

Unerwartete nucleophile Umlagerung von Amidinen: ein stereo-selektiver Zugang zu anspruchsvoll substituierten Lactonen**

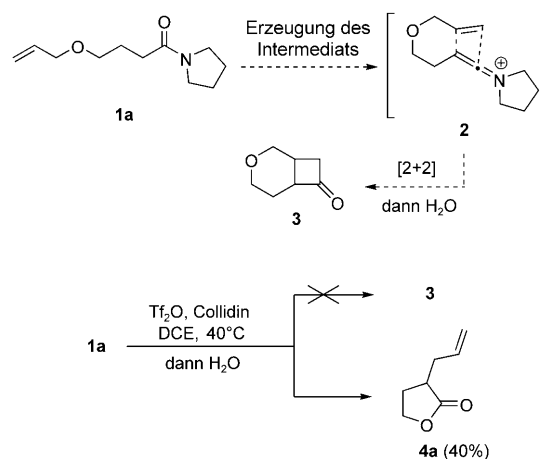
Claire Madelaine, Viviana Valerio und Nuno Maulide*

Seit der ersten Synthese von Ketenen und ihrer [2+2]-Cycloaddition an Imine durch Staudinger im Jahre 1907^[1] haben Heterocumulene und deren pericyclische Reaktionen großes Interesse geweckt. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts erkannten Ghosez und Mitarbeiter in Keteniminium-Salzen, die sie für die Cycloaddition an Alkene zur Herstellung von Cyclobutanonen nutzten, eine attraktive Alternative zu Ketenen.^[2] Keteniminium-Salze sind elektrophiler als Ketene, sie neigen nicht zur Dimerisierung, und sie sind durch die Reaktion von Amidinen mit Collidin und Trifluormethansulfonsäureanhydrid leicht zugänglich.^[3] Trotz ihres großen Potenzials wurden Keteniminium-Salze aus tertiären Amidinen außer in [2+2]-Cycloadditionen bisher kaum untersucht.^[4]

Im Zusammenhang mit Arbeiten an einer Naturstoffsynthese fiel unser Interesse auf die Chemie von Keteniminium-Salzen. Nach der erfolgreichen Herstellung des Bicyclobutanons **3** (Schema 1), eines entscheidenden Intermediats, wurden wir auf dessen mögliche Synthese aus dem Amid **1a** über die [2+2]-Cycloaddition der Keteniminium-Zwischenstufe **2** aufmerksam. Die Behandlung des γ -Allyloxyamids **1a** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Collidin in Dichlorethan führte jedoch nicht zu dem gewünschten Produkt **3**. Stattdessen erhielten wir überraschenderweise ausschließlich das α -Allylbutoyrolacton **4a**, das nach Hydrolyse in 40 % Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 1).

Diese unerwartete Umlagerung des Molekülgerüsts und das vollständige Fehlen eines Cyclobutanon-Produkts in der Reaktionsmischung veranlassten uns zu genaueren Nachforschungen. Weiterhin lag durch den beobachteten O-zu-C-Allyltransfer ein Mechanismus unter Einbeziehung einer [3,3]-Sigmatropie nahe. Hier möchten wir eine bis dato unbekannte „Claisen^[5,6]-ähnliche“ Umlagerung von Keteniminiumsalzen vorstellen, die die direkte stereoselektive Synthese von anspruchsvoll substituierten Lactonen ermöglicht.

Eine systematische Untersuchung der Reaktionsparameter zeigte, dass chlorierte Lösungsmittel ideal sind (Tabelle 1, Nr. 1–5 und 8). Unter allen getesteten Amin-Basen lieferte



Schema 1. Geplante Synthese von **3** und eine unerwartete Beobachtung. DCE = Dichlorethan, Tf = Trifluormethansulfonat, Collidin = 2,4,6-Trimethylpyridin.

Tabelle 1: Optimierung der Synthese von **4a** aus **1a**.^[a]

Nr.	Lösungsmittel	Base	T [°C]	Ausbeute 4a [%]
1	THF	Collidin	40	–
2	Pyridin	Collidin	40	–
3	Toluol	Collidin	40	35
4	MeCN	Collidin	40	25
5	DCE	Collidin	40	40 ^[b]
6	DCE	Collidin	40	– ^[c]
7	DCE	Collidin	80	51 ^[b]
8	DCM	Collidin	40	55 ^[b]
9	DCM	<i>i</i> Pr ₂ NEt	40	10
10	DCM	DTBMP	40	23
11	DCM	Collidin	120 ^[d]	90 ^[b]

[a] Alle Reaktionen wurden mit 1.2 Äquivalenten Base und 1.05 Äquivalenten Tf₂O unter den gelisteten Bedingungen durchgeführt. Die Ausbeuten beziehen sich auf die ¹H-NMR-Spektren. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Oxalylchlorid statt Tf₂O. [d] Mikrowellenbestrahlung (5 min). DTBMP = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin.

Collidin die besten Ergebnisse (Nr. 8–10), während Trifluormethansulfonsäureanhydrid das beste Aktivierungsreagens darstellte (Nr. 5,6). In Übereinstimmung mit der hohen Energiebarriere bei der Erzeugung des Keteniminium-Intermediats wurden höhere Ausbeuten erzielt, wenn bei Temperaturen nahe am jeweiligen Siedepunkt gearbeitet wurde (Nr. 5 und 7). Weiterhin hatte der Einsatz von Mikrowellenstrahlung einen positiven Einfluss; die optimierte Synthese in Dichlormethan benötigt lediglich eine fünfminütige Bestrahlung mit Mikrowellen, gefolgt durch einfache Hydrolyse mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Unter

[*] Dr. C. Madelaine, V. Valerio, Dr. N. Maulide
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim (Germany)
Fax: (+49) 208-306-2999
E-Mail: maulide@mpi-muelheim.mpg.de
Homepage: <http://www.kofo.mpg.de/maulide>

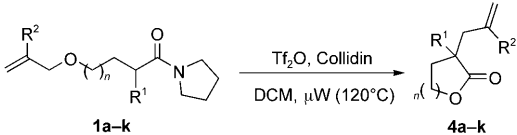
[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die finanzielle Unterstützung (Projekt MA4861/1-1). Wir sind weiterhin der Max-Planck-Gesellschaft und dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung für die Finanzierung unserer Forschung dankbar.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200906416> zu finden.

diesen Bedingungen wurde das α -Allylbutyrolacton **4a** in 90% Ausbeute synthetisiert. Erwähnenswert ist, dass während des gesamten Optimierungsprozesses nie die Bildung des [2+2]-Cycloaddukts **3** oder ähnlicher Isomere beobachtet wurde.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden nun das Substratspektrum und die Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen untersucht (siehe Tabelle 2). Verschie-

Tabelle 2: Substratspektrum der Umlagerung.^[a]

			
Nr.	Ausgangsverbindung	Produkt	Ausbeute [%] ^[b]
1	R = H (1a)	4a	90
2	R = Me (1b)	4b	61 ^[c]
3	R = CO ₂ Et (1c)	4c	78
4	R = CH ₂ OMe (1d)	4d	50
5	R = CH ₂ OAc (1e)	4e	54
6	R = CN (1f)	4f	65
7	R = Br (1g)	4g	33
8	R = CH ₂ Cl (1h)	4h	75 ^[d]
9	R = H (1i)	4i	57
10	R = H (1j)	4j	50
11	R = CO ₂ Et (1k)	4k	49

[a] Falls nicht anders erwähnt, wurden die Reaktionen mit 1.2 Äquivalenten Base und 1.05 Äquivalenten Tf₂O durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] 3 Äquivalente Base wurden verwendet. [d] 1.5 Äquivalente Tf₂O wurden verwendet. Ac = Acetyl, Me = Methyl, Et = Ethyl.

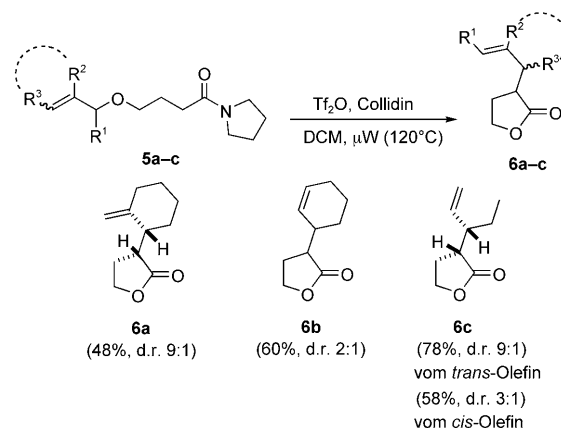
denartige Allyloxyamide konnten in guten bis hervorragenden Ausbeuten in die entsprechenden Lactone umgesetzt werden. Ester-, Nitril- und Halogensubstituenten wurden toleriert, und auch oxygenierte Substrate konnten eingesetzt werden (Nr. 3–8). Weil in keinem Fall ein isomeres [2+2]-Cycloadditionsprodukt beobachtet wurde, liegt es nahe, dass die elektronischen Eigenschaften der Allylfunktion keinen Einfluss auf die Reaktion haben. Ebenso konnte die Seitenkette verlängert werden, ohne die Ausbeute drastisch zu verringern (Nr. 9). Weiterhin besteht die Möglichkeit, quartäre Stereozentren einzuführen (Nr. 10 und 11).

Mit der Bestätigung, dass die neuartige Reaktion eine generelle Transformation darstellt, wandten wir uns der Untersuchung anspruchsvollerer Allylfunktionen zu. Da die Allyloxyamide durch die Allylierung der entsprechenden Hydroxyderivate einfach zugänglich sind, konnten verschie-

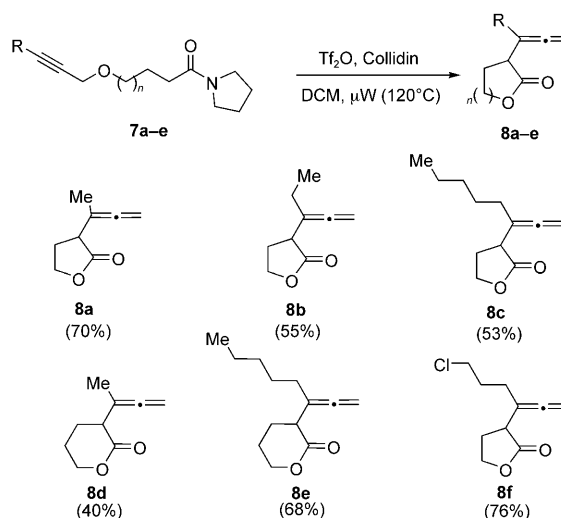
denartige Substrate rasch hergestellt und untersucht werden (Schema 2).^[7]

Hierbei wurden Lactone mit einem sperrigen α -Substituenten als einzige Reaktionsprodukte erhalten – eine Folge der Allylinversion, die für die [3,3]-Sigmatropie erwartet wird.^[8,9] Wichtiger ist noch die hohe Diastereoselektivität, die in den meisten Fällen beobachtet wurde.^[10] Beispielsweise differenziert unser System zwischen Ethyl- und Vinylsubstituenten, wie in Produkt **6c**, und es ermöglicht ebenso den einfachen Zugang zu Produkten wie **6a** – beide wären durch die direkte Alkylierung der entsprechenden Allylhalogenide nur schwer zugänglich. Daher ist es wenig überraschend, dass derartige Reaktionsprodukte unseres Wissens bisher nicht literaturbekannt sind.

Zu diesem Zeitpunkt sahen wir die Möglichkeit, auch Propargylether als Substrate einzubeziehen. Es war bekannt, dass die metallfreie Synthese von Allenen durch thermische [3,3]-sigmatrope Umlagerungen von Alkinen sehr schwierig ist.^[11,12] Daher erschien uns der Erfolg der Methode bei der Umsetzung von Propargylether **7a** (siehe Schema 3) durchaus als zweifelhaft.



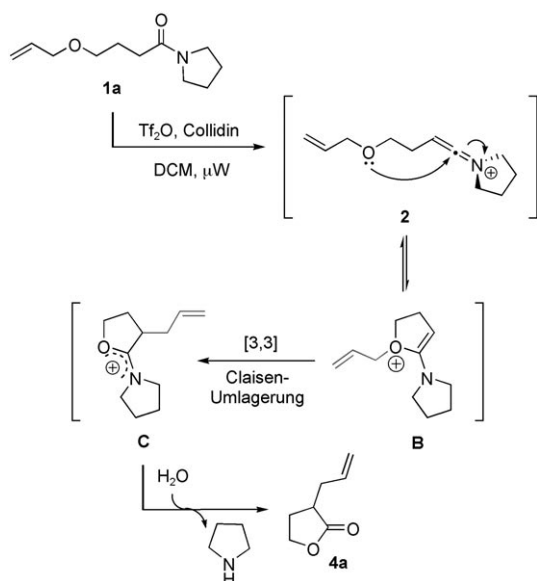
Schema 2. Ergebnisse mit verschiedenartig substituierten Allylfunktionen.



Schema 3. Synthese von α -Allenyl-Lactonen. Me = Methyl.

Überraschenderweise konnte das Alkin **7a** jedoch leicht und mit für derartige Substrate guter Ausbeute zu dem α -Allenyl-Lacton **8a** umgelagert werden. Isomere propargylierte Butyrolactone oder [2+2]-Cycloaddukte wurden auch hierbei nicht beobachtet. Wie in Schema 3 ersichtlich, ist die Reaktion auch auf acetylenische Substrate anwendbar. Alle Reaktionen lieferten die Allene als die einzigen Produkte; höhere Ausbeuten an isoliertem Produkt konnten nur bedingt durch die hohe Flüchtigkeit der Substanzen nicht erzielt werden. Unseres Wissens sind die Reaktionsprodukte bisher unbekannt. In der Tat sind schnelle, direkte Routen zu derartigen Verbindungen – trotz ihrer vergleichsweise einfachen Strukturen – überraschend schwer vorstellbar.

Ein möglicher Reaktionsmechanismus ist in Schema 4 dargestellt. Nach der Aktivierung der Carbonylfunktion des Amids durch das Aktivierungsreagens kommt es vermutlich

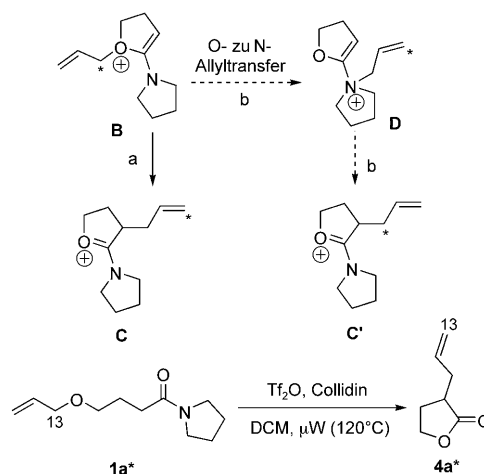


Schema 4. Möglicher Reaktionsmechanismus.

zu einer Eliminierung unter Bildung des Keteniminium-Ions **2**. Die erhöhte Elektrophilie dieses Intermediats ermöglicht dann eine ungewöhnliche, möglicherweise reversible, nucleophile Addition des Ethers, die zu dem Vinyl-Allyl-Oxoniumion **B** führt. Diese Spezies könnte schließlich ein geeignetes Substrat für eine [3,3]-sigmatrope „Claisen-artige“ Umlagerung zu dem stabilisierten Carbeniumion **C** sein, dessen Hydrolyse dann die Bildung des Lactons **4a** ermöglichen sollte. Mechanistisch ist diese Reaktion den Claisen-Eschenmoser-Ficini-Bellus-Umlagerungen verwandt.^[13–16] Im Unterschied zu diesen Reaktionen stammen die reaktiven Zwischenstufen der hier vorgestellten Umlagerung jedoch aus stabilen und unter neutralen Bedingungen leicht handhabbaren Amiden.

Hier zeigte sich weiterhin die Möglichkeit alternativer Reaktionsmechanismen, um die Wanderung der Allylseitenkette zu erklären (Schema 5). Zwei Mechanismen scheinen denkbar: die direkte oder schrittweise 1,3-Allylwanderung (nicht dargestellt) und ein stickstoffvermittelter Allyltransfer

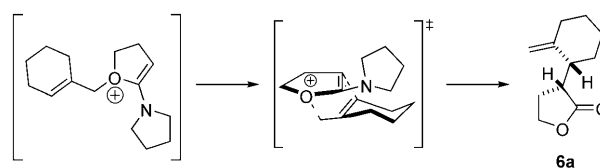
über eine quartäre Allylammonium-Spezies **D** (Weg b in Schema 5),^[17] der aus geometrischen Gründen mit einer doppelten Inversion der Allylfunktion ablaufen sollte.



Schema 5. Eindeutige Differenzierung zwischen Allyltransfer-Wegen bei der Umlagerung von **1a**.

Unsere Ergebnisse mit komplexeren Allyl- (und Propargyl-) Resten sprechen allerdings gegen diese Möglichkeiten. Die These einer direkten [3,3]-Umlagerung konnten wir durch den Einsatz des ¹³C-markierten Allylethers **1a*** (Schema 5) stützen. Beim Umlagerungsprodukt, dem Lacton **4a***, befand sich die Markierung ausschließlich am ungesättigten Ende der Allylgruppe (NMR-Analyse).^[7] Dieses Ergebnis bestätigt weiterhin die These einer „Claisen-ähnlichen“ direkten sigmatropen Umlagerung (Schema 5, Weg a).

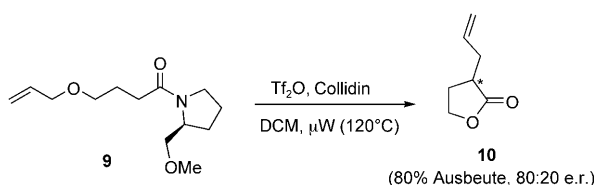
Basierend auf dieser mechanistischen Betrachtung kann man für die stereoselektiven Reaktionen von Substraten wie **5a** und **5c** einen Übergangszustand mit Boot-Konformation annehmen (Schema 6), in dem auch Wechselwirkungen des/der Allylsubstituenten mit dem Dihydrofuran minimiert würden.^[10]



Schema 6. Mechanistische Erklärung der Diastereoselektivität.

Schließlich erprobten wir noch eine asymmetrische Variante der Reaktion. Erste Resultate gestalteten sich vielversprechend: Die Umsetzung des leicht erhältlichen chiralen Amids **9** führte in hohen Ausbeuten und mit einem Enantiomerenverhältnis (e.r.) von 80:20 zu dem Lacton **10** (Schema 7).^[7,18]

Zusammenfassend wurde eine effiziente Synthese für substituierte Lactone verschiedener Ringgrößen entwickelt. Die hierfür entscheidende, bislang unbekannte „Claisen-artige“ Umlagerung profitiert von der hohen Elektrophilie



Schema 7. Ein erstes Experiment zu einer asymmetrischen Variante der Reaktion.

der Keteniminium-Derivate und umgeht dabei die [2+2]-Cycloaddition an Olefine, die für diese Reagentien sonst üblich ist. Die Reaktion läuft unter weitestgehend neutralen Bedingungen und in Gegenwart einer Reihe nützlicher funktioneller Gruppen ab. Ferner können auch quartäre Stereozentren erzeugt werden, ebenso ist die stereoselektive Knüpfung sterisch stark befrachteter C-C-Bindungen und, vermutlich am beeindruckendsten, die Herstellung von α -Allenyl-Lactonen möglich. Die meisten der hier vorgestellten Verbindungen wären mithilfe herkömmlicher Syntheseverfahren nur schwer zugänglich. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus mit einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung konnte durch Experimente gestützt werden. Ebenso wurden erste vielversprechende Ergebnisse mit einer asymmetrischen Variante erzielt. Die weitere Erforschung des Substratspektrums und des Reaktionsmechanismus sowie die Entwicklung einer enantioselektiven Variante der Reaktion sind zurzeit Gegenstand unserer Arbeiten.

Eingegangen am 13. November 2009

Online veröffentlicht am 2. Februar 2010

Stichwörter: Claisen-Umlagerung · Keteniminium-Ionen · Lactone · Stereoselektive Synthesen · Umlagerungen

- [1] H. Staudinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51.
- [2] Ergebnisse der Gruppe von Ghosez: a) L. Ghosez, J. Marchand-Brynaert in *Iminium Salts in Organic Chemistry, Part 1* (Hrsg.: H. Böhme, H. G. Viehe), Wiley, New York, NY, **1976**, S. 421; b) J.-B. Falmagne, J. Escudero, S. Taleb-Sahraoui, L. Ghosez, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 926; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 879; c) L. Ghosez, I. Marko, A.-M. Hesbain-Frisque, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5211; d) C. Schmit, J. B. Falmagne, J. Escudero, H. Vanlierde, L. Ghosez, *Org. Synth.* **1990**, 69, 199; e) C. Genicot, B. Gobeaux, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3827.

- [3] Eine Übersicht zur Keteniminium-Chemie: a) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 793; weitere Beispiele: b) B. B. Snider, R. A. H. F. Hui, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5167.
- [4] Eine Keteniminium-Pictet-Spengler-Cyclisierung: Y. Zhang, R. P. Hsung, X. Zhang, J. Huang, B. W. Slafer, A. Davis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1047.
- [5] L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, 45, 3157.
- [6] Übersichten: a) G. B. Bennett, *Synthesis* **1977**, 589; b) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423; c) S. Blechert, *Synthesis* **1989**, 71; d) U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2003**, 961; e) A. M. Martin Castro, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939; siehe auch: f) *The Claisen Rearrangement: Methods and Applications* (Hrsg.: M. Hiersemann, U. Nubbemeyer), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, zit. Lit.
- [7] Weitere Details sind als Hintergrundinformationen erhältlich.
- [8] Im Unterschied zu verwandten Reaktionen: a) A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6785; b) A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11863.
- [9] Y.-J. Li, Y.-K. Chang, G.-M. Ho, H.-M. Huang, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4224.
- [10] Weitere Diskussionen zur Diastereoselektivität der Reaktion und zusätzliche Experimente sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [11] Eine metallkatalysierte Propargyl-Claisen-Umlagerung: B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978.
- [12] M. O. Frederick, R. P. Hsung, R. H. Lambeth, J. A. Mulder, M. R. Tracey, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2663.
- [13] a) J. Ficini, C. Barbara, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 6425; b) J. Ficini, N. Lumbroso-Bader, J. Pouliquen, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 4139; c) P. A. Bartlett, W. F. Hahne, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 882.
- [14] A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425.
- [15] J. A. Mulder, R. P. Hsung, M. O. Frederick, M. R. Tracey, C. A. Zifcick, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1383.
- [16] a) R. Malherbe, G. Rist, D. Bellus, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 860; b) J. Gonda, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3600; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3516, zit. Lit. Beispiele für mechanistisch ähnliche Reaktionen: c) D. J. Pollart, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5444.
- [17] Ein Gutachter schlug einen alternativen Mechanismus vor: Bildung eines Triflyl-Enamins, dessen nachfolgender intramolekularer Angriff an die Allyl-/Propargylfunktion (im Sinne einer S_N2' -Substitution) und schließlich die Cyclisierung des resultierenden Alkohols. Wir glauben allerdings, dass die hierfür erforderlichen sieben- oder achtegliedrigen Übergangszustände eines S_N2' -Angriffs deutlich energiereicher sein müssen.
- [18] Unseres Wissens führt die einzig bekannte Synthese von optisch aktivem Lacton **10** (ca. 85:15 e.r.) ausgehend von kommerziell erhältlichen Substanzen über fünf Stufen: A. I. Meyers, E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1186.