

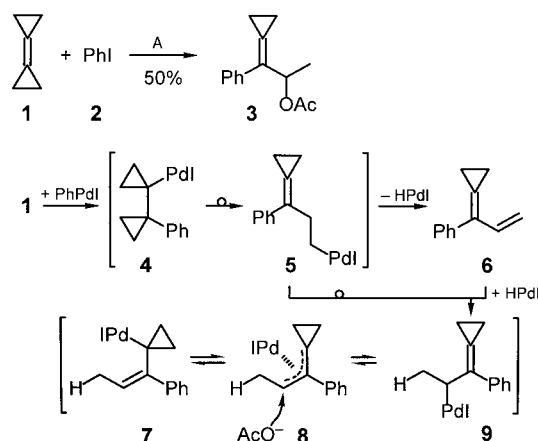
# $\pi$ -Allylpalladium-Intermediate durch Carbopalladierung von Bicyclopropylyden und ihr Abfang durch Nucleophile: eine neuartige Dreikomponenten-Reaktion\*\*

Hanno Nüske, Mathias Noltemeyer und  
Armin de Meijere\*

Professor Barry M. Trost zum 60. Geburtstag gewidmet

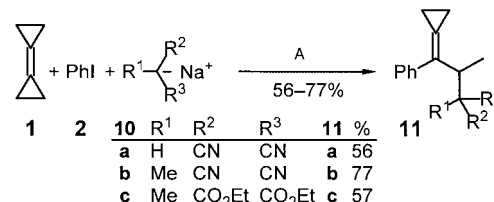
Die Herstellung komplexer Moleküle aus einfachen Vorstufen ist eine große Herausforderung für Chemiker. Eine der elegantesten Methoden dazu bieten die so genannten Dominoreaktionen.<sup>[1]</sup> Mehrkomponenten-Reaktionen wie die Mannich- und die Ugi-Reaktion sind Beispiele von vollständig intermolekular ablaufenden Dominoreaktionen. Kürzlich haben wir eine neue nur C-C-verknüpfende Dreikomponenten-Reaktion, die Domino-Heck-Diels-Alder-Reaktion mit Bicyclopropylyden **1**, beschrieben.<sup>[2]</sup> Diese Sequenz beginnt mit einer Heck-Kupplung von Bicyclopropylyden **1**<sup>[3]</sup> 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  $\pi$ -Allylpalladium-Intermediat **8** erklärt werden kann (Schema 1).<sup>[4]</sup>

Das  $\pi$ -Allylpalladium-Intermediat **8** muss nach der anfänglichen Carbopalladierung und der  $\beta$ -Hydrideliminierung durch eine Readdition der Hydridopalladium-Spezies an die neu gebildete Doppelbindung<sup>[5]</sup> über den  $\sigma$ -Allylpalladium-Komplex **9** entstehen. Der Ligand Tris( $\alpha$ -furyl)phosphan (TFP), der bekanntermaßen die  $\beta$ -Hydrideliminierung hemmt<sup>[6]</sup> 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  $\pi$ -Allylpalladium-Intermediates **8** durch Nucleophile. A) 5 Mol-% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 10 Mol-% TFP, 5.0 Äquiv. LiOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>4</sub>NCl, MeCN, 80 °C, 24 h.

Auf der Grundlage von früheren Befunden zu nucleophilen Substitutionen an 1,1-Dimethylenallylpalladium-Intermediaten<sup>[7]</sup> 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).<sup>[8]</sup> Im Einklang mit früheren Ergebnissen<sup>[7]</sup> 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)<sub>2</sub>, 10 Mol-% TFP, Et<sub>3</sub>N, THF, 80 °C, 24–96 h.

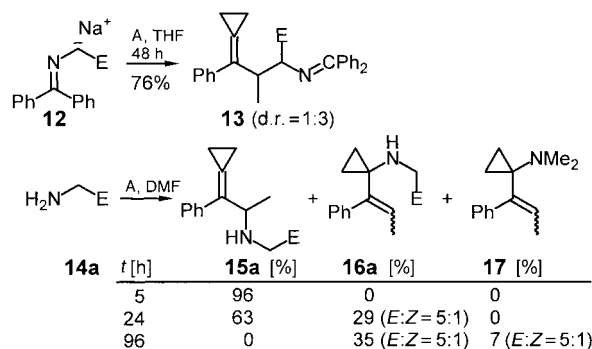
Besonders interessant ist die mögliche Herstellung von Aminosäurederivaten auf diesem Wege. Mit dem nucleophilen Glycin-Äquivalent **12** von O'Donnell<sup>[9]</sup> konnte das Methylenecyclopropan-Derivat **13**, ein geschütztes, substituiertes Isomer von Hypoglycin A, in 76 % Ausbeute erhalten werden (Schema 3).<sup>[10]</sup> 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 Regioisomer **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 stabilere 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)<sub>2</sub>, 10 Mol-% TFP, Et<sub>3</sub>N, 80 °C. E = CO<sub>2</sub>Me.

Tabelle 1. Amine als Nucleophile in der neuen Dreikomponenten-Reaktion.<sup>[a]</sup>

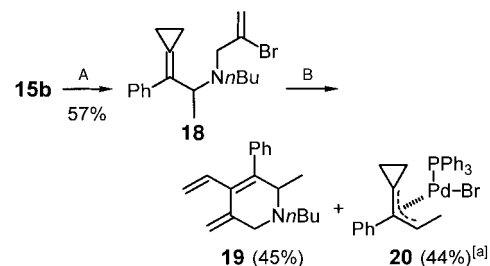
Nr.	Amin	t [h]	Produkt (E:Z)	Ausb. [%]
1	H <sub>2</sub> N <i>n</i> Bu <b>14b</b>	48	<b>15b</b>	73 <sup>[b]</sup>
2	H <sub>2</sub> N <i>n</i> Bu <b>14b</b>	24	<b>16b</b> (6:1)	15
			<b>17</b> (5:1)	19
3	H <sub>2</sub> N <i>i</i> Bu <b>14c</b>	48	<b>15c</b>	73
4	H <sub>2</sub> N <i>t</i> Bu <b>14d</b>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

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

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.<sup>[11]</sup>

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)phosphan selbst nach 48 h ausschließlich die Produkte vom Typ **15** gebildet (Tabelle 1, Nr. 13).

Das aus Bicyclopropylen **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 kreuzkonjugierten 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.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2.) 2,3-Dibromopropen, 0 → 25 °C, 20 h; B) 5 Mol-% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 10 Mol-% PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMF, 80 °C, 24 h. [a] Ausbeute bezogen auf eingesetztes Pd(OAc)<sub>2</sub>.

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

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

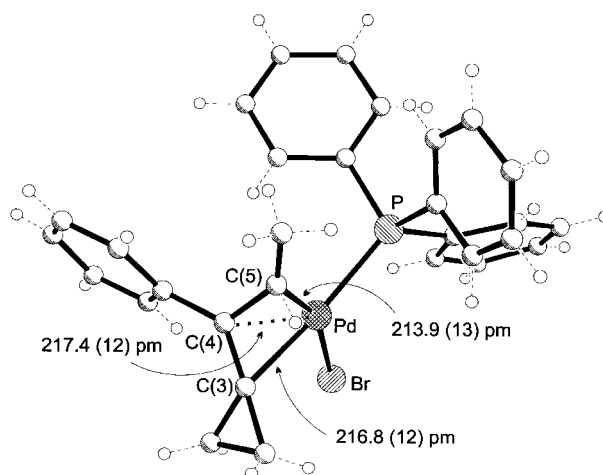


Abbildung 1. Struktur des π-Allylpalladium-Komplexes **20** im Kristall.<sup>[12]</sup>

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<sub>N</sub>2-artigen Angriff am Cyclopropyl-Kohlenstoffatom C(3) eine hochgradig gespannte Übergangsstruktur durchlaufen werden muss.<sup>[15]</sup> 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<sup>[2]</sup> alle drei Komponenten verändert werden können, was zu einer dreidimensionalen Bibliothek aus kleinen Molekülen führen kann.

Eingegangen am 17. April 2001 [Z16950]

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

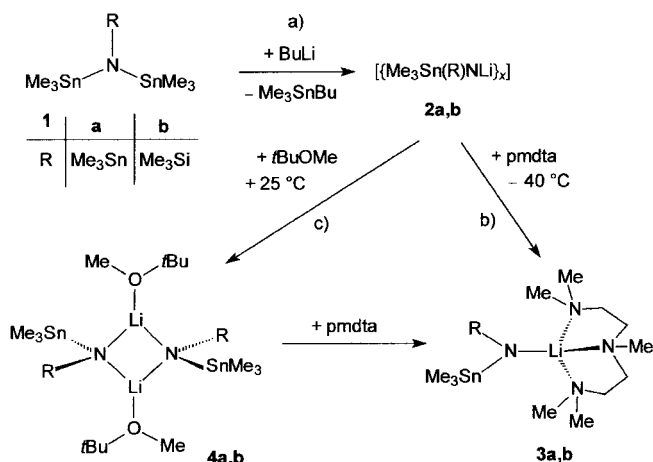
- [2] a) S. Bräse, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2741–2743; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2545–2547; b) A. de Meijere, H. Nüske, M. Es-Sayed, T. Labahn, M. Schroen, S. Bräse, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3881–3884; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3669–3672.
- [3] Bicyclopropyliden **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. Varaparthi, *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. Bouysy, 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  $\mu\text{mol}$ , 5 Mol-%)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 23.2 mg (100  $\mu\text{mol}$ , 10 Mol-%) TFP, 204 mg (1.00 mmol) Iodbenzol **2** und 160 mg (2.00 mmol) Bicyclopropyliden **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 ( $\text{MgSO}_4$ ). 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):  $\tilde{\nu}$  = 3052, 2971, 2851, 2805 (C–H), 1598, 1494, 1447, 1373, 1261, 1118, 1071, 926, 762, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21–1.43 (m, 4H; cPr-H), 1.28 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 3H; 3-H), 2.42–2.63 (m, 4H;  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 3.58 (q,  $^3J$  = 6.7 Hz, 1H; 2-H), 3.69–3.78 (m, 4H;  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 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,  $\text{CDCl}_3$ , 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 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , cPr-C), 126.35 (+, C-4'), 127.23 (+, Ar-C), 127.77 (+, Ar-C), 128.59 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , Ar-C), 139.99 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-1); MS (70 eV),  $m/z$  (%): 243 (12) [ $\text{M}^+$ ], 228 (5) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 198 (1) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ ], 156 (1) [ $\text{M}^+ - \text{Morpholinyl} - \text{H}$ ], 128 (6) [ $\text{M}^+ - \text{Morpholinyl} - \text{C}_2\text{H}_4$ ], 114 (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_4\text{H}_4$ ]; 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 Strukturaktoren) 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  $\pi$ -Allylpalladium-Komplexes mit einem unsymmetrisch substituierten sekundär- bzw. tertiär 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(trimethylstannyl)amid und *N*-Lithiumtrimethylstannyl(trimethylsilyl)amid\*\*

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

Das herausragende präparative Potential von *N*-Lithium-silylamiden, insbesondere von *N*-Lithiumbis(trimethylsilyl)-amid  $[\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2]$ ,<sup>[1]</sup> ist ausführlich dokumentiert worden.<sup>[2]</sup> Dagegen sind die verwandten Zinnverbindungen bisher unbekannt, und *N*-Lithiumstannylamiden wurde generell wenig Beachtung geschenkt.<sup>[3]</sup> Dies lässt sich vermutlich auf die im Vergleich zur Si-N-Bindung deutlich erhöhte Reaktivität der Sn-N-Bindung<sup>[4]</sup> 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 Amid, die eine oder zwei Trimethylstannylgruppen am Stickstoffatom tragen, ist daher ein attraktives Ziel. Uns gelang erstmalig die Herstellung von *N*-Lithiumbis(trimethylstannyl)amid  $[\text{LiN}(\text{SnMe}_3)_2]$  **2a** und *N*-Lithiumtrimethylsilyl(trimethylstannyl)amid  $[\text{LiN}(\text{SiMe}_3)(\text{SnMe}_3)]$  **2b** über die 1:1-Umsetzung von Tris(trimethylstannyl)amin  $(\text{Me}_3\text{Sn})_3\text{N}$  **1a**<sup>[5]</sup> bzw. Trimethylsilylbis(trimethylstannyl)amin  $(\text{Me}_3\text{Sn})_2\text{NSiMe}_3$  **1b**<sup>[6]</sup> 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 1 a) 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.