

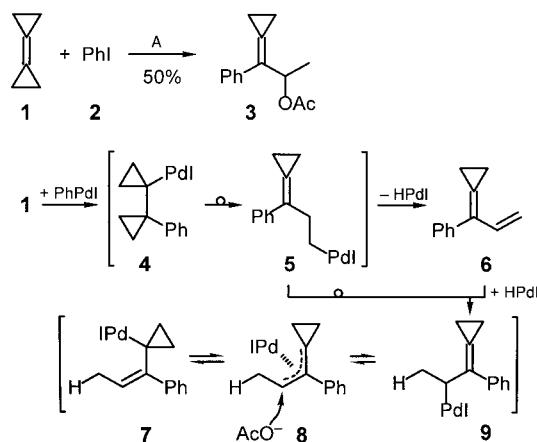
π-Allylpalladium-Intermediate durch Carbopalladierung von Bicyclopropyliden und ihr Abfang durch Nucleophile: eine neuartige Dreikomponenten-Reaktion**

Hanno Nüske, Mathias Noltemeyer und Armin de Meijere*

Professor Barry M. Trost zum 60. Geburtstag gewidmet

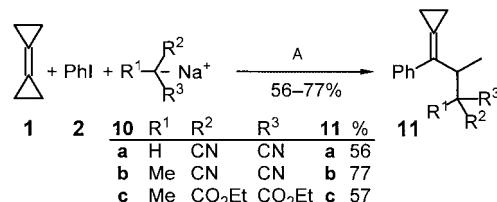
Die Herstellung komplexer Moleküle aus einfachen Vorstufen ist eine große Herausforderung für Chemiker. Eine der elegantesten Methoden dazu bieten die so genannten Dominoreaktionen.^[1] Mehrkomponenten-Reaktionen wie die Mannich- und die Ugi-Reaktion sind Beispiele von vollständig intermolekularen ablaufenden Dominoreaktionen. Kürzlich haben wir eine neue nur C-C-verknüpfende Dreikomponenten-Reaktion, die Domino-Heck-Diels-Alder-Reaktion mit Bicyclopropyliden **1**, beschrieben.^[2] Diese Sequenz beginnt mit einer Heck-Kupplung von Bicyclopropyliden **1**^[3] mit Aryl- oder Alkenylhalogeniden unter Bildung von 1-substituierten Allylidencyclopropanen. Diese gehen mit Dienophilen [4+2]-Cycloadditionen ein, wobei in einer Eintopfreaktion 7-substituierte Spiro[2.5]oct-7-ene entstehen. Im Laufe einer tiefergehenden Untersuchung dieser Methode fiel uns das Nebenprodukt **3** auf, dessen Bildung nur durch einen intermolekularen nucleophilen Angriff eines Acetations aus der Katalysatorvorstufe auf das π-Allylpalladium-Intermediat **8** erklärt werden kann (Schema 1).^[4]

Das π-Allylpalladium-Intermediat **8** muss nach der anfänglichen Carbopalladierung und der β-Hydrideliminierung durch eine Readdition der Hydridopalladium-Spezies an die neu gebildete Doppelbindung^[5] über den σ-Allylpalladium-Komplex **9** entstehen. Der Ligand Tris(α-furyl)phosphan (TFP), der bekanntermaßen die β-Hydrideliminierung hemmt^[6] und damit die Readdition des Hydridopalladium-Komplexes an die Doppelbindung fördert, erwies sich als der am besten geeignete für diese Reaktion. Die Ausbeute an dem Allylacetat **3** konnte damit bei gleichzeitiger Zugabe von LiOAc als zusätzlicher Acetatquelle auf 50% gesteigert werden.



Schema 1. Mechanismus des Abfangs des π-Allylpalladium-Intermediates **8** durch Nucleophile. A) 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 10 Mol-% TFP, 5.0 Äquiv. LiOAc, K₂CO₃, Et₄NCl, MeCN, 80 °C, 24 h.

Auf der Grundlage von früheren Befunden zu nucleophilen Substitutionen an 1,1-Dimethylenallylpalladium-Intermediaten^[7] wurden stabilisierte Enolate und andere Kohlenstoff-nucleophile eingesetzt. Diese wurden durch Deprotonierung von Malonsäurenitrilen und Malonsäurediethylestern mit Natriumhydrid gebildet und dann zur Reaktionsmischung aus **1**, der Palladiumkatalysator-Vorstufe und Iodbenzol **2** gegeben. Dabei konnten die Malonsäurederivate **11a–c** in bis zu 77% Ausbeute isoliert werden (Schema 2).^[8] Im Einklang mit früheren Ergebnissen^[7] konnten nur Produkte isoliert werden, die aus dem nucleophilen Angriff am sterisch weniger beeinträchtigten Ende der Allyleinheit resultieren.



Schema 2. Malonsäureester als Nucleophile. A) 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 10 Mol-% TFP, Et₃N, THF, 80 °C, 24–96 h.

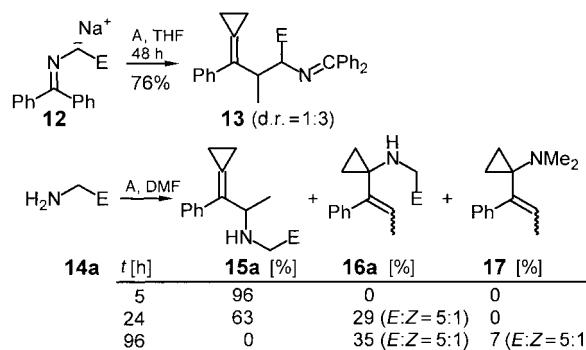
Besonders interessant ist die mögliche Herstellung von Aminosäurederivaten auf diesem Wege. Mit dem nucleophilen Glycin-Äquivalent **12** von O'Donnell^[9] konnte das Methylencyclopropan-Derivat **13**, ein geschütztes, substituiertes Isomer von Hypoglycin A, in 76% Ausbeute erhalten werden (Schema 3).^[10] Der Glycinmethylester **14a** gab in dieser Eintopfreaktion in Gegenwart von Triethylamin nach 5 h das Substitutionsprodukt **15a** in fast quantitativer Ausbeute (96%). Es ist bemerkenswert, dass bei längerem Erhitzen der Reaktionsmischung die Ausbeute von **15a** auf 63% abnahm und dabei zusätzlich das Regiosomerkomplex **16a** als E:Z-Isomerengemisch (5:1) in 29% Ausbeute erhalten wurde. Dies zeigt, dass die nucleophile Substitution von **8** durch **14a** reversibel verläuft und dass **16a** das thermodynamisch stabile Produkt ist.

Nach der erfolgreichen Verwendung des Glycinesters als Stickstoffnucleophil wurden weitere primäre und sekundäre Amine getestet (Tabelle 1). Sehr gute Resultate wurden mit

[*] Prof. Dr. A. de Meijere, Dr. H. Nüske
Institut für Organische Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-399475
E-mail: Armin.deMeijere@chemie.uni-goettingen.de

Dr. M. Noltemeyer
Institut für Anorganische Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Röntgenstrukturabteilung
Tammannstraße 4, 37077 Göttingen (Deutschland)

[**] Cyclopropyl Building Blocks in Organic Synthesis, 73. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Bayer AG unterstützt. Wir danken Herrn Dr. B. Knieriem, Göttingen, für die sorgfältige Durchsicht des endgültigen Manuskripts. – 72. Mitteilung: A. de Meijere, M. von Seebach, S. I. Kozhushkov, S. Cicci, T. Dimoulas, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, im Druck; 71. Mitteilung: A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, D. Faber, V. Bagutskii, R. Boese, T. Haumann, R. Walsh, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, im Druck.



Schema 3. Herstellung von C- und N-substituierten Aminosäuren.
A) 1.0 Äquiv. **1**, 0.5 Äquiv. **2**, 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 10 Mol-% TFP, Et₃N, 80 °C. E = CO₂Me.

Tabelle 1. Amine als Nucleophile in der neuen Dreikomponenten-Reaktion.^[a]

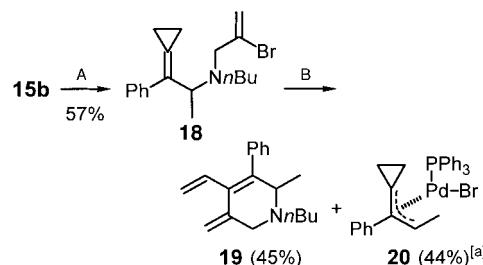
Nr.	Amin	<i>t</i> [h]	Produkt (E:Z)	Ausb. [%]
1	H ₂ NnBu 14b	48	15b	73 ^[b]
2	H ₂ NnBu 14b	24	16b (6:1)	15
			17 (5:1)	19
3	H ₂ NiBu 14c	48	15c	73
4	H ₂ NtBu 14d	48	15d	95
5	H ₂ NBn 14e	1	15e	98
6	H ₂ NBn 14e	48	16e (10:1)	60
			17 (5:1)	28
7	(3-Methylbut-1-in-3-yl)amin 14f	24	15f	41
8	HNEt ₂ 14g	48	15g	75
9	Piperidin 14h	1	15h	79
10	Piperidin 14h	24	16h (5:1)	67
11	Morpholin 14i	1.5	15i	99
12	Morpholin 14i	20	15i	42
			16i (>20:1)	14
13	Morpholin 14i	48	15i	70 ^[b]

[a] Bedingungen: 2.00 Äquiv. **1**, 1.00 Äquiv. **4**, 3.00 Äquiv. Amin, 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 10 Mol-% TFP, DMF, 80 °C. [b] 10 Mol-% P(*o*Tol)₃.

primären Aminen erzielt, und die Produkte konnten mit sehr guten bis exzellenten Ausbeuten isoliert werden. Dabei trat eine doppelte Substitution des Amins, bei primären Aminen eine geläufige Nebenreaktion, nicht auf.^[11]

Sekundäre Amine sollten nicht zu sperrig sein; während Diethylamin **14g** (Tabelle 1, Nr. 6) **15g** in 75 % Ausbeute lieferte, reagierten Dibenzylamin und Diisobutylamin nicht. Piperidin **14h** und Morpholin **14i** geben nach nur 1 h die Verbindungen **15h** und **15i** in 79 bzw. 99 % Ausbeute. Ein längeres Erhitzen führte auch in diesen Fällen zur Bildung der thermodynamisch begünstigten Produkte, so waren die Primärprodukte aus **14h** und **14i** nach 48 h vollständig zu **16h** und **16i** umgesetzt. Bemerkenswerterweise wurden in Gegenwart von Tris(*o*-tolyl)phosphoran selbst nach 48 h ausschließlich die Produkte vom Typ **15** gebildet (Tabelle 1, Nr. 13).

Das aus Bicyclopropyldien **1**, Iodbenzol **2** und *n*-Butylamin **14b** gebildete Allylamin **15b** wurde weiter elaboriert (Schema 4). Die Alkylierung von **15b** mit 2,3-Dibrompropen lieferte das 4-Aza-2-brom-1,6-dien **18**, welches eine intramolekulare Kreuzkupplung vom Heck-Typ unter Öffnung des Cyclopropanringes und Bildung des kreuzkonjuguierten 5-Methylen-4-ethenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridins **19** in 45 % Aus-



Schema 4. Intramolekulare Kreuzkupplung des 4-Aza-2-brom-1,6-diens **18**. A) 1.) K₂CO₃, CH₂Cl₂; 2.) 2,3-Dibromopropen, 0 → 25 °C, 20 h; B) 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 10 Mol-% PPh₃, Et₃N, DMF, 80 °C, 24 h. [a] Ausbeute bezogen auf eingesetztes Pd(OAc)₂.

beute einging. Zusätzlich konnte der 1,1-Dimethylenallylpalladium-Komplex **20** (44 % Ausbeute bezogen auf eingesetztes Pd(OAc)₂) isoliert werden.^[12]

Der Kristallstrukturanalyse von **20** (Abbildung 1) zufolge befinden sich die drei Kohlenstoffatome der Allyleinheit fast im gleichen Abstand^[13] vom Metallatom, wobei C(5) nur unwesentlich näher am Palladiumatom ist als C(3).^[14] Der

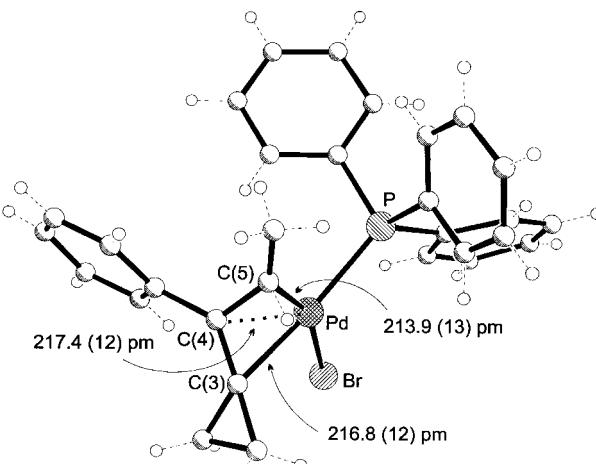


Abbildung 1. Struktur des π-Allylpalladium-Komplexes **20** im Kristall.^[12]

bevorzugte Angriff der Nucleophile an C(5) von π-Allylpalladium-Komplexen des Typs **20** muss also auf die geringere sterische Beanspruchung in dieser Position und auf den Umstand zurückgeführt werden, dass bei einem S_N2-artigen Angriff am Cyclopropyl-Kohlenstoffatom C(3) eine hochgradig gespannte Übergangsstruktur durchlaufen werden muss.^[15] Die Bildung des Komplexes **20** aus **18** zeigt auch, dass zumindest der Angriff von Stickstoffnucleophilen auf π-Allylpalladium-Intermediate des Typs **8** reversibel sein muss.

Die hier vorgestellte neue Dreikomponenten-Reaktion ist besonders viel versprechend für Anwendungen in der kombinatorischen Chemie, da analog zur bereits beschriebenen Domino-Heck-Diels-Alder-Reaktion^[2] alle drei Komponenten verändert werden können, was zu einer dreidimensionalen Bibliothek aus kleinen Molekülen führen kann.

Eingegangen am 17. April 2001 [Z 16950]

[1] a) K. Neuschütz, J. Velker, R. Neier, *Synthesis* **1998**, 227–255; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136.

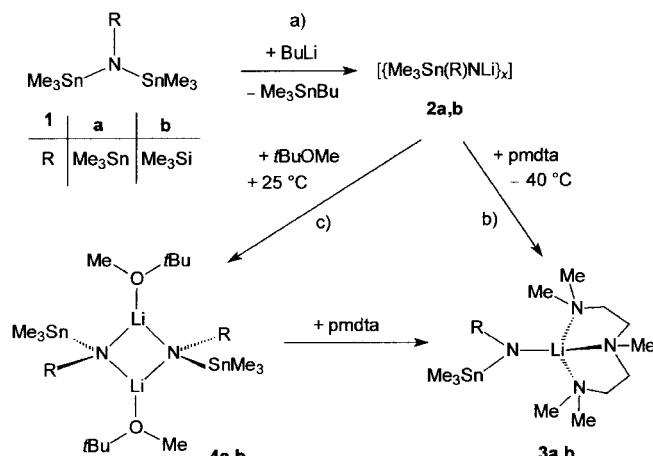
- [2] a) S. Bräse, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2741–2743; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2545–2547; b) A. de Meijere, H. Nüske, M. Es-Sayed, T. Labahn, M. Schroen, S. Bräse, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3881–3884; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3669–3672.
- [3] Bicyclopropyleniden **1** ist in drei Stufen leicht zugänglich: A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, T. Späth, *Org. Synth.* **2000**, *78*, 142–151.
- [4] Alle neuen Verbindungen wurden mittels IR, MS, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ sowie HR-MS und/oder Elementaranalyse vollständig charakterisiert.
- [5] a) R. C. Larock, K. Takagi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3457–3460; b) R. C. Larock, S. Varaprat, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3432–3435.
- [6] a) V. Farina, S. R. Baker, D. A. Benigni, C. Sapino, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5739–5742; b) M. Cavicchioli, D. Bouyssi, J. Goré, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1429–1432; c) K. J. Szabó, *Organometallics* **1996**, *15*, 1128–1133.
- [7] a) A. Stolle, J. Salaün, A. de Meijere, *Synlett* **1991**, 327–330; b) A. Stolle, J. Ollivier, P. P. Piras, J. Salaün, A. de Meijere, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4051–4067.
- [8] Repräsentative Vorschrift: 1-Cyclopropyliden-1-phenyl-2-morpholinopropan **15i**: Zu 11.2 mg (50.0 μmol , 5 Mol-%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 23.2 mg (100 μmol , 10 Mol-%) TFP, 204 mg (1.00 mmol) Iodbenzol **2** und 160 mg (2.00 mmol) Bicyclopropyleniden **1** in 0.5 mL DMF gab man 261 mg (3.00 mmol) Morpholin **14i** und rührte die Mischung noch 1.5 h bei 80 °C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung in Wasser (10 mL) gegossen, die Mischung mit Diethylether (5 \times 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand chromatographiert (25 g Kieselgel, Säule 2 \times 20 cm, Pentan/Diethylether 5/1): Ausbeute 240 mg (99%) **15i**, gelbliches Öl, $R_f = 0.55$. IR (Film): $\nu = 3052$, 2971, 2851, 2805 (C-N), 1598, 1494, 1447, 1373, 1261, 1118, 1071, 926, 762, 698 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ –1.43 (m, 4H; cPr-H), 1.28 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H; 3-H), 2.42–2.63 (m, 4H; CH_2NCH_2), 3.58 (q, $^3J = 6.7$ Hz, 1H; 2-H), 3.69–3.78 (m, 4H; CH_2OCH_2), 7.23 (dd, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.1$ Hz, 1H; 4'-H), 7.32 (dd, $^3J = 7.0$, $^3J = 7.2$ Hz, 2H; 3'-H, 5'-H), 7.82 (dd, $^3J = 7.2$, $^4J = 1.1$ Hz, 2H; 2'-H, 6'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 2.74$ (–, cPr-C), 3.74 (–, cPr-C), 15.77 (+, C-3), 50.73 (–, C-2'', C-6''), 64.99 (+, C-2), 67.36 (–, C-3', C-5''), 123.76 (C_{quart}, cPr-C), 126.35 (+, C-4'), 127.23 (+, Ar-C), 127.77 (+, Ar-C), 128.59 (C_{quart}, Ar-C), 139.99 (C_{quart}, C-1); MS (70 eV), m/z (%): 243 (12) [M^+], 228 (5) [$M^+ - \text{CH}_3$], 198 (1) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$], 156 (1) [$M^+ - \text{Morpholinyl} - \text{H}$], 128 (6) [$M^+ - \text{Morpholinyl} - \text{C}_2\text{H}_4$], 114 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_4\text{H}_4$]; Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$ (243.4): C 78.97, H 8.70, N 5.76; gef. C 79.20, H 8.69, N 5.92.
- [9] M. J. O'Donnell, X. Yang, M. Li, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5135–5138.
- [10] K. Voigt, A. Stolle, J. Salaün, A. de Meijere, *Synlett* **1995**, 226–228.
- [11] a) R. Tamura, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3727–3729; b) J. P. Genêt, M. Balabane, J. E. Bäckvall, J. E. Nyström, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2745–2748.
- [12] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-162027“ 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).
- [13] a) P. S. Manchand, H. S. Wong, J. F. Blount, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4769–4774; b) D. P. Grant, N. W. Murrall, A. J. Welch, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *333*, 403–414; c) C.-C. Su, J.-T. Chen, G.-H. Lee, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4999–5000; d) P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rüegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265–284.
- [14] Unseres Wissens ist dies die erste Kristallstrukturanalyse eines π -Allylpalladium-Komplexes mit einem unsymmetrisch substituierten sekundär- bzw. tertär terminierten Allylliganden. Komplexe mit einem unsymmetrisch substituierten primär- bzw. sekundär terminierten Allylliganden wurden bereits strukturell charakterisiert: N. W. Murrall, A. J. Welch, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, 109–130.
- [15] Y. I. Gol'dfarb, L. I. Belen'kii, *Russ. Chem. Rev.* **1960**, *29*, 214–235.

Neue Bausteine in der Amidchemie: *N*-Lithiumbis(trimethylstannylyl)amid und *N*-Lithiumtrimethylstannylyl(trimethylsilyl)amid**

Christine Neumann, Thomas Seifert, Wolfgang Storch,* Martina Vosteen und Bernd Wrackmeyer*

Das herausragende präparative Potential von *N*-Lithiumsilylamiden, insbesondere von *N*-Lithiumbis(trimethylsilyl)amid [$\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$]^[1] ist ausführlich dokumentiert worden.^[2] Dagegen sind die verwandten Zinnverbindungen bisher unbekannt, und *N*-Lithiumstannylamiden wurde generell wenig Beachtung geschenkt.^[3] Dies lässt sich vermutlich auf die im Vergleich zur Si-N-Bindung deutlich erhöhte Reaktivität der Sn-N-Bindung^[4] zurückführen. Diese erhöhte Reaktivität ist jedoch in der Chemie der Metallamide besonders erwünscht, um weitere Syntheseschritte zu ermöglichen. Die schonende und auch selektive Herstellung von Amiden, die eine oder zwei Trimethylstannylgruppen am Stickstoffatom tragen, ist daher ein attraktives Ziel. Uns gelang erstmalig die Herstellung von *N*-Lithiumbis(trimethylstannylyl)amid [$\text{LiN}(\text{SnMe}_3)_2$] **2a** und *N*-Lithiumtrimethylsilyl(trimethylstannylyl)amid [$\text{LiN}(\text{SiMe}_3\text{SnMe}_3)$] **2b** über die 1:1-Umsetzung von Tris(trimethylstannylyl)amin ($\text{Me}_3\text{Sn}_3\text{N}$) **1a**^[5] bzw. Trimethylsilylbis(trimethylstannylyl)amin ($\text{Me}_3\text{Sn}_2\text{NSiMe}_3$) **1b**^[6] mit Butyllithium (Schema 1). Die geringe Löslichkeit von **2a,b** deutet auf eine Oligomerenmischung hin ($x \approx \infty$ in Schema 1).

Setzt man **1a** oder **1b** mit BuLi in Hexan (Schema 1a) um, werden farblose, extrem luft- und feuchtigkeitsempfindliche



Schema 1. Synthese von **2a,b**, **3a,b** und **4a,b**. $x = 1, 2$.

[*] Dr. W. Storch, C. Neumann, Dr. T. Seifert, Dr. M. Vosteen
Department Chemie der Universität München
Butenandtstraße 5–13, Haus D, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-21807337
E-mail: wst@cup.uni-muenchen.de

Prof. Dr. B. Wrackmeyer
Laboratorium für Anorganische Chemie
Universität Bayreuth
95440 Bayreuth (Deutschland)
Fax: (+49) 921-552157
E-mail: b.wrack@uni-bayreuth.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.