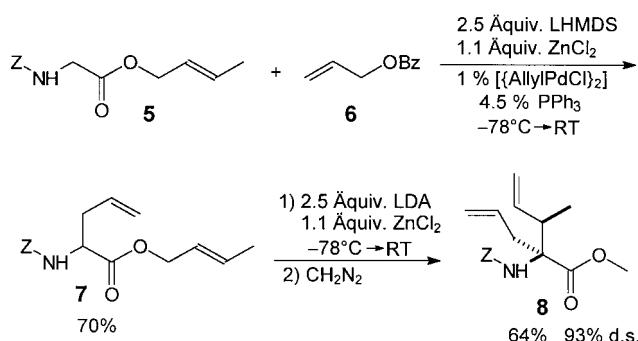
Somit läßt sich diese Reaktion auch mit Substraten durchführen, die unter drastischeren Bedingungen Nebenreaktionen eingehen würden, etwa mit dem Crotylester **5** (Schema 2). Von diesem Ester ist bekannt, daß er in Abwesenheit des Palladium-Katalysators beim Erwärmen des Chelatenolates auf ca. $-20^\circ C$ unter Bildung der γ,δ -ungesättigten Aminosäure eine Claisen-Umlagerung eingeht.^[15] Auch sollte **5** in Gegenwart von Pd^0 in der Lage sein, einen entsprechenden π -Allyl-Palladiumkomplex zu bilden, wie andere Allylester und -carbonate auch, was letztlich zu einer Spaltung des Esters führt.

Die Umsetzung von **5** unter Standardbedingungen (2.5 Äquiv. LHMDS) mit Allylbenzoat **6**^[13] ergab jedoch in einer sehr sauberen Reaktion das gewünschte Allylierungs-

[*] Priv.-Doz. Dr. U. Kazmaier, F. L. Zumpe

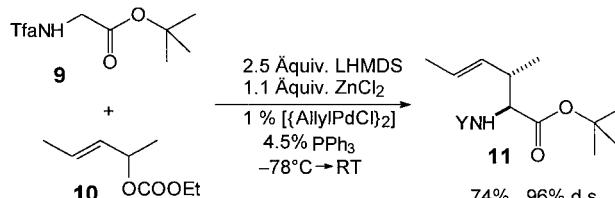
Organisch-Chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg
Fax: (+49) 6221-564205
E-mail: ck1@popix.urz.uni-heidelberg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 247) sowie dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Schema 2. Allylierung von **5** und Synthese von **8**.

produkt **7**, ohne signifikante Anteile an Spaltungs- und Umlagerungsprodukt. Auch in Gegenwart eines größeren Überschusses an LHMDS (3.5 Äquiv.) und bei Erwärmen auf Raumtemperatur wurde keine Claisen-Umlagerung beobachtet.^[16] Offensichtlich ist LHMDS nicht in der Lage, das Allylierungsprodukt **7** zu deprotonieren und erneut in einen Chelatkomplex zu überführen, der dann die Umlagerung eingeht. Dies gelingt jedoch bei Verwendung von Lithiumdiisopropylamid (LDA),^[17] so daß im Anschluß an die Allylierungsreaktion eine Chelatenolat-Claisen-Umlagerung unter Bildung der „diallylierten“ Aminosäure **8** durchgeführt werden kann. Beide stereogenen Zentren (*syn*-Konfiguration) werden in diesem Fall hochstereoselektiv über die Claisen-Umlagerung eingeführt, so daß durch Verwendung chiraler Allylalkohole der Zugang zu optisch aktiven Aminosäuren gegeben ist.^[18]

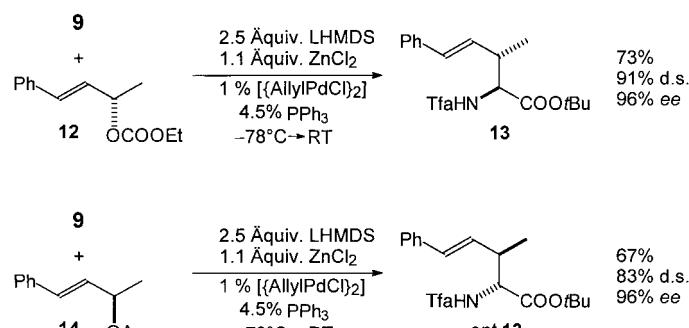
Wie verhält es sich nun mit substituierten Allylsubstraten? Kann auch die allylische Alkylierung diastereoselektiv durchgeführt werden? Um diese Fragen zu klären, untersuchten wir die Umsetzung des 1,3-dimethylierten Allylcarbonats **10** mit dem Tfa-geschützten Glycinester **9** (Schema 3). **10** wurde



Schema 3. Diastereoselektive Allylierung.

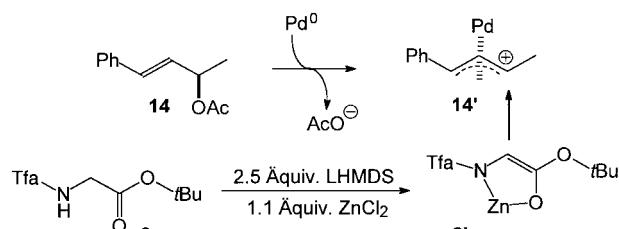
gewählt, da hierbei als Intermediat ein symmetrischer π -Allylpalladium-Komplex gebildet wird, so daß Regioselektivitätsprobleme beim nucleophilen Angriff keine Rolle spielen. Bei Verwendung von **9** ist eine einfache GC-analytische Bestimmung der Diastereomerieverhältnisse möglich. Das gewünschte Allylierungsprodukt **11** wurde hierbei in guter Ausbeute und exzellenter Diastereoselektivität gebildet, wobei durch einfaches Umkristallisieren diastereomerfreies Produkt erhalten werden konnte. Besonders erfreulich ist die Tatsache, daß bei der Palladium-katalysierten Allylierung das *anti*-Produkt bevorzugt gebildet wird, also genau das andere Diastereomer als bei der Claisen-Umlagerung. Somit ergänzen sich diese beiden Methoden hervorragend.

Zu klären ist nur noch die Frage, ob sich dieses Verfahren auch zur enantioselektiven Synthese solcher ungesättigter Aminosäuren eignet. Hierbei bietet sich die Verwendung chiraler Allylester an, die sich sehr einfach durch enzymatische Racematspaltung aus den entsprechenden racemischen Allylalkoholen erhalten lassen.^[19] Die Umsetzung des Carbonats **12** mit dem Glycinester **9** lieferte als einziges Regioisomer das gewünschte Allylierungsprodukt **13**, auch hier mit sehr hoher Diastereoselektivität und vor allem exzellentem Chiralitätstransfer (Schema 4). Mit dem entsprechenden Acetat **14** wurde für das enantiomere Produkt *ent*-**13** ein vergleichbarer ee-Wert erhalten, die beobachtete Diastereoselektivität war jedoch deutlich geringer.



Schema 4. Enantioselektive Allylierung.

Der stereochemische Verlauf der Reaktion läßt sich anhand folgender Modellvorstellung erklären (Schema 5): Palladium(0) bildet z.B. mit dem Allylacetat **14** unter Inversion den entsprechenden π -Allylkomplex **14'**, der anschließend mit dem intermediär gebildeten Chelatenolat **9'** in der



Schema 5. Vorschlag für den Mechanismus.

gezeigten Weise abreagiert. Der Angriff erfolgt so, daß die resultierende Doppelbindung in Konjugation zum aromatischen π -Elektronensystem verbleibt. Auch kommt es hierbei aufgrund der gestaffelten Anordnung der Substituenten im Übergangszustand zu minimalen sterischen Wechselwirkungen zwischen dem π -Allylkomplex und dem Nucleophil. Die sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylestergruppe steht auf der weniger gehinderten Methyl-substituierten Seite des Allylkomplexes, so daß auch hier keine Interaktionen zu erwarten sind. Diese Vorstellung deckt sich auch mit der Beobachtung, daß bei Verwendung des entsprechenden Glycinmethylesters keine signifikante Diastereoselektivität erhalten wird. Der Einfluß der Abgangsgruppe auf die Selektivität wird derzeit untersucht, ebenso wie Anwendungen dieser Reaktionen und Umsetzungen in Gegenwart chiraler Liganden.

Experimentelles

1 mmol des geschützten Aminosäureesters 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 bei dieser Temperatur wurden unter Röhren 1.1 mmol ZnCl_2 , in 3 mL THF gelöst, zugegeben. Nach weiteren 30 min erfolgte die Zugabe einer Lösung von 1 Mol-% $[\text{AllylPdCl}_2]$, 4.5 Mol-% PPh_3 sowie 1.5 mmol des entsprechenden Allylesters in 3 mL THF. Die Lösung wurde über Nacht unter Röhren von -78°C auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt und mit 1N KHSO_4 -Lsg. hydrolysiert. Die wäßrige Phase wurde noch zweimal mit Diethylether extrahiert, und die Lösung wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester) gereinigt.

7: Schmp. 62–63 °C; $^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$): ber. C 52.88, H 6.83, N 4.74; gef. C 52.85, H 6.66, N 4.71.

Eingegangen am 2. Dezember 1998 [Z12740]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1468–1470

Stichwörter: Alkylierungen • Allylkomplexe • Aminosäuren • Enolate • Palladium

- [1] L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] Eine umfassende Zusammenstellung Pd-katalysierter Reaktionen findet man in: J. L. Malleron, J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*, Academic Press, San Diego, **1997**.
- [3] Übersichten: a) S. A. Godleski in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 585–661; b) T. Lübbbers, P. Metz, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. *Stereoselective Synthesis*, **1996**, S. 2371–2473; c) B. M. Trost, D. L. VanVranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; d) J. M. J. Williams, *Synlett* **1996**, 705–710, zit. Lit.
- [4] a) I. Shimizu, M. Toyoda, T. Terashima, M. Oshima, H. Hasegawa, *Synlett* **1992**, 301–302; b) N. Greeves, J. S. Torode, *Synthesis* **1993**, 1109–1112; c) T. Hayashi, A. Ohno, S. Lu, Y. Matsumoto, E. Fukuyo, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4221–4226; d) K. Hiroi, A. Hidaka, R. Sezaki, Y. Imamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 769–777.
- [5] a) D. Ferroud, J. P. Genet, R. Kiolle, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 23–26; b) J. C. Baldwin, J. M. J. Williams, R. P. Beckett, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1515–1518.
- [6] a) M. Sawamura, H. Nagata, H. Sakamoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2586–2592; b) B. M. Trost, R. Radinov, E. M. Grenzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879–7880.
- [7] a) B. M. Trost, X. Ariza, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2749–2751; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2635–2637; b) B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6918–6819.
- [8] a) B. M. Trost, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2591–2594; b) I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 551–564; c) B. M. Trost, C. R. Self, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 468–473; d) G. Q. Shi, X.-H. Huang, F.-J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6305–6308.
- [9] a) E. I. Negishi, R. A. John, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4098–4102; b) N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1863–1865.
- [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] Im Gegensatz hierzu greifen die viel weniger reaktiven Silylketenacetale bevorzugt an der allylischen Position an: a) J. Tsuji, K. Takahashi, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4783–4786; b) C. Carfanga, L. Mariani, A. Musco, G. Sallese, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3924–3927.
- [12] Übersicht: U. Kazmaier, *Liebigs Ann.* **1997**, 285–295.
- [13] Prinzipiell kann anstelle des Carbonats **3** auch das entsprechende Acetat oder Benzoat verwendet werden. In der Regel sind jedoch die Ausbeuten und Selektivitäten bei Einsatz der reaktiveren Carbonate besser. Um Umesterungen durch freigesetztes Alkoholat zu unterdrücken, empfiehlt sich die Verwendung der *tert*-Butylester.
- [14] Andere Metallsalze, etwa MgCl_2 , können ebenfalls eingesetzt werden, ergeben jedoch deutlich schlechtere Ausbeuten und Selektivitäten. Bei Reaktionen der entsprechenden Lithiumenolate (ohne Metallsalzzugabe) findet man neben C- auch N-allylierte Produkte.
- [15] U. Kazmaier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1046–1047; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 998–999.
- [16] Jedoch kommt es hierbei zu einer partiellen Abspaltung des Crotylesters.
- [17] Führt man die Pd-katalysierte Allylierung in Gegenwart von LDA durch, so bilden sich in der Regel Produktgemische, da hierbei auch eine Spaltung der Crotylester stattfindet.
- [18] a) U. Kazmaier, C. Schneider, *Synlett* **1996**, 975–977; b) U. Kazmaier, C. Schneider, *Synthesis* **1998**, 1321–1326.
- [19] K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129–6139.

Stereospezifische Wanderung eines P-Atoms von einem N- zu einem C_{sp^2} -Zentrum: Ringerweiterung chiraler Diazaphospholidinoxide

Olivier Legrand, Jean Michel Brunel und Gérard Buono*

Viele Zielverbindungen der modernen Synthese, vor allem solche, die für pharmazeutische oder agrochemische Anwendungen interessant sind, haben entweder eine benzoide Struktur oder enthalten charakteristische aromatische oder heteroatomare Untereinheiten.^[1, 2] In diesem Zusammenhang ist die *ortho*-Lithierung eine der wichtigsten Methoden zum regiospezifischen Aufbau polysubstituierter aromatischer Verbindungen.^[3] Wenn die Gruppe, die die *ortho*-Lithierung dirigiert, ein elektronegatives Zentrum enthält, das an eine π -oder koordinativ ungesättigte Gruppe gebunden ist, wird an der lithiierten Spezies eine 1,3-Wanderung in die *ortho*-Position des aromatischen Rings möglich. Solch eine Metallierungs-induzierte 1,3-Wanderung ist in Benzolsystemen üblich und tritt in Umlagerungen von 1) Arylsulfonamiden N-substituierter Aniline zu N-substituierten 2-Aminoarylarylsulfonen,^[4] 2) Aryl-O-carbamaten zu Salicylamiden,^[5] 3) o-Bromphenylestern zu o-Hydroxyarylketonen,^[6] 4) Aryl-

[*] Prof. G. Buono, O. Legrand, Dr. J. M. Brunel
Ecole Nationale Supérieure de Synthèses, de Procédés et d'Ingénierie Chimiques d'Aix Marseille
UMR CNRS 6516, Faculté de St Jérôme
Av. Escadrille Normandie Niemen
F-13397 Marseille, Cedex 20 (Frankreich)
Fax: (+33) 4-91-02-77-76
E-mail: buono@spi.chim.u-3mrs.fr