

# Asymmetrische Synthese von Allylaminen mit N-substituierten quartären Stereozentren durch Palladium(II)-katalysierte Aza-Claisen-Umlagerungen\*\*

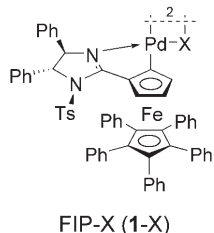
Daniel F. Fischer, Zhuo-qun Xin und René Peters\*

Professor Dieter Seebach zum 70. Geburtstag gewidmet

Enantiomerenreine Allylamine sind wertvolle Synthesebausteine, da sie zwei äußerst vielseitige funktionelle Gruppen enthalten. Zwei häufig verwendete Herstellungsmethoden sind die übergangsmetallkatalysierte allylische Substitution<sup>[1]</sup> und die Aza-Claisen-Umlagerung von Trihalogenacetimidaten (Overman-Umlagerung),<sup>[2]</sup> doch mit keiner dieser beiden Methoden konnten bislang auf katalytischem Wege quartäre Stereozentren enantioselektiv gebildet werden. Da quartäre Kohlenstoffzentren mit einem Stickstoffsubstituenten ein weit verbreitetes Strukturmotiv in bioaktiven natürlichen und synthetischen Verbindungen sind,<sup>[3]</sup> ist die katalytische asymmetrische Einführung solcher Stereozentren eine wichtige Aufgabe. Enantiomerenreine Allylamine mit einem quartären N-substituierten Stereozentrum sind besonders attraktiv für die Synthese von quartären Aminosäuren.<sup>[4]</sup> Diese Verbindungen sind wichtige Zielstrukturen wegen ihrer Fähigkeit, helicale Peptidstrukturen zu induzieren,<sup>[5]</sup> und weil Peptide, in die quartäre Aminosäuren eingebaut sind, eine erhöhte Stabilität gegen Proteasen aufweisen.<sup>[6]</sup>

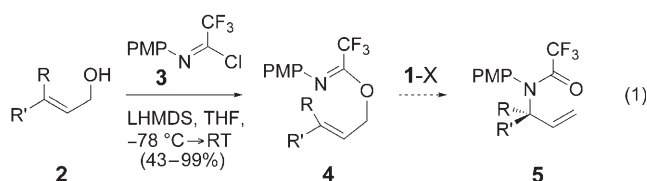
Kürzlich haben wir den planar-chiralen Ferrocenyl-Imidazolin-Palladacyclus-Katalysator **1-X** (FIP-X) entwickelt, der bis dato unerreichte Aktivitäten für die hoch enantioselektive

Aza-Claisen-Umlagerung von *E*-konfigurierten allylischen PMP-Trifluoracetimidaten erzielte (PMP = *p*-Methoxyphenyl).<sup>[2b]</sup> **1-X** ist dabei etwa 50- bis 100-mal aktiver als die besten zuvor beschriebenen Katalysatoren. Die außergewöhnlich hohe katalytische Aktivität kann auf den Pentaphenylcyclopentadienyl-Liganden (Cp<sup>Ph</sup>) zurückgeführt werden und lässt sich zumindest

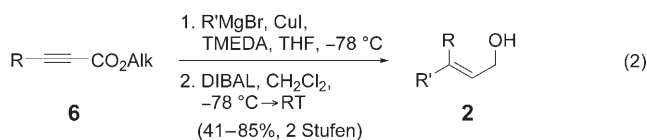


teilweise durch die elektronenziehende Wirkung der fünf Phenylsubstituenten erklären, die die Lewis-Acidität des Palladiumzentrums in **1-X** verstärkt.

Diese ausgezeichnete katalytische Aktivität hat uns dazu veranlasst, den Aufbau quartärer Stereozentren durch die Umlagerung von 3,3-disubstituierten allylischen Trifluoracetimidaten **4** zu untersuchen, die aus den Allylkoholen **2** hergestellt wurden [Gl. (1)].<sup>[7]</sup>



Die nahezu isomerenreinen 3,3-disubstituierten Allylkohole **2** wurden durch CuI-vermittelte 1,4-Additionen an die Methyl- oder Ethyl-2-inoate **6** und anschließende DIBAL-Reduktion hergestellt [Gl. (2)].



Alk = Me, Et; R = Me, CH<sub>2</sub>OBn;  
R' = Me, Et, *n*Pr, *n*Bu, Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, TIPSO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>

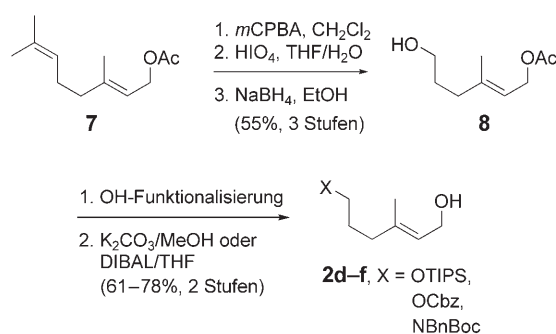
Funktionalisierte Derivate wurden ausgehend von Geranylacetat (**7**) durch regioselektive Epoxidierung und anschließende Behandlung mit Periodsäure erhalten. Der zunächst gebildete Aldehyd wurde dann zum Alkohol **8** reduziert (Schema 1),<sup>[8]</sup> der zur Synthese eines Silyl ethers, Carbonats und Boc-geschützten Aminderivats (**2d–f**) genutzt wurde. Alternativ wurde der Ester **2g** (R = Me, R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et) durch Johnson-Claisen-Umlagerung synthetisiert (siehe die Hintergrundinformationen). Die Allylkohole wurden anschließend mit dem Chlorimin **3** kondensiert [Gl. (1)].

2.0 Mol-% der Katalysatorvorstufe FIP-Cl (**1-Cl**, X = Cl) – in situ aktiviert mit 3.75 Äquiv. AgTFA (bezogen auf **1-Cl**, TFA = Trifluoracetat)<sup>[2b]</sup> – reichten im Allgemeinen aus, um nach 2.5 Tagen bei 50 °C hohe Umsätze zu erzielen, wenn einer der Reste R oder R' des Substrats eine Methylgruppe war. Die allylischen Trifluoracetamide wurden mit hohen bis

[\*] D. F. Fischer, Z.-q. Xin, Prof. Dr. R. Peters  
Laboratorium für Organische Chemie  
ETH Zürich  
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, Hönggerberg HCI E 111  
8093 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 44-633-1226  
E-Mail: peters@org.chem.ethz.ch  
Homepage: <http://www.peters.ethz.ch>

[\*\*] Diese Arbeit wurde finanziell durch die ETH (Research Grant TH-30/04-2), Novartis (Promotionsstipendium für Z.-q.X.) und F. Hoffmann-La Roche unterstützt.

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



**Scheme 1.** Synthese der isomerenreinen 3,3-disubstituierten Allylalkohole **2**.

ausgezeichneten Enantioselektivitäten und mit guten Ausbeuten gebildet (Tabelle 1, Nr. 1–10). Wie erwartet verlief die Umlagerung der 3,3-disubstituierten Substrate **4** erheblich

**Tabelle 1:** Hoch enantioselektive Umlagerung der 3,3-disubstituierten Allylimidate **4**.<sup>[a]</sup>

Nr.	4	R'	R	Kat. [Mol-%]	Ausb. <sup>[b]</sup> [%]	ee <sup>[c]</sup> [%]
1	a	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	Me	2	94 <sup>[d]</sup>	99.6 (R)
2	a	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	Me	0.5	79 <sup>[e,f]</sup>	97 (R)
3	b	nBu	Me	2	63	93 (R)
4	c	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CHMe <sub>2</sub>	Me	2	74	98 (R)
5	d	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OSiPr <sub>3</sub>	Me	2	73	96 (R)
6	e	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O(CO)OBn	Me	2	84	98 (R)
7	f	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NBnBoc	Me	2	64	93 (R)
8	g	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	2	50	96 (R)
9	h	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OSiPr <sub>3</sub>	2	74	98 (S)
10	i	Me	CH <sub>2</sub> OBn	2	84	99 (R)
11	j	Et	CH <sub>2</sub> OBn	4	68	91 (R) <sup>[g]</sup>
12	k	nPr	CH <sub>2</sub> OBn	4	63 <sup>[h]</sup>	> 99.5 (R)
13	l	nBu	CH <sub>2</sub> OBn	4	61 <sup>[h]</sup>	98 (R)
14	m	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OSiPr <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OBn	4	51 <sup>[h]</sup>	97 (R)

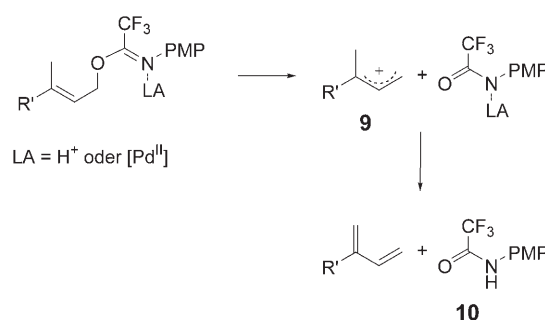
[a] Die Reaktionen wurden im 0.03- bis 0.08-mmol-Maßstab durchgeführt (2.5 d Reaktionszeit) falls nicht anders erwähnt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bestimmt durch HPLC an chiraler Phase (Daicel OD-H). [d] 0.3-mmol-Maßstab. [e] Reaktionszeit: 10 d. [f] 1.0-mmol-Maßstab. [g] E/Z-Verhältnis von **4**: 4:96. [h] Reaktionszeit: 3.5 d.

langsamer als für Substrate mit R = H, die zumeist lediglich 0.05 Mol-% für eine vollständige Umsetzung binnen 1–3 Tagen bei 40 °C benötigten.<sup>[2h]</sup> Die niedrigere Umsatzfrequenz kann auf den zusätzlichen Substituenten an der C-C-Doppelbindung zurückgeführt werden, der den Angriff des Imidat-Stickstoffatoms an dieser Stelle zusätzlich erschwert. Wurde die Menge der Katalysatorvorstufe auf 0.5 Mol-% gesenkt, so war eine Reaktionszeit von 10 Tagen erforderlich, doch auch unter diesen Bedingungen wurde das Umlage-

rungsprodukt in guter Ausbeute und mit hervorragender Enantioselektivität erzeugt (Tabelle 1, Nr. 2).

Während Z-konfigurierte 3-monosubstituierte Imidate in früheren Experimenten mit **1-X** deutlich niedrigere Reaktionsgeschwindigkeiten ergaben als E-konfigurierte Substrate, so entfällt dieser Unterschied, wenn sowohl R als auch R' größer als H sind.<sup>[2h]</sup> Beispielsweise ergaben das E-konfigurierte Substrat **4d** und das Z-konfigurierte Substrat **4h**, mit jeweils einem sperrigen (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OSiPr<sub>3</sub>-Substituenten, praktisch identische Ausbeuten und Umsätze. In beiden Fällen wurde das Produkt unter identischen Bedingungen mit sehr hohen Enantioselektivitäten gebildet (96 bzw. 98 % ee, Tabelle 1, Nr. 5 und 9), jedoch mit entgegengesetzter Konfiguration.<sup>[9]</sup> War der kleinere der beiden Substituenten R oder R' größer als eine Methylgruppe, so wurden 4.0 Mol-% **1-Cl** eingesetzt, um präparativ nützliche Ausbeuten zu erhalten. Ausgezeichnete Enantioselektivitäten werden sogar für ähnlich große Substituenten R und R' erzielt (z. B. Tabelle 1, Nr. 12–14). Erfreulicherweise ist die Umlagerung kompatibel mit wichtigen funktionellen Gruppen wie Olefin-, Ester-, Carbonat-, Silylether-, Benzylether- oder Boc-geschützten Amin-Einheiten.

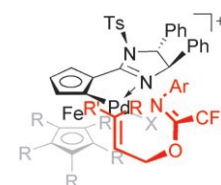
Die säurekatalysierte Eliminierung von PMP-Trifluoracetamid **10** ist eine ausgeprägte Nebenreaktion für die 3,3-disubstituierten Substrate **4**, da der zusätzliche elektronenschiebende Substituent (Me in Schema 2) das Allylkation **9**



**Scheme 2.** Die Eliminierung als Nebenreaktion.

noch stärker stabilisiert,<sup>[10]</sup> doch die Zugabe von Protonenschwamm (PS, 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin) zur Neutralisierung der Brønsted-Säure unterdrückt diese Konkurrenzreaktion größtenteils, sodass die Allylamine **5** in guten Ausbeuten erhältlich sind.

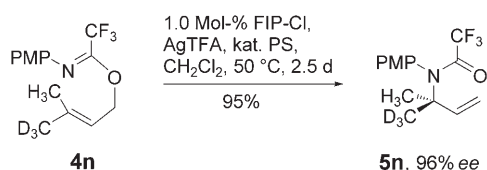
Da die Enantioselektivität der Umlagerung weitgehend unabhängig von der sterischen Differenzierung von R und R' in der Imidat-3-Position zu sein scheint, liegt es nahe, dass der enantioselektivitätsbestimmende Schritt die seitenselektive Koordination der Olefineinheit an das Palladium(II)-Zentrum ist (Abbildung 1).<sup>[11]</sup> Unter der Annahme, dass das Olefin (analog zu PPh<sub>3</sub>)<sup>[2h]</sup> aufgrund des *trans*-Effektes in *trans*-Stellung zum



**Abbildung 1.** Erklärung der Enantioselektivität durch seitenselektive Olefinkoordination.

Imidazolin-Stickstoffatom koordiniert,<sup>[12]</sup> wird das Imidat-Stickstoffatom das Olefin an der Seite angreifen, die vom Palladiumatom abgewendet ist. In der bevorzugten Orientierung der Olefineinheit parallel zur Ferrocenachse sollte die recht kleine C1-Methyleneinheit zum sperrigen Cp<sup>+</sup>-Liganden hin weisen, um ungünstige sterische Wechselwirkungen zu minimieren. Die Koordination der enantiotopen Olefinseite wäre aus ähnlichen Erwägungen heraus weniger günstig. Sogar Substrate, in denen R und R' gleich groß sind, sollten folglich hohe Enantioselektivitäten ermöglichen.

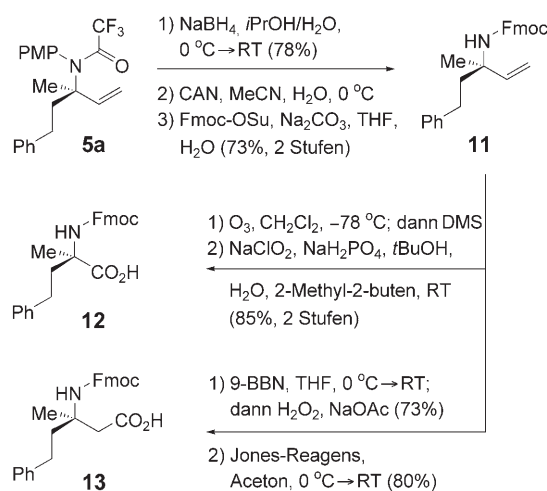
Um diese Hypothese zu verifizieren, wurde ein geometrisch reines Allylimidat untersucht, bei dem CH<sub>3</sub> und CD<sub>3</sub> als Reste R und R' eine praktisch identische Größe aufweisen (Schema 3). Auch in diesem Fall wird das Produkt mit einem



**Schema 3.** Hoch enantioselektive Bildung des CH<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>-substituierten Allylamids **5n**.

ee-Wert von 96% gebildet, was den vorgeschlagenen Mechanismus stützt.<sup>[13]</sup>

Der präparative Nutzen der Umlagerungsprodukte wurde exemplarisch für das Allylamid **5a** demonstriert, das zur Synthese der Fmoc-geschützten  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten  $\alpha$ -Aminosäure **12** und der  $\beta,\beta$ -disubstituierten  $\beta$ -Aminosäure **13** eingesetzt wurde (über oxidative Spaltung bzw. Hydroborierung des Vinylsystems, Schema 4). Die absolute Konfigura-



**Schema 4.** Das Allylamid **5a** als Ausgangsverbindung der Synthese der  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten  $\alpha$ -Aminosäure **12** und der  $\beta,\beta$ -disubstituierten  $\beta$ -Aminosäure **13**.

tion der  $\alpha$ -Aminosäure **12** wurde nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe durch Vergleich der spezifischen optischen Rotation mit Literaturdaten<sup>[14]</sup> bestimmt (siehe die Hintergrundinformationen).<sup>[15]</sup>

Zusammenfassend haben wir eine hoch enantioselektive katalytische Methode zum Aufbau von quartären N-substituierten Stereozentren entwickelt, die sich durch ihre Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen auszeichnet. Wir haben gezeigt, dass der enantioselektivitätsbestimmende Schritt die seitenselektive Koordination des Olefins an das Palladium(II)-Zentrum ist, sodass selbst für 3,3-disubstituierte Substrate, in denen die beiden Substituenten an der 3-Position gleich groß sind, hohe Enantioselektivitäten erhalten werden.

## Experimentelles

Siehe die Hintergrundinformationen.

Eingegangen am 11. Mai 2007

Online veröffentlicht am 23. August 2007

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen ·

Aza-Claisen-Umlagerungen · Imidate · Imidazoline · Palladacyklen

- [1] a) T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15164; b) C. A. Kiener, C. Shu, C. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14272; c) C. Shu, A. Leitner, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4797; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4797; d) O. V. Singh, H. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 774; e) D. Polet, A. Alexakis, K. Tissot-Croset, C. Corminboeuf, K. Ditrach, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3596; f) C. Defieber, M. A. Ariger, P. Moriel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139.
- [2] a) Übersicht zu enantioselektiven Aza-Claisen-Umlagerungen: T. K. Hollis, L. E. Overman, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 290; b) C. E. Anderson, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12412; c) L. E. Overman, C. E. Owen, M. M. Pavan, C. J. Richards, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1809; d) S. F. Kirsch, L. E. Overman, M. P. Watson, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8101; e) R. S. Prasad, C. E. Anderson, C. J. Richards, L. E. Overman, *Organometallics* **2005**, *24*, 77; f) C. E. Anderson, Y. Donde, C. J. Douglas, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 648; g) R. Peters, Z.-q. Xin, D. F. Fischer, W. B. Schweizer, *Organometallics* **2006**, *25*, 2917; h) M. E. Weiss, D. F. Fischer, Z.-q. Xin, S. Jautze, W. B. Schweizer, R. Peters, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5823; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5694; i) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1260.
- [3] Beispiele: a) B. J. Burreson, P. J. Scheuer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 1035; b) B. J. Burreson, C. Christophersen, P. J. Scheuer, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2015; c) T. Yamashita, M. Iijima, H. Nakamura, K. Isshiki, H. Naganawa, S. Hattori, M. Hamada, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1991**, *54*, 557; d) J. Kobayashi, F. Kanda, M. Ishibashi, H. Shigemori, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4574; ausgewählte Bücher und Übersichten: e) S. Yamamura in *The Alkaloids*, Bd. 29. (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1986**; f) M. Hesse in *The Alkaloids, Nature's Curse or Blessing?*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; g) G. A. Cordell in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Bd. 60, Elsevier, Amsterdam, **2003**; h) J. Kobayashi, H. Morita, *Alkaloids* **2003**, *60*, 165; i) D. J. Ramon, M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 149; j) I. Moldvai, E. Temesvari-Major, M. Incze, G. Doernyei, E. Szentirmay, C. Szantay, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1344; k) Y. Ohfuné, T. Shinada, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127; l) T. Reynolds, *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1399.

- [4] Neuere Übersichten zur stereoselektiven Herstellung von  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten  $\alpha$ -Aminosäuren: a) H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 406; b) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 569; c) Übersicht zur katalytischen asymmetrischen Synthese von  $\alpha$ -verzweigten chiralen Aminen: S. Bräse, T. Baumann, S. Dahmen, H. Vogt, *Chem. Commun.* **2007**, 1881; d) Übersicht zur katalytischen asymmetrischen Synthese von quartären Stereozentren durch nucleophile Addition an Ketone und Ketimine: O. Riant, J. Hannedouche, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 873; e) Beispiel für die katalytische asymmetrische Bildung von N-substituierten quartären Stereozentren: X. Liu, H. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2005**, 7, 167 zit. Lit.
- [5] a) A. Aubry, D. Bayeul, G. Precigoux, M. Pantano, F. Formaggio, M. Crisma, C. Toniolo, W. H. J. Boesten, H. E. Schoemaker, J. Kamphuis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 525; b) T. S. Yokum, T. J. Gauthier, R. P. Hammer, M. L. McLaughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1167; c) B. Jaun, M. Tanaka, P. Seiler, F. N. M. Kuhnle, C. Braun, D. Seebach, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 1697.
- [6] M. C. Khosla, K. Stachowiak, R. R. Smeby, F. M. Bumpus, F. Piriou, K. Lintner, S. Fermandjian, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, 78, 757.
- [7] Eine entsprechende nicht-enantioselektive Umlagerung wurde mit dem achiralen Katalysator  $[\text{PdCl}_2(\text{NCMe})_2]$  beschrieben: D. B. Berkowitz, B. Wu, H. Li, *Org. Lett.* **2006**, 8, 971.
- [8] K. Tago, M. Arai, H. Kogen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 2073.
- [9] Das Z-konfigurierte Substrat **4h** wurde analog zum E-konfigurierten **4d** hergestellt, jedoch ausgehend von Nerylacetat.
- [10] Wir nehmen an, dass durch partielle Hydrolyse von AgTFA in Gegenwart kleinster Wassermengen im Reaktionsgemisch Säurespuren gebildet werden können. Während 3-monosubstituierte Imidate nur langsam auf schwach sauren HPLC-Säulen ( $< 0.1\%$   $(\text{Bu}_4\text{N})\text{HSO}_4$ ) zersetzt werden, zerfielen die 3,3-disubstituierten Imidate **4** vollständig in die 4-Methoxytrifluoracetanilide und die entsprechenden Diene.
- [11] Zur kinetischen und theoretischen Analyse der asymmetrischen Umlagerung der verwandten 3-monosubstituierten allylischen Trichloracetimide siehe: M. P. Watson, L. E. Overman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5031.
- [12] F. R. Hartley, *Chem. Soc. Rev.* **1973**, 2, 163.
- [13] Der ee-Wert von **5n** wurde  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch bestimmt nach Abspaltung der Trifluoracetamid- und PMP-Schutzgruppen und anschließender Kondensation des freien Amins mit dem Mosher-Säurechlorid (siehe die Hintergrundinformationen).
- [14] L. M. Harwood, K. J. Vines, M. G. B. Drew, *Synlett* **1996**, 1051.
- [15] Da von einem einheitlichen Reaktionsmechanismus ausgegangen werden kann, kann die absolute Konfiguration aller Umlagerungsprodukte **5** zugeordnet werden.