

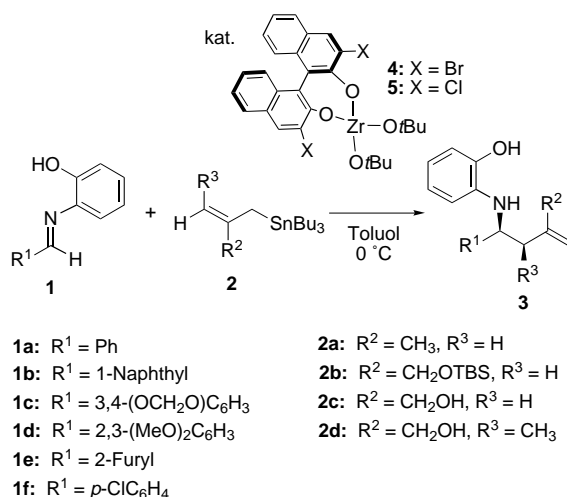
# Hoch enantioselektive Allylierung von Iminen unter Verwendung eines chiralen Zirkoniumkatalysators\*\*

Thomas Gastner, Haruro Ishitani, Ryo Akiyama und Shū Kobayashi\*

In den letzten Jahren wurden für viele grundlegende Reaktionen effiziente katalytische asymmetrische Varianten entwickelt,<sup>[1]</sup> wobei in diesem großen und sich rasant entwickelnden Gebiet viele Lewis-Säuren mit Erfolg als Katalysatoren eingesetzt wurden.<sup>[2]</sup> Diesem Ansatz folgend, wurden auch einige elegante und hoch effiziente Methoden für die katalytische asymmetrische Alkylierung von Carbonylverbindungen publiziert,<sup>[3]</sup> während für die Aza-analogen Verbindungen nur sehr wenige Beispiele bekannt sind.<sup>[4]</sup> Im Fall der Imine werden die Lewis-Säuren häufig durch das Stickstoffatom des Substrates oder des gebildeten Produktes deaktiviert oder zersetzt, und deshalb ist die Durchführung katalytischer Reaktionen schwierig.

Die Synthese chiraler Homoallylamine ist von besonderem Interesse, da diese wertvolle Intermediate sind, deren Funktionalität in einfacher Weise in eine Reihe anderer funktioneller Gruppen überführt werden kann.<sup>[5]</sup> Die erste katalytische enantioselektive Allylierung von Iminen, durchgeführt mit Allyltributylstannan unter Verwendung eines chiralen  $\pi$ -Allylpalladiumkomplexes, wurde 1998 von Yamamoto et al. beschrieben.<sup>[6]</sup> Jørgensen et al. berichteten 1999 über eine katalytische asymmetrische Allylierung von  $\alpha$ -Iminoestern.<sup>[7]</sup> Wie wir zeigen konnten, weist Zirkonium(IV) hervorragende Eigenschaften für das Design von chiralen Lewis-Säure-Katalysatoren für die Aktivierung zweizähliger Iminverbindungen auf.<sup>[8]</sup> Im Folgenden soll das Potential dieses Ansatzes anhand der Allylierung von Iminen **1** mit Allylstannanen **2** unter Bildung der Homoallylamine **3** gezeigt werden, wobei die Produkte in guten Ausbeuten und exzellenten Stereoselektivitäten erhalten wurden (Schema 1).

Zunächst untersuchten wir verschiedene BINOL-Derivate und Additive, wobei die besten Ergebnisse mit in situ aus  $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$  und einer äquimolaren Menge an (*R*)-3,3'-Dibrom-1,1'-bi-2-naphthol ((*R*)-3,3'-Br<sub>2</sub>BINOL) oder (*R*)-3,3'-Dichlor-1,1'-bi-2-naphthol ((*R*)-3,3'-Cl<sub>2</sub>BINOL) in Toluol hergestellten Katalysatoren erzielt wurden.<sup>[9]</sup> Das Imin **1a** wurde mit den Stannanen **2a–2c** umgesetzt (Tabelle 1). Mit **2a** und **2b** wurden nur mäßige Enantioselektivitäten er-



Schema 1. Katalytische asymmetrische Allylierung von Iminen. TBS = *t*BuMe<sub>2</sub>Si.

Tabelle 1. Enantioselektive Allylierung von Iminen mit den Allylstannanen **2a–c**.

Nr.	Imin	Stannan	Ausb. [%]	ee [%]
1	<b>1a</b>	<b>2a</b>	74	55
2	<b>1a</b>	<b>2b</b>	74	54
3	<b>1a</b>	<b>2c</b>	86	83
4	<b>1b</b>	<b>2c</b>	91	68

reicht,<sup>[10]</sup> wobei Reaktionszeiten von bis zu 30 Stunden benötigt wurden. Eine bemerkenswerte Beschleunigung der Reaktion unter gleichzeitiger Verbesserung der Enantioselektivität wurde beim Stannan **2c** beobachtet, das eine freie Alkoholfunktion aufweist.<sup>[10]</sup> Nach nur zweistündiger Reaktionszeit betrug die Ausbeute 86 % und der Enantiomerenüberschuss 83 %. Zur Ausweitung dieses Ansatzes wurde auch das Allylstannan **2d** mit einem Methylsubstituenten an C3 eingesetzt.<sup>[11]</sup> Hierbei konnten verbesserte Enantioselektivitäten und sehr hohe *syn:anti*-Verhältnisse erhalten werden (Tabelle 2). Die absolute Konfiguration von **3cd** ( $\text{R}^1 = 3,4\text{-(OCH}_2\text{O)C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ) wurde durch Röntgenstrukturanalyse zu *3R,4S* bestimmt.<sup>[12]</sup> Es ist bemerkenswert, dass mit den Katalysatoren **4** und **5** nahezu identische Ausbeuten und asymmetrische Induktionen erhalten wurden. Nur bei der Umsetzung von **1e** führte der Katalysator **5** zu einer höheren Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 5).<sup>[13]</sup>

Der vorgeschlagene Katalysezyklus dieser asymmetrischen Reaktion ist in Schema 2 gezeigt. Der aktive Katalysator wird

Tabelle 2. Enantioselektive Allylierung von Iminen mit **2d**.

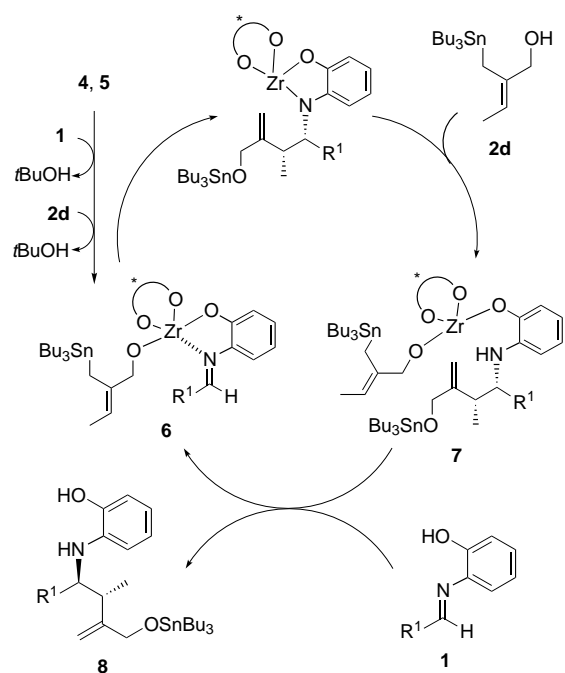
Nr.	Kat. <sup>[a]</sup>	Imin	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	ee [%]
1	<b>4</b>	<b>1a</b>	84	93
2	<b>4</b>	<b>1b</b>	81	95
3	<b>4</b>	<b>1c</b>	72	91
4	<b>4</b>	<b>1d</b>	71	94
5	<b>5</b>	<b>1e</b>	76	92
6	<b>4</b>	<b>1f</b>	78	87

[a] 10 Mol-%. [b] Das NMR-spektroskopisch bestimmte *syn:anti*-Verhältnis betrug in allen Fällen > 95:5.

[\*] Prof. Dr. S. Kobayashi, Dr. T. Gastner, Dr. H. Ishitani, R. Akiyama  
 Graduate School of Pharmaceutical Sciences  
 The University of Tokyo  
 CREST, Japan Science and Technology Corporation (JST)  
 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 (Japan)  
 Fax: (+81)3-5684-0634  
 E-mail: skobayas@mol.f.u-tokyo.ac.jp

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur unterstützt. Wir danken Dr. Motoo Shiro (Rigaku Co. Ltd.) für die Durchführung der Röntgenstrukturanalyse von **3cd**. T.G. dankt der Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) für ein Postdocstipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 2. Vorgeschlagener Katalysezyklus.

durch Bindung der Alkoholfunktionen des Imins **1** und des Allylstannans **2d** an das Zirkoniumatom gebildet.<sup>[14]</sup> In einer intramolekularen En-artigen Reaktion greift das Allylstannan an der C-N-Doppelbindung an, wobei das Intermediat **7** entsteht.<sup>[15]</sup> Das Produkt **8** wird freigesetzt, und das Intermediat **6** wird durch die Bindung von **1** an das Zirkoniumzentrum regeneriert.

Weiterhin konnten exzellente Ergebnisse für die Umsetzung des Allylstannans **2c** erzielt werden, wenn der Katalysator **4** oder **5** in THF unter Zusatz von zwei Äquivalenten Methanol als Additiv präpariert wurde (Tabelle 3). Nach der Herstellung des Katalysators wurde das THF verdampft und

Tabelle 3. Enantioselektive Allylierung von Iminen mit **2c** unter Verwendung des neuen, unter Zusatz von Methanol hergestellten Zirkoniumkatalysators.

Nr.	Kat. <sup>[a]</sup>	Imin	Ausb. [%]	ee [%]
	<b>4</b>	<b>1a</b>	77	96
2	<b>5</b>	<b>1b</b>	85	97
3	<b>4</b>	<b>1c</b>	84	99
4	<b>4</b>	<b>1d</b>	80	87
5	<b>4</b>	<b>1e</b>	68	96

[a] 10 Mol-%.

die Reaktion wie beschrieben in Toluol durchgeführt.<sup>[17]</sup> Dieses modifizierte Katalysatorsystem lieferte deutlich bessere Enantioselektivitäten. Während die Reaktion von **1a** mit **2c** von 83 auf 96 % ee verbessert werden konnte (Tabelle 1, Nr. 3, und Tabelle 3, Nr. 1), ergab die Umsetzung von **1b** mit **2c** unter Verwendung des Katalysators **5** eine Steigerung von 67 auf 97 % ee. Bei der Reaktion von **1a** mit **2d** wurde das syn-Addukt (syn:anti > 95:5) mit 99 % ee erhalten. NMR-Unter-

suchungen lieferten nur wenig brauchbare Informationen über die Struktur des gebildeten Katalysators, Kontrollexperimenten zufolge ist aber auch Wasser anstelle von Methanol effektiv, und auch der Zusatz von nur einem Äquivalent des Additivs führte zu ähnlichen Ergebnissen. Wir vermuten, dass das Additiv zu einer Deoligomerisierung von weniger selektiven oligomeren Katalysatorstrukturen führt und so der gewünschte aktive monomere Katalysator gebildet wird.<sup>[16]</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurde ein sehr effizientes katalytisches asymmetrisches Verfahren für die Synthese substituierter Homoallylamine aus Iminen entwickelt. Für alle Substrate konnten hohe Ausbeuten und exzellente Diastereo- und Enantioselektivitäten erzielt werden. Versuche zur Ausweitung dieses grundlegenden Konzeptes, welches einen einfachen Zugang zu vielen chiralen Bausteinen eröffnet, und weitere Untersuchungen zur Klärung der exakten Struktur des Katalysators und zum Mechanismus sind zurzeit in Bearbeitung.

### Experimentelles

Repräsentative Vorschrift für die Umsetzung des Imins **1a** mit dem Allylstannan **2d**: Zu einer Lösung von  $\text{Zr}(\text{O}i\text{Bu})_4$  (0.13 mmol) in Toluol (5.0 mL) wurde (*R*)-3,3'-Br<sub>2</sub>BINOL (0.13 mmol) gegeben und die erhaltene Lösung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden bei 0 °C Lösungen von **1a** (1.3 mmol) und **2d** (1.3 mmol) in Toluol (jeweils 2.5 mL) nacheinander zugegeben. Die Mischung wurde 12 h gerührt, mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Das wie üblich erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Das Diastereomerenverhältnis wurde NMR-spektroskopisch bestimmt und die optische Reinheit durch HPLC unter Verwendung einer chiralen Säule.<sup>[17]</sup>

Eingegangen am 23. November 2000 [Z 16170]

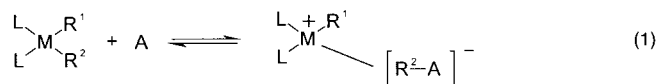
- [1] a) M. Wills, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3101–3120; b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; c) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**.
- [2] a) K. Narasaka, *Synthesis* **1991**, 1–11; b) M. Santelli, J.-M. Pons, *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC Press, New York, **1996**.
- [3] Katalytische asymmetrische Aldolreaktion: Übersichtsartikel: a) E. M. Carreira in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 3* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 998–1074; b) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095–1120; c) H. Gröger, E. M. Vogl, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1137–1141; d) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357–389; e) T. Bach, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 433–435; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 417–419; siehe auch f) H. Ishitani, Y. Yamashita, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5403–5404. Katalytische asymmetrische Allylierung von Aldehyden: Übersichtsartikel: g) A. Yanagisawa in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 2* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 965–982.
- [4] Übersichtsartikel: S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069–1094.
- [5] Siehe z. B.: a) Q. B. Broxterman, B. Kaptein, J. Kamphuis, H. E. Schoemaker, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6286–6300; b) S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9606–9614.
- [6] a) H. Nakamura, K. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4242–4243; b) M. Bao, H. Nakamura, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 131–134. Zur Verwendung von Allyltrimethylstannan anstelle von Allyltributylstannan siehe: c) K. Nakamura, H. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2614–2615.

- [7] F. Fang, M. Johannsen, S. Yao, N. Gathergood, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4844–4849.
- [8] a) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153–7154; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431–432; c) S. Kobayashi, S. Komiyama, H. Ishitani, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1026–1028; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 979–981; d) H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3369–3372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3186–3188; e) H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 762–766; f) S. Kobayashi, K. Kusakabe, H. Ishitani, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1225–1227; g) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180–8186. Auch Ytterbium(III) wurde für die katalytische Aktivierung von Iminen verwendet; h) H. Ishitani, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357–7360. Weiterhin sind Seltenerdmetalle (Sc, Y, Ln) für diesen Ansatz viel versprechend; i) S. Kobayashi, M. Araki, H. Ishitani, S. Nagayama, I. Hachiya, *Synlett* **1995**, 233–234; j) S. Kobayashi, M. Araki, M. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5773–5776.
- [9] S. Kobayashi, Y. Hasegawa, H. Ishitani, *Chem. Lett.* **1998**, 1131–1132.
- [10] W. J. Vloon, J. C. van den Bos, G.-J. Koomen, K. Pandit, *Tetrahedron* **1992**, *38*, 8317–8328.
- [11] Siehe auch Lit. [10]. Verbindung **2d** wurde entsprechend dieser Vorschrift hergestellt.
- [12] Die absolute Konfiguration wurde nach der Überführung von **3cd** in den (1S)-Camphansäurediester durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt (siehe Hintergrundinformationen). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-157494“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [13] Zum Einfluss der Hydroxygruppe des Imins und zur Entschützung des Produktes zum freien Amin siehe Lit. [8a].
- [14] NMR-spektroskopisch konnten wir zeigen, dass ein Allylalkohol als Modellverbindung an das Zirkoniumzentrum des Katalysators gebunden wird. Daher wird angenommen, dass die Bindung des Allylstannans **2c** zu einem höher organisierten Übergangszustand und damit zu besseren Enantioselektivitäten und größeren Reaktionsgeschwindigkeiten führt. Wenn äquimolare Mengen an **4** und **2d** vorgelegt wurden und das Imin **1a** erst nach einer Stunde zugegeben wurde, wurde das Produkt nicht gebildet. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich ein Allyltransfer vom Zinn- auf das Zirkoniumzentrum (A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001–7002). Auch wegen des bei Verwendung von **2d** gebildeten Produktes können wir ausschließen, dass die Reaktion über einen Allyltransfer vom Zirkoniumatom auf das Imin verläuft.
- [15] Die relative und die absolute Konfiguration des Produktes werden durch den vorgeschlagenen Katalysezyklus erklärt.
- [16] E. Vogl, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1671–1680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570–1577.
- [17] Einzelheiten sind in den Hintergrundinformationen zu finden.

## Die ersten nichtkoordinierenden Dendrimer-Polyanionen – neuartige Cokatalysatoren für die metallocenkatalysierte Olefinpolymerisation

Michael Mager,\* Sigurd Becke, Heike Windisch und Uwe Denninger

Die metallocenkatalysierte Polymerisation unpolarer Monomere (insbesondere  $\alpha$ -Olefine) erlaubt die Herstellung von Polymeren mit völlig neuer Polymerarchitektur und neuen Eigenschaften.<sup>[1]</sup> Darüber hinaus können Metallocen-Katalysatorsysteme aufgrund ihrer hohen Aktivität in sehr geringer Menge eingesetzt werden und im Produkt verbleiben, wodurch die Aufarbeitung des Polymerisats vereinfacht wird. Im aktiven Zustand während der Polymerisation liegt der Metallocenkomplex als Kation  $[L_2MR^1]^+$  vor, welches durch ein nichtkoordinierendes Anion  $[R^2A]^-$  stabilisiert wird.<sup>[2, 3]</sup> Dieses Kontaktionenpaar kann dadurch gebildet werden, dass ein neutrales Metallocen mit einem aktivierenden Cokatalysator umgesetzt wird, der einen Liganden des Metallocens abstrahiert [Gl. (1)]. Methylaluminoxan (MAO),<sup>[4, 5]</sup> ein



aus  $AlMe_3$  und Wasser herstellbares Kondensationsprodukt komplexer Struktur, sowie das Perfluorphenylboran  $B(C_6F_5)_3$ <sup>[3g, 6, 7]</sup> sind die bislang industriell bedeutendsten Beispiele für solche Cokatalysatoren. Die Wechselwirkung innerhalb des Ionenpaares  $[L_2MR^1]^+[R^2A]^-$  hat bei einem gegebenen Ligandensystem L einen entscheidenden Einfluss auf die katalytischen Eigenschaften wie Aktivität, Lebensdauer der aktiven Spezies, Kettenabbruchs- und Übertragungsreaktionen sowie Regio- und Stereoregularität.<sup>[3w, x, 8]</sup> Verstärktes Interesse gilt daher der Synthese von neuen, nichtkoordinierenden Anionen geringer Nucleophilie, was durch eine weitreichende Delokalisation der negativen Ladung<sup>[9]</sup> oder sterische Abschirmung<sup>[3x, 10]</sup> erreicht werden kann. Tris(perfluorbiphenyl)alkylborate,<sup>[11]</sup> (Perfluoraryl)-fluoroaluminate<sup>[12]</sup> und triorganosilylsubstituierte Tetrakis(perfluorphenyl)borate<sup>[13]</sup> sind Beispiele für Anionen, in welchen neben der Delokalisierung der negativen Ladung auch der sterische Anspruch im Vergleich zu dem in  $[R^2B(C_6F_5)_3]^-$  erhöht ist. Ziel der Arbeit war, die Polymerisationseigenschaften von Metallocen-Anion-Paaren mit sterisch extrem anspruchsvollen Anionen zu untersuchen. Dendrimere, definierte, hochverzweigte und hochfunktionelle Moleküle großer Raumerfüllung, sind in diesem Zusammenhang bislang noch nicht beschrieben worden.<sup>[14]</sup> Carbosilan-Dendrimere schienen besonders geeignet, da die Si-C-

[\*] Dr.-Ing. M. Mager, Dr. S. Becke, Dr. H. Windisch, Dr. U. Denninger  
Bayer AG  
ZSB Zentrale Forschung, Materialforschung  
Gebäude Q 18, 51368 Leverkusen (Deutschland)  
Fax: (+49)214-30-52172  
E-mail: Michael.Mager.MM@bayer-ag.de