

Hoch enantioselektive Overman-Umlagerung durch asymmetrische Gegenanionen-vermittelte Palladium-Katalyse**

Gaoxi Jiang, Rajkumar Halder, Yewen Fang und Benjamin List*

Die Overman-Umlagerung ist eine wichtige Methode zum Aufbau von Allylamin-Derivaten aus Allylimidaten und hat zahlreiche Anwendungen in der organischen Synthese gefunden.^[1] Seit die erste enantioselektive Version dieser Pd^{II}-katalysierten Aza-Claisen-Umlagerung 1997 bekannt wurde,^[2] konnten durch die Einführung der Oxazolin-basierenden Palladacyclen COP-X^[3] und FOP-X^[4] als Katalysatoren bemerkenswerte Fortschritte erzielt werden (Schema 1). Der

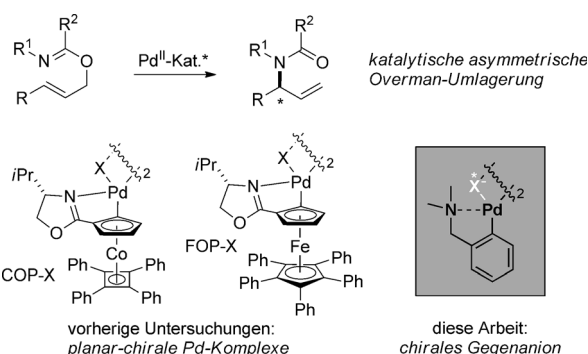
Gegenanion beinhaltet und die Overman-Umlagerung mit hoher Enantioselektivität katalysiert.

Wir erwarteten, dass eine ACDC-Strategie für die Overman-Umlagerung den Vorteil hätte, dass ein chiraler Komplex mit der weichen Pd- π -Lewis-Säure einfach durch Anionenmetathese aus einem achiralen Pd-Halogenid und einem leicht zugänglichen chiralen, C₂-symmetrischen Phosphation erhältlich sein sollte. Dieser Ansatz wäre somit komplementär zu den bereits bekannten, ligandenabhängigen Protokollen mit planar-chiralen Cobalt- oder Eisen-Sandwichkomplexen.

Wir begannen unsere Untersuchungen mit der Suche nach einer Palladiumspezies, welche die gewünschte enantioselektive Umlagerung unter Verwendung von TRIP katalysieren kann. Dieses chirale Gegenanion kann leicht durch die Reaktion seines Ag-Salzes mit einer Pd-Cl-Spezies eingeführt werden. Als Modellsystem betrachteten wir die Reaktion von *N*-(*p*-Methoxyphenyl)trifluoracetimidat (**1a**), für das Overman et al.^[3b,4a] und Peters et al.^[4c,d] zuvor gezeigt hatten, dass es leicht Overman-Umlagerungen eingeht. Tatsächlich wurde durch Behandeln von **1a** mit 1 Mol-% [PdCl₂(CH₃CN)₂] (**Pd1**) und 2 Mol-% (*S*)-TRIP-Ag in CHCl₃ bei 35 °C nach 40 h, das umgelagerte Allylaminid **2a** in geringer Ausbeute (20 %) aber mit nicht vernachlässigbarer Enantioselektivität (53:47 e.r.) erhalten (Tabelle 1, Nr. 1).

Obwohl dieses erste Ergebnis bei weitem nicht zufriedenstellend war, zeigte es uns dennoch, dass unsere Strategie mit dem chiralen Gegenanion grundsätzlich anwendbar ist. Hierdurch ermutigt untersuchten wir verschiedene einfache Palladacyclen. Unter Verwendung des Oxazolin enthaltenden Palladacyclus **Pd2** kann eine effiziente Umlagerung, allerdings mit moderater Enantioselektivität, erzielt werden (Nr. 2). Weitere Untersuchungen führten zu der Erkenntnis, dass die cyclopalladierten Benzylamine **Pd3** bis **Pd5** effiziente und hoch enantioselektive Katalysatoren sind (Tabelle 1, Nr. 3–6).

Im Vergleich zu **Pd3** und **Pd4** erbrachte der käufliche Palladacyclus (*S*)-**Pd5** ausgezeichnete Reaktivitäten und Enantioselektivitäten (Tabelle 1, Nr. 5). Der entsprechende Komplex von (*R*)-**Pd5** ergab das Produkt **2a** in 94:6 e.r. (Tabelle 1, Nr. 6). Ohne Zusatz von TRIP-Ag beschleunigte (*S*)-**Pd5** die Umlagerung von **1a** zu racemischem **2a** in nahezu quantitativer Ausbeute, ähnlich wie bereits von Overman und Mitarbeitern beschrieben^[11] (Tabelle 1, Nr. 7). Wie erwartet ist (*S*)-TRIP-Ag vollständig inaktiv in der Katalyse der Umlagerung (Tabelle 1, Nr. 8). Diese Ergebnisse legen nahe, dass der Pd^{II}-Komplex diese Reaktion vermittelt, noch wichtiger aber, dass die Enantioselektivität größtenteils durch das chirale Phosphat-Gegenanion induziert wird.



Schema 1. Die ACDC-Strategie für die Overman-Umlagerung.

Erfolg dieser Katalysatoren beruht auf deren planar-chiraler Sandwich-Struktur, die allerdings eine langwierige Synthese erforderlich macht. In Anbetracht des gut etablierten Mechanismus dieser durch eine Pd^{II}- π -Lewis-Säure vermittelten Cyclisierung^[3,4] sahen wir hier eine Einsatzmöglichkeit für unser Konzept der asymmetrischen Gegenanionen-vermittelten Katalyse (ACDC).^[5–10] Vor kurzem haben wir diese Strategie erfolgreich bei mechanistisch verwandten Pd-katalysierten Tsuji-Trost-Reaktionen eingesetzt.^[8] Gegebenenfalls könnte die ACDC-Strategie zur Entwicklung von vereinfachten, aber dennoch hoch enantioselektiven Katalysatoren verwendet werden. Hier berichten wir über einen Fortschritt in diese Richtung: die Entwicklung eines einfachen palladacyclischen Katalysators, der unser chirales TRIP-

[*] Dr. G. Jiang,^[†] Dr. R. Halder,^[†] Dr. Y. Fang,^[†] Prof. Dr. B. List
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[†] Diese Autoren trugen zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit bei.

[**] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft für die großzügige Förderung, sowie unseren HPLC- und GC-Abteilungen für deren Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201103843> zu finden.

Tabelle 1: Entwicklung von geeigneten Reaktionsbedingungen.^[a]

Nr.	Kat.	Ausb. [%] ^[b]	e.r. ^[c]
1	Pd1	20	53:47
2	Pd2	94	68:32
3	Pd3	93	93:7
4	Pd4	94	97:3
5	(<i>S</i>)- Pd5	93	99:1
6	(<i>R</i>)- Pd5	96	94:6
7 ^[d]	(<i>S</i>)- Pd5	99	50:50
8 ^[e]	—	k.R. ^[f]	—

[a] Reaktionen wurden im 0.3-mmol-Maßstab durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bestimmt durch HPLC nach Hydrolyse von **2a** zum entsprechenden Amin (siehe die Hintergrundinformationen). [d] Es wurde kein Ag-Salz verwendet. [e] Es wurde ausschließlich das Ag-Salz verwendet. [f] Keine Reaktion.

Als nächstes untersuchten wir die Substratpalette. Wie in Tabelle 2 zusammengefasst, ist die Methode besonders für *n*-Alkyl-substituierte Allylimidate geeignet. Beispielsweise verlief die Umlagerung der Imidate **1b–g** mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Nr. 1–6). Sogar für verzweigte Substituenten kann die Umlagerung mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten durch nur leicht erhöhte Katalysatormengen erreicht werden (Nr. 7 und 8).

Bemerkenswerterweise fanden wir, dass unser neues System im Fall der schwierigen Aryl-substituierten Trifluoracetimidate erheblich höhere Enantioselektivitäten liefert als FOP-X. Mit allen vier untersuchten Zimtalkohol-Derivaten **1j–m** wurden ausgezeichnete Enantioselektivitäten erhalten (Tabelle 2, Nr. 9–12).^[4c] Bei diesen Substraten treten elektronische Einflüsse auf die Enantioselektivität auf. Beispielsweise steigern elektronenziehende Substituenten wie *p*-F und *p*-Cl die Enantioselektivität im Vergleich zu der Phenyl-substituierten Stammverbindung. Ein schwacher Donor wie eine *p*-Me-Gruppe hat einen geringen negativen Effekt auf die Enantioselektivität. Die geringe Enantioselektivität, welche zuvor mit Aryl-substituierten Trifluoracetimidaten erhalten wurden, wurden mit dem Auftreten einer nichtenantioselektiven thermischen Hintergrundreaktion erklärt.^[4b] Die hohe Aktivität unseres Katalysatorsystems scheint diesen Prozess unbedeutend werden zu lassen.

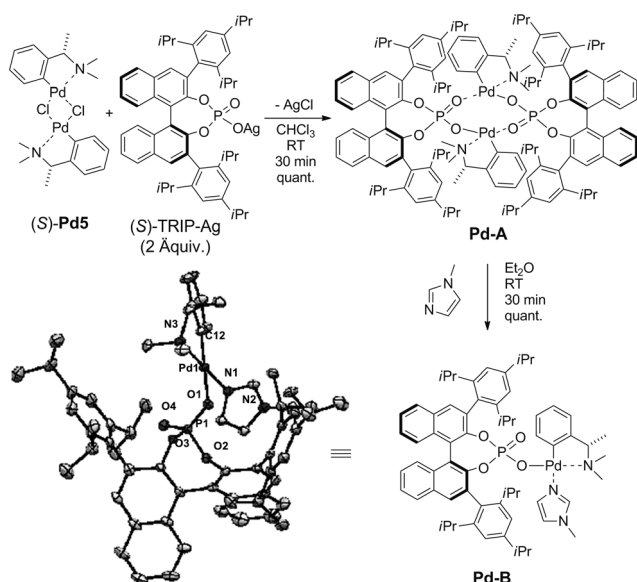
Ein β,β -disubstituiertes Imidat wurde ebenfalls untersucht und lieferte das Allylamid **2n** mit einem quartären Stereozentrum in hoher Ausbeute und mäßig guter Enantioselektivität (Tabelle 2, Nr. 13).

Tabelle 2: Substratpalette der Umlagerung von *N*-PMP-Imidaten.^[a]

Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	e.r. ^[c]
1		2b	92	96.5:3.5
2		2c	96	98:2
3		2d	92	98:2
4		2e	97	94.5:5.5
5		2f	92	98.5:1.5
6 ^[d]		2g	93	98:2
7 ^[d]		2h	91	92:8
8 ^[d]		2i	90	92:8
9	X = H	2j	92	95:5
10	X = F	2k	90	96:4
11	X = Cl	2l	93	99:1
12	X = Me	2m	97	92:8
13 ^[d]			91	90:10

[a] Reaktionen wurden im 0.3-mmol-Maßstab durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bestimmt durch HPLC oder GC an chiraler Festphase (siehe die Hintergrundinformationen). [d] 2.0 Mol-% (*S*)-**Pd5**, 4.0 Mol-% (*S*)-TRIP-Ag, 60 h Reaktionszeit.

Schließlich versuchten wir noch, den von uns vorgeschlagenen Ionenpaar-Katalysator zu isolieren und charakterisieren. Das Versetzen von (*S*)-**Pd5**-Dimer mit 2.0 Äquiv. (*S*)-TRIP-Ag in CHCl₃ bei Raumtemperatur führte zur schnellen Bildung eines AgCl-Niederschlags. Durch Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels wurde in quantitativer Ausbeute ein gelber Schaum erhalten. Das ³¹P-NMR-Spektrum dieser Verbindung in [D₆]DMSO zeigt eine Singulettresonanz bei 6.88 ppm (Schema 2). Der gezeigte Strukturvorschlag wird auch durch Massenspektrometrie unterstützt, da es möglich ist, die Masse des Fragmentierungsprodukts nachzuweisen, welches eines der verbrückenden Phosphate verloren hat. Ähnliche Fragmentierungsmuster werden auch bei den analogen Acetat- und Chlorid-verbrückten Dimeren beobachtet.^[4d] Tatsächlich katalysiert der Komplex **Pd-A** die Umlagerung des Imidats **1b** zum Produkt **2b** oder von **1g** zum Amid **2g** mit identischen Ausbeuten und Enantioselektivitäten, wie sie mit dem In-situ-Verfahren er-



Schema 2. Herstellung von **Pd-A** und seinem Derivat **Pd-B**. ORTEP-Graphik für **Pd-B** (ohne Wasserstoffatome; Ellipsoide bei 30% Wahrscheinlichkeit).

halten werden. Nach vielen erfolglosen Versuchen röntgenographisch analysierbare Einkristalle von **Pd-A** zu erhalten, fanden wir, dass die Zugabe von *N*-Methylimidazol in Et₂O schnell und quantitativ zu einem farblosen Niederschlag führte. Diese luftstabile Verbindung konnte als der Pd-Komplex **Pd-B** identifiziert werden und zeigt in [D₆]DMSO ein ³¹P-NMR-Singulett bei 8.19 ppm und ein [M]⁺-Signal bei *m/z* 1087 in ihrem Massenspektrum. Desweiteren konnten Einkristalle von **Pd-B** röntgenographisch analysiert werden (Schema 2). In der so erhaltenen Kristallstruktur ist bemerkenswert, dass der Pd1-N1-Abstand mit 2.034(4) Å ein wenig kleiner ist als der Pd1-N3-Abstand, was eine stärkere Komplexierung zwischen Pd und dem Imidazolliganden nahelegt.^[12] Es ist ebenfalls ersichtlich, dass das Phosphat eher als anionischer Pd-Ligand (Pd1-O1 2.149(3) Å) denn als echtes Anion agiert. Wie erwartet katalysiert **Pd-B** die Umlagerung von **1a** zu **2a** nicht, da keine freie Koordinationsstelle für die Aktivierung der C=C-Bindung des Substrats zur Verfügung steht.

Auf der Grundlage dieser Strukturinformationen haben wir Modelle entwickelt, um die beobachtete Enantioselectivität zu erklären. Das Ersetzen des *N*-Methylimidazol-Liganden mit dem Olefinteil der zwei enantiomeren cyclisierungsfähigen Konformationen des Substrats **1a** liefert zwei diastereomorphe Übergangszustände, welche die entsprechenden Produktenantimere liefern (Abbildung 1). Ungünstige sterische Wechselwirkungen des Substituenten am koordinierten Olefin, und in geringerem Ausmaß auch des *N*-Substituenten mit dem sperrigen Substituenten in der 3,3'-Position der Phosphatgruppe, benachteiligen den Reaktionsweg zum *R*-Enantiomer (Abbildung 1, links). Ähnliche destabilisierende Wechselwirkungen fehlen in dem Modell für den Übergangszustand auf dem Weg zu dem entsprechenden *S*-Produkt, welches auch das experimentell bevorzugte Produkt ist (Abbildung 1, rechts). Obwohl unser auf einer

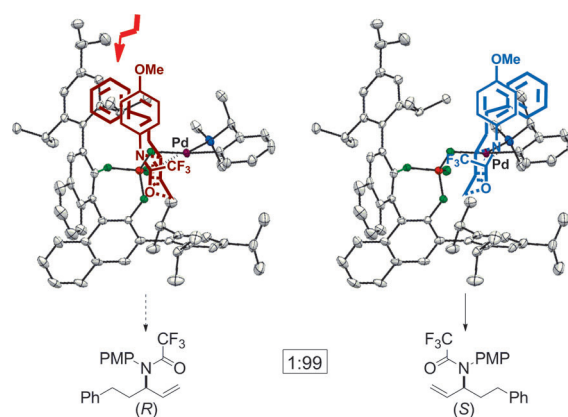


Abbildung 1. Übergangszustandsmodelle zur Rationalisierung der beobachteten Enantioselectivität.

Röntgenstrukturanalyse basierendes Modell offensichtlich spekulativ ist, kann es die beobachtete Selektivität dennoch qualitativ erklären.

Zusammenfassend haben wir die asymmetrische Gegenanionen-vermittelte Katalyse (ACDC) erfolgreich auf die Pd-Katalyse der asymmetrischen Overman-Umlagerung ausgeweitet. Interessanterweise wurde die Enantioselectivität durch das chirale Phosphatanion induziert, obwohl der Katalysator einen chiralen Palladacyclus beinhaltet. Das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse von **Pd-B** kann zum Entwerfen von Übergangszustandsmodellen verwendet werden, die den Ursprung der Enantioselectivität erklären. Weitere Untersuchungen zur Anwendung dieses einzigartigen Pd-Komplexes werden derzeit in unseren Laboratorien durchgeführt.

Experimentelles

(*S*)-**Pd5** (1.74 mg, 1.0 Mol-%) und (*S*)-TRIP-Ag (5.16 mg, 2.0 Mol-%) wurden durch Rühren unter Ar und Lichtausschluss in CHCl₃ (0.30 mL) gelöst. Das Gemisch wurde 1 h heftig bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von **1a** (109.0 mg, 0.30 mmol) in CHCl₃ (0.30 mL) bei Raumtemperatur mit einer Spritze zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde unter Ar versiegelt, vor Licht geschützt und bei 35°C gehalten. Nach 40 h wurde der Rückstand mit CH₂Cl₂ verdünnt, durch eine kurze Säule aus Celite filtriert und konzentriert. Die Aufreinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/EtOAc 10:1) lieferte **2a** (101.3 mg, 93% Ausbeute) mit einem Enantiomerenverhältnis von 99:1 e.r. (bestimmt durch HPLC-Analyse nach Hydrolyse zu dem entsprechenden sekundären Amin).

Eingegangen am 6. Juni 2011

Online veröffentlicht am 1. September 2011

Stichwörter: Aza-Claisen-Umlagerung · Chirale Gegenionen · Overman-Umlagerung · Palladium · Phosphate

- [1] a) A. M. M. Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002; b) L. E. Overman, N. E. Carpenter in *Organic Reactions*, Bd. 66 (Hrsg.: L. E. Overman), Wiley, Hoboken, **2005**, S. 1–107; c) U. Nubemeyer in *The Claisen Rearrangement* (Hrsg.: M. Hiersemann,

- U. Nubbemeyer), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 461–523; d) K. C. Majumdar, T. Bhattacharyya, B. Chattopadhyay, B. Sinha, *Synthesis* **2009**, 2117–2142; e) H. Nomura, C. J. Richards, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 1726–1740.
- [2] M. Calter, T. Holis, L. E. Overman, J. Ziller, G. G. Zipp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1449–1456.
- [3] Aktuelle Beispiele mit COP-X als Katalysator: a) C. E. Anderson, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12412–12413; b) L. E. Overman, C. E. Owen, M. M. Pavan, C. J. Richards, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1809–1812; c) S. F. Kirsch, L. E. Overman, M. P. Watson, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8101–8104; d) R. S. Prasad, C. E. Anderson, C. J. Richards, L. E. Overman, *Organometallics* **2005**, 24, 77–81; e) H. Nomura, C. J. Richards, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 10216–10224; f) M. P. Watson, L. E. Overman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5031–5044.
- [4] Repräsentative aktuelle Beispiele mit FOP-X als Katalysator: a) C. E. Anderson, Y. Donde, C. J. Douglas, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 648–657; b) A. Moyano, M. Rosol, R. M. Moreno, C. López, M. A. Maestro, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1899–1903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1865–1869; c) M. E. Weiss, D. F. Fischer, Z.-q. Xin, S. Jautze, W. B. Schweizer, R. Peters, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5823–5827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5694–5698; d) R. Peters, Z.-q. Xin, D. F. Fischer, W. B. Schweizer, *Organometallics* **2006**, 25, 2917–2920; e) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1282–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1260–1264; f) D. F. Fischer, Z.-q. Xin, R. Peters, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7848–7851; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7704–7707; g) Z.-q. Xin, D. F. Fischer, R. Peters, *Synlett* **2008**, 10, 1495–1499; h) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1430–1444; i) D. F. Fischer, A. Barakat, Z.-q. Xin, M. E. Weiss, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 8722–8741; j) R. Peters, Z.-q. Xin, F. Maier, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 1770–1774.
- [5] a) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4193–4195; b) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13368–13369.
- [6] X. Wang, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1135–1138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1119–1122.
- [7] P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4427–4430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4363–4366.
- [8] S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11336–11337.
- [9] S. Liao, B. List, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 638–641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 628–631.
- [10] Weitere ausgewählte Beispiele zur Verwendung von chiralen Phosphaten in der asymmetrischen Metallkatalyse: a) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, 317, 496–499; b) R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 608–611; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 598–601; c) M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3911–3914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3823–3826; d) F. Drouet, C. Lalli, H. Liu, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2011**, 13, 94–97; e) Z. Zhang, W. Zheng, J. C. Antilla, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1167–1170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1135–1138; f) W. Zheng, Z. Zhang, M. J. Kaplan, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3339–3341; g) V. Rauniyar, Z. J. Wang, H. E. Burks, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8486–8489. Eine aktuelle Übersicht zur Kombination von chiralen Phosphorsäuren und Metallkatalyse: h) C. Zhong, X. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999–3025.
- [11] T. K. Hollis, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8837–8840.
- [12] Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: Pd1–O1 2.149(3), Pd1–N1 2.034(4), Pd1–N3 2.075(4), Pd1–C12 1.968(4); N1–Pd1–O1 90.06(13), N1–Pd1–N3 176.96(15), N3–Pd1–O1 92.91(13), C12–Pd1–O1 174.72(15), C12–Pd1–N1 94.54(15), C12–Pd1–N3 82.54(16). Weitere kristallographische Daten sind in den Hintergrundinformationen zu finden.