

Diastereoselektive palladiumvermittelte Synthese von vicinalen Diaminen über ein dynamisches Gleichgewicht**

Gregory R. Cook,* P. Sathya Shanker und Ketheeswaran Pararajasingham

Palladiumkatalysierte Reaktionen unter Substitution an der Allylgruppe haben sich in der organischen Synthese als sehr leistungsfähige Methoden erwiesen.^[1] Ihre stereoselektiven Varianten konzentrierten sich bisher in erster Linie auf enantioselektive Prozesse mit chiralen Liganden und achiralen Substraten.^[2] Wenn chirale Substrate verwendet werden, so bestimmt die Konfiguration der allylischen Abgangsgruppe über einen doppelten Inversionsmechanismus die Konfiguration des Produkts. Im Unterschied dazu ist die Diastereoselektivität bei der nucleophilen Addition an π -Allylkomplexe des Palladiums mit einem benachbartem Stereozentrum bisher nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden.^[2–4] Eine Untersuchung der asymmetrischen Induktion durch acyclische Substrate bei intermolekularen Reaktionen liegt bislang nicht vor.^[5] Wenn Stereozentren außerhalb des Allylgerüsts in der Lage sein sollen, die Addition eines Nucleophils zu kontrollieren, dann muß der Palladiumkomplex eine schnelle Inversion an der Allylgruppe eingehen können (Abbildung 1). Unser Interesse an Übergangsmetallkomplexen mit dynamischem Verhalten^[6] veranlaßte uns, die Diastereoselektivität in einem solchen System zu untersuchen, und hier berichten wir über unsere Ergeb-

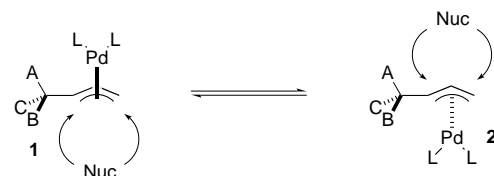


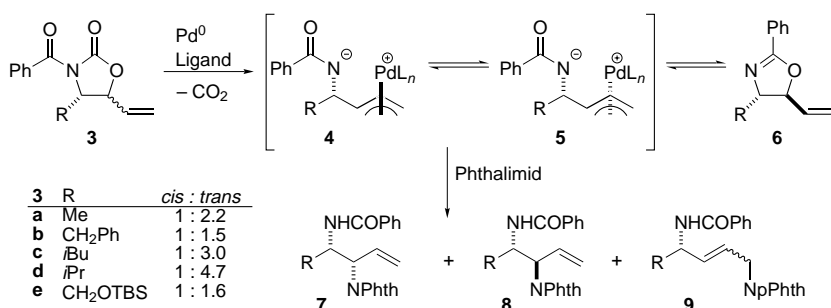
Abbildung 1. Das Problem der Selektivität des nucleophilen Angriffs bei dynamischen diastereomeren Komplexen.

nisse. Der hier betrachtete Prozeß ist ein Beispiel für eine durch Palladium vermittelte, kinetisch kontrollierte diastereoselektive Synthese über ein dynamisches Gleichgewicht^[3b, 7] (im Englischen wird hierfür der Begriff „dynamic kinetic resolution“^[7a] verwendet).

Bei der allylischen Substitution müssen verschiedene Aspekte der Regio- und Stereoselektivität berücksichtigt werden. Die palladiumkatalysierte Reaktion begünstigt nor-

malerweise die Addition am weniger stark substituierten Terminus. Dieses Reaktivitätsmuster muß bei den Komplexen **1** und **2** (Abbildung 1) umgekehrt werden, damit ein neues Stereozentrum entstehen kann. Obwohl viele Allylkomplexe eine stabile Konfiguration aufweisen, ist eine schnelle Gleichgewichtseinstellung nicht ungewöhnlich, und dies führt in der Regel zum Verlust der stereochemischen Information an der Allylgruppe. Für die Selektivität bei einem diastereoselektiven Prozeß wie dem hier beschriebenen ist das Verhältnis der Geschwindigkeiten der π -Allyl-Inversion und der nucleophilen Addition von Bedeutung (Abbildung 1).

Wie wir bereits früher gezeigt haben,^[6] reagieren 5-Vinyl-oxazolidinone **3**, die aus α -Aminosäuren erhalten wurden, in Gegenwart von Palladium(0)-Katalysatoren zu 5-Vinyl-oxazolinonen **6**. Die Reaktion verläuft über eine oxidative Insertion, die Abspaltung von CO₂ und einen anschließenden Ringschluß am Amid-Sauerstoffatom (Schema 1). Die Oxazoline wurden in erhöhten Diastereomerenverhältnissen (im



Schema 1. Pd⁰-vermittelte Synthese chiraler vicinaler Diamine aus chiralen Oxazolidinonen. Phth = Phthalimidyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Vergleich zu denen der Edukte) gebildet, was darauf hindeutet, daß die intermediären π -Allylpalladiumkomplexe **4** und **5** in einem schnellen Gleichgewicht miteinander stehen. Die Oxazoline **6** wurden zusätzlich durch den Palladiumkatalysator ionisiert und standen im Gleichgewicht mit **4** und **5**, so daß die Produkte in einem thermodynamisch kontrollierten Verhältnis entstehen. Wir nahmen an, daß es möglich sein sollte, diese dynamischen Zwischenstufen abzufangen, wenn man sie mit stickstoffhaltigen Nucleophilen unter kinetischer Kontrolle zu den chiralen Diaminen **7** und/oder **8** umsetzt.

Die Oxazolidinone **3a–e** wurden nach bekannten Verfahren als Diastereomeren-Gemische aus α -Aminosäuren hergestellt.^[6] Die Ergebnisse der allylischen Substitution mit Phthalimid als Nucleophil sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Umsetzung von **3a** mit 1 Mol-% $[(\pi\text{-Allyl})\text{PdCl}]_2$, 4 Mol-% 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ethan (dppe) und Phthalimid in Gegenwart katalytischer Mengen an Kaliumphthalimidat in THF bei Raumtemperatur lieferte nach 20 Stunden ein Isomerengemisch der *syn*- und *anti*-1,2-Diamine (**7a:8a** = 97:3) und des regioisomeren 1,4-Diamins **9a**. Erfreulicherweise ermittelten wir ein Regioisomerenverhältnis von 5.5:1 zugunsten des 1,2-Isomers. Der Einsatz von 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)propan (dppp) oder -butan (dppb) als Liganden führte zu einer geringeren Diastereoselektivität bei gleichbleibender Regioselectivität (Tabelle 1, Nr. 2 bzw.

[*] Prof. G. R. Cook, P. S. Shanker, K. Pararajasingham
Department of Chemistry
North Dakota State University
Fargo, ND 58105 (USA)
Fax: (+1) 701-231-8831
E-mail: grcook@plains.nodak.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (OSR 9452892) und der North Dakota State University gefördert.

Tabelle 1. Dynamische kinetische Trennung von diastereomeren 5-Vinyl-oxazolidinonen **3**.^[a]

Nr.	Edukt	Ligand	Reaktions- dauer [h]	1,2:1,4 (7 + 8 : 9)	<i>syn:anti</i> (7 : 8)	Gesamt- ausb. [%]
1	3a	dppe	20	5.5:1	97:3	97
2	3a	dppp	2	6.0:1	95:5	92
3	3a	dppb	1	6.0:1	94:6	98
4	3a	dppf	0.5	7.0:1	93:7	97
5	3b	dppp	1.5	1.6:1	97:3	98
6	3c	dppp	2	3.2:1	> 99:1	91
7	3d	dppp	2	7.9:1	> 99:1	99
8	3e	dppb	5	3.6:1	> 99:1	98

[a] Alle Reaktionen wurden bei 25 °C mit 1 Mol-% des Pd-Katalysators (Dimer) und 4 Mol-% des Liganden in THF durchgeführt. Die Isomerenverhältnisse wurden NMR-spektroskopisch bestimmt.

3). Die Geschwindigkeit dieser Reaktionen war wesentlich größer als bei Verwendung von dppe, die Umsetzung war bereits nach zwei Stunden oder weniger vollständig. Mit dem Liganden 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen (dppf) und dem Substrat **3a** wurde die beste Regioselektivität und die geringste Diastereoselektivität erhalten (Nr. 4).

Mit zunehmender Größe des Substituenten am stereogenen Zentrum stiegen auch die Selektivitäten an. Das von Phenylalanin abgeleitete Substrat **3b** führte unter den Standardbedingungen (Tabelle 1) mit dem Liganden dppp zu Diaminprodukten in guter Diastereoselektivität (97:3), die Regioselektivität nahm dabei jedoch beträchtlich ab (Nr. 5). Beim Wechsel des Substituenten von einer Benzyl- über die Isobutyl- (\rightarrow **3c**) zur Isopropylgruppe (\rightarrow **3d**) nahmen die Regio- und die Diastereoselektivität zu (Nr. 5–7). In den beiden letztgenannten Fällen war das *syn*-Produkt das einzige ¹H-NMR-spektroskopisch nachweisbare Diastereomer. Auch die Reaktion des von Serin abgeleiteten Substrats **3e** verlief unter hervorragender Diastereoselektivität (Nr. 8). Die nach der Reinigung bestimmte Ausbeute war in allen Fällen größer als 90 %.

Der Einfluß von chiralen Liganden bei der allylischen Aminierung wurde mit verschiedenen Binaphthyliganden untersucht. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Obwohl die Selektivitäten bei der Reaktion der methylsubstituierten Verbindung **3a** mit chiralen Ligan-

den generell geringer waren als mit achiralen Liganden, ließen sich interessanterweise unterschiedliche konstruktive (matched) oder destruktive Einflüsse (mismatched) der chiralen Liganden feststellen (Tabelle 2, Nr. 1 und 2). Die Verwendung des (*R*)-BINAP-Liganden führte zu einer besseren Regioselektivität als die des (*S*)-BINAP-Liganden (3:1 gegenüber 1.5:1), während mit letzterem eine bessere Diastereoselektivität erhalten wurde (96:4 gegenüber 88:12). Da das *syn*-Produkt in beiden Fällen gebildet wurde, wird die Diastereoselektivität nicht vom Liganden, sondern vom Substrat kontrolliert. Mit allen anderen Substraten ergab ebenfalls der (*R*)-Ligand die größere Regioselektivität, und die Selektivitäten waren generell besser als mit achiralen Liganden. Die beste Regioselektivität (20:1) wurde in der Reaktion der benzylsubstituierten Verbindung **3b** unter Verwendung von (*R*)-BINAP erzielt; dabei entsteht **7b** als einziges im ¹H-NMR-Spektrum nachweisbares Diastereomer (Nr. 3). Ebenso gut verläuft die Aminierungsreaktion mit (*R*)-Tol-BINAP (Nr. 5). Interessanterweise liefert der (*S*)-Ligand mit dem Substrat **3b** schlechtere Ergebnisse sowohl bezüglich der Regio- als auch der Diastereoselektivität.

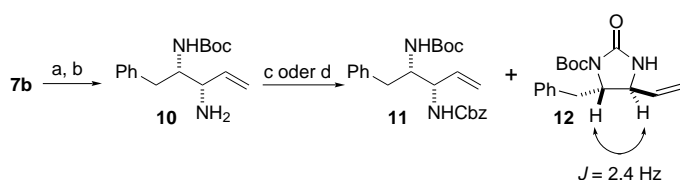
Ein sterischer Effekt auf die Selektivitäten wurde zwar auch bei den Reaktionen mit den chiralen Liganden festgestellt (vgl. Nr. 7 und 9), doch das Benzylderivat **3b** folgte nicht dem gleichen Trend wie in den vorangegangenen Versuchen mit achiralen Liganden. Welche Rolle die Benzylgruppe für das Erzielen einer hohen Regioselektivität spielt, bleibt unklar. Elektronische Effekte bei der Wechselwirkung des aromatischen Systems mit dem BINAP-Liganden könnten vorhandene sterische Einflüsse abschwächen, aber die Art dieser Wechselwirkung ist nicht offensichtlich. Im Falle der Oxazolidinone **3b–e** wurde die Diastereoselektivität praktisch vollständig vom Substrat gesteuert, hier waren ausschließlich die *syn*-Isomere der 1,2-Produkte nachweisbar.

Die weitere Umsetzung des Diamins **7b** verlief problemlos (Schema 2). Nach Einführung der *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Schutzgruppe und selektiver Hydrazinolyse zum Abtrennen der Phthalimid- und Benzoylgruppen wurde das einfach geschützte Diamin **10** in hoher Ausbeute erhalten. Unsere anfänglichen Versuche, in denen wir das freie Amin durch Umsetzen mit CbzCl und Triethylamin mit einer Benzyloxy-

Tabelle 2. Einfluß von chiralen Liganden auf Regio- und Diastereoselektivität.^[a]

Nr.	Edukt	Ligand	Reaktions- dauer [min]	1,2:1,4 (7 + 8 : 9)	<i>syn:anti</i> (7 : 8)	1,2 ^[b]	Ausbeute [%] 1,4 ^[b]	gesamt ^[c]
1	3a	(<i>R</i>)-BINAP	30	3:1	88:12	71	25	99
2	3a	(<i>S</i>)-BINAP	30	1.5:1	96:4	— ^[d]	— ^[d]	99
3	3b	(<i>R</i>)-BINAP	20	20:1	> 99:1	90	5	98
4	3b	(<i>S</i>)-BINAP	30	3:1	98:2	— ^[d]	— ^[d]	99
5	3b	(<i>R</i>)-Tol-BINAP	10	19:1	> 99:1	91	5	98
6	3b	(<i>S</i>)-Tol-BINAP	30	3.5:1	98:2	— ^[d]	— ^[d]	99
7	3c	(<i>R</i>)-BINAP	20	3.4:1	> 99:1	77	22	99
8	3c	(<i>S</i>)-BINAP	20	2.2:1	> 99:1	— ^[d]	— ^[d]	99
9	3d	(<i>R</i>)-BINAP	20	10:1	> 99:1	81	9	89
10	3d	(<i>S</i>)-BINAP	20	10:1	> 99:1	— ^[d]	— ^[d]	89
11	3e	(<i>R</i>)-Tol-BINAP	20	6.5:1	> 99:1	81	12	94
12	3e	(<i>S</i>)-Tol-BINAP	20	1:1	> 99:1	— ^[d]	— ^[d]	92

[a] Alle Reaktionen wurden bei 25 °C mit 1 Mol-% des Pd-Katalysators (Dimer) und 4 Mol-% des Liganden in THF durchgeführt. Isomerenverhältnisse wurden NMR-spektroskopisch bestimmt. [b] Nach der chromatographischen Trennung bestimmt. [c] Vor der chromatographischen Trennung bestimmt. [d] Nicht bestimmt. – BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl; Tol-BINAP = 2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl.



Schema 2. a) Boc_2O , DMAP; b) $\text{H}_2\text{NNH}_2/\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 89% (über zwei Stufen); c) CbzCl , Et_3N , 14% (**11**) und 38% (**12**); d) CbzCl , NaOH (aq.), 85% (nur **11**). – Cbz = Benzyloxycarbonyl, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

carbonylgruppe schützen wollten, lieferten in geringer Ausbeute **11** und den cyclischen Harnstoff **12**. Die Ausbeute an **11** konnte auf 85% gesteigert werden, wenn Natronlauge als Base eingesetzt wurde, und **12** wurde nicht gebildet. Die relative Konfiguration von **7b** wurde durch Vergleich der Protonenkopplungskonstanten von **12** mit denen von anderen cyclischen Harnstoffen^[8] bestimmt. Eine zusätzliche Bestätigung der stereochemischen Zuordnung wurde anhand der gezielten Herstellung des als Nebenprodukt gebildeten Diastereomers **8b** erhalten.^[9]

Wir haben einen neuen palladiumvermittelten Prozeß zur dynamischen kinetischen Diastereomerentrennung entwickelt, der einen einfachen Zugang zu enantio- und diastereomerenreinen *syn*-1,2-Diaminen eröffnet. Die Verwendung vicinaler Diamine als chirale Auxiliare und chirale Liganden ist wohlbekannt.^[10] Außerdem sind ungewöhnliche Diaminosäuren wichtige Bestandteile neuartiger Protease-Inhibitoren.^[11]

Experimentelles

Herstellung von **7b** (repräsentatives Verfahren): Das Oxazolidinon **3b** (345 mg, 1.123 mmol), (*R*)-BINAP (28 mg, 0.094 mmol), Phthalimid (182 mg, 1.236 mmol), Kaliumphthalimidat (21 mg, 0.112 mmol) und $[(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)_2\text{PdCl}]_2$ (4.1 mg, 0.011 mmol) wurden in einem Reagensglas zusammengegeben, das mit einem Gummiseptum verschlossen wurde. Das Reagensglas wurde dreimal evakuiert und mit Stickstoff wieder befüllt. Nach Zugabe von THF (4 mL) wurde das Reaktionsgemisch 20 min bei Raumtemperatur gerührt, bis der Verbrauch der Ausgangsstoffe dünn-schichtchromatographisch festgestellt wurde. Die Lösung wurde über eine kleine Menge Kieselgel filtriert, mit 10 mL Ethylacetat/Dichlormethan (1/1) gewaschen und eingeengt, wobei ein Gemisch aus **7b** (einziges Diastereomer) und **9b** (*cis:trans* = 1:1) im Verhältnis von 20:1 erhalten wurde (452 mg, 1.101 mmol, 98% Gesamtausbeute). Nach der Trennung der Regioisomere an Kieselgel (200–400 mesh, 20 → 40% (v/v) Ethylacetat in Hexan) erhielt man reines **7b** (414 mg, 1.008 mmol) in 90% Ausbeute und **9b** (24 mg, 0.058 mmol; *cis:trans* = 1:1) in 5% Ausbeute.

7b: Farbloser Feststoff, Schmp. 126–128 °C; $[\alpha]_D^{25} = -55.8$ (*c* = 2.18 in MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.74–7.91 (m, 6H), 7.41–7.52 (m, 3H), 7.12–7.24 (m, 5H), 6.08 (ddd, *J* = 16.4, 10.5, 5.6 Hz, 1H), 5.0–5.22 (m, 4H), 2.96 (dd, *J* = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3): δ = 169.0, 166.9, 137.0, 134.6, 134.4, 132.6, 131.6, 131.5, 129.3, 128.7, 128.6, 127.1, 126.8, 123.8, 118.0, 55.7, 52.6, 38.7; IR: $\tilde{\nu}$ = 3352, 1771, 1709, 1647, 1532, 1356 cm^{-1} ; C,H,N-Analyse (%): ber.: C 76.08, H 5.40, N 6.82; gef.: C 76.05, H 5.42, N 7.00.

Eingegangen am 29. Mai 1998,

veränderte Fassung am 10. September 1998 [Z11920]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 110–113

Stichwörter: Allylkomplexe • Aminierungen • Diamine • Palladium • Stereoselektive Synthesen

- [1] Neuere Übersichtsartikel: a) S. A. Godleski in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 585; b) L. Hegedus in *Organometallics in Synthesis* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, New York, **1994**; S. 385–459; c) *Palladium Reagents and Catalysis* (Hrsg.: J. Tsuji), Wiley, New York, **1995**.
- [2] Für palladiumkatalysierte asymmetrische allylische Substitutionen siehe: a) O. Reiser, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 576; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 547; b) B. M. Trost, D. L. VanVranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395; c) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1089; d) G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 257.
- [3] Der Einfluß von chiralen Nucleophilen auf die Diastereoselektivität ist beschrieben worden: a) M. E. Humphries, B. P. Clark, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 749; b) B. M. Trost, T. L. Calkins, C. Oertelt, J. Zambrano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1713.
- [4] Der Einfluß eines Stereozentrums im allylischen Substrat in Nachbarschaft zum π -Allylkomplex ist bisher nur im Zusammenhang mit intramolekularen Cyclisierungsreaktionen oder intermolekularen Reaktionen mit cyclischen Substraten untersucht worden. Für neuere Beispiele siehe: J. Pohlmann, C. Sabater, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 656; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 633; b) R. G. P. Gatti, A. L. E. Larsson, J.-E. Bäckvall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 577; c) V. K. Aggarwal, N. Monteiro, G. J. Tarver, R. McCague, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4665; d) B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471; e) E. Keinan, Z. Roth, *Isr. J. Chem.* **1990**, 30, 305; f) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1199; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1173.
- [5] Kürzlich wurde über ein Beispiel für den Einfluß eines benachbarten Stereozentrums auf die stereoselektive Bildung eines π -Allylpalladiumkomplexes berichtet: V. Atlán, S. Racouchot, M. Rubin, C. Bremer, J. Ollivier, A. de Meijere, J. Salaün, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1131.
- [6] G. R. Cook, P. S. Shanker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3405.
- [7] a) Übersichtsartikel zu dynamischen kinetischen Stereoisomerentrennungen: R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36; für ein Beispiel aus neuerer Zeit siehe: b) R. Prétôt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 337; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 323; c) M. T. Reetz, K. Schimossek, *Chimia* **1996**, 50, 668; d) T. Hayashi, H. Iwamura, Y. Uozumi, Y. Matsumoto, F. Ozawa, *Synthesis* **1994**, 526; e) T. Hayashi, H. Iwamura, M. Naito, Y. Matsumoto, Y. Uozumi, M. Miki, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 775.
- [8] A. M. Doherty, B. E. Kornberg, M. D. Reily, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 795.
- [9] Durch partielle Hydrolyse des Oxazolins **6b** mit bekannter Konfiguration^[6] und anschließende Mitsunobu-Reaktion mit Phthalimid wurde ein Diamin erhalten, das in seinen spektroskopischen Eigenschaften dem als Nebenprodukt gebildeten Isomer **8b** entspricht.
- [10] a) Y. L. Bennani, S. Hanessian, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3161; b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483; c) A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 517; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 497.
- [11] a) D. M. Jones, J. Sueiras-Díaz, M. Szelke, B. J. Leckie, S. R. Beattie, J. Morton, S. Neidle, R. Kuroda, *J. Peptide Res.* **1997**, 50, 109; b) R. H. Bradbury, J. E. Rivett, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 151.