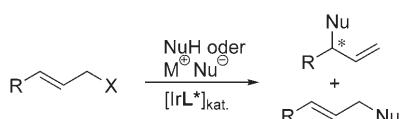


Allylische Aminierungen

DOI: 10.1002/ange.200601472

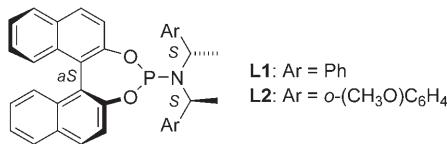
Salzfreie Iridium-katalysierte allylische Aminierungen mit *N,N*-Diacylaminen und *ortho*-Nosylamid als Ammoniak-Äquivalenten**Robert Weihofen, Olena Tverskoy und
Günter Helmchen*

Asymmetrische allylische Substitutionen wurden über die letzten Jahre mit großem Erfolg bearbeitet.^[1] Im Falle von monosubstituierten Allylderivaten als Substraten (Schema 1)

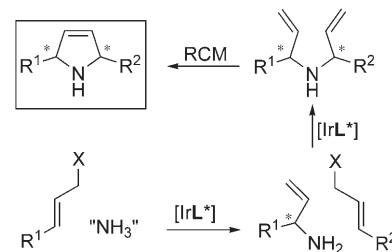


Schema 1. Ir-katalysierte allylische Substitution.

scheinen Iridium-Komplexe von elektronenarmen Liganden die Katalysatoren der Wahl zu sein, sowohl für die allylische Alkylierung^[2] und Aminierung^[3] als auch für die Veretherung.^[4] Mit den Liganden **L1** und **L2**^[5] wurden Regioselektivitäten >95:5 zugunsten der verzweigten Produkte und Enantioselektivitäten von bis zu 99% ee erhalten.



Die Methode scheint besonders für die Synthese von Stickstoffheterocyclen geeignet zu sein. Beispiele sind 2-Vinylazacycloalkane, die durch intramolekulare Aminierung erhältlich sind,^[3a] und *trans*-2,5-Divinylpyrrolidin, das durch sequenzielle inter- und intramolekulare Aminierung hergestellt wurde.^[6] Wir haben uns nun dem enantio- und diastereoselektiven Aufbau von 2,5-disubstituierten 3,4-Dehydropyrrolidinen (Schema 2) zugewandt. Diese Verbindungen sind offensichtlich sehr interessant für die medizinische Chemie und die Alkaloidsynthese. Wir haben gezeigt,^[6] dass die intramolekulare allylische Aminierung katalysator- und nicht substratkontrolliert ist. Deshalb kann die Konfiguration

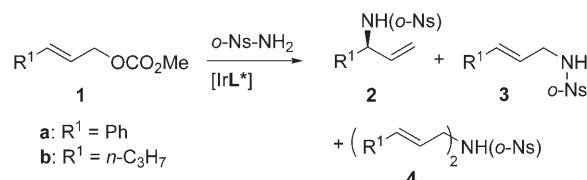


Schema 2. Synthese der vier stereoisomeren 2,5-disubstituierten 3,4-Dehydropyrrolidine durch Kombination von allylischer Substitution und Ringschlussmethathese.

der beiden Chiralitätszentren durch die Wahl des Chiralitätssinns des Liganden **L*** frei gesteuert werden. Da 3,4-Dehydropyrrolidine extrem empfindliche Verbindungen sind, haben wir die Synthese der N-ungeschützten Allylamine angestrebt,^[7] d.h. Ir-katalysierte allylische Substitutionen mit Ammoniak-Syntheseäquivalenten als Nucleophilen entwickelt.

Bisher wurden hauptsächlich Benzylamine als N-Nucleophile verwendet. Da die Entschützung der Produkte mit anderen Methoden als der Hydrierung problematisch ist, haben wir anionische N-Nucleophile, insbesondere Sulfonamide, erprobt.^[8,20] Die Entschützung auch von deren Reaktionsprodukten war nicht allgemein erfolgreich. Wir haben diese Arbeiten deshalb erweitert und können nun erfolgreiche Substitutionen mit *o*-Nosylamid, Phthalimid, Di-*tert*-butylimidodicarbonat, *tert*-Butylformylcarbamat und verwandten Verbindungen vorstellen. Die Produkte konnten glatt in die primären Amine umgewandelt werden, was uns die erstmalige Realisierung des Reaktionsschemas 2 ermöglichte.^[9]

Wir haben vor einiger Zeit gefunden, dass die Reaktion von *N*-(*o*-Ns)-NHCH₂Ph mit Carbonat **1a** (Ligand: **L2**) sehr schnell verläuft, jedoch wurde ausschließlich das lineare Produkt **3** gebildet (Schema 3).^[8] Später zeigte eine sorgfäl-

Schema 3. Ir-katalysierte allylische Substitution mit *o*-Nosylamid.

tige Reaktionskontrolle, dass das verzweigte Produkt **2** anfangs gebildet wird, sich aber zum stabileren Produkt **3** umlagert. Es wurde außerdem festgestellt, dass die Stammverbindung *o*-Ns-NH₂ mit kinetischer Kontrolle mit ausgezeichneter Selektivität das verzweigte, chirale Produkt **2** ergibt. Die Reaktion verläuft direkt mit *o*-Ns-NH₂ („salzfreie“ Bedingungen), weil das freigesetzte Methylcarbonat oder Methoxid als Base wirkt (Tabelle 1, Einträge 1, 2 und 5). Ein Zusatz von Triethylamin führte zu erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit, Ausbeute und Enantiomerenüberschuss (Tabelle 1, Einträge 3 und 6); die Regioselektivität wurde im Falle **1a** verringert (Eintrag 3), im Falle **1b** verbessert (Eintrag 6).^[10]

[*] R. Weihofen, O. Tverskoy, Prof. Dr. G. Helmchen
Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 6221-544-205
E-Mail: g.helmchen@oci.uni-heidelberg.de

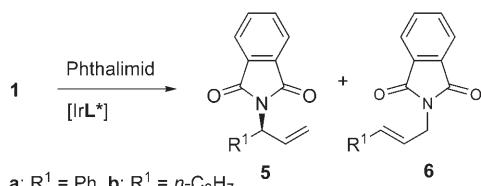
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 623) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.
Wir danken Prof. K. Ditrich (BASF AG) für enantiomerreine 1-Arylethylamine und Q. Stang für hilfreiche Informationen.

Tabelle 1: Ir-katalysierte allylische Substitutionen mit o-Nosylamid entsprechend Schema 3.^[a]

Nr.	Substrat	Ligand	Additiv ^[b]	t [h] ^[c]	Ausb. [%] ^[d]	2/3/4 ^[e]	ee [%] ^[f]
1	1a	L1	–	24	60	93:7:1	94
2	1a	L2	–	12	64	95:5:1	95
3	1a	L2	NEt ₃	3	92	90:10:1	96
4	1b	L1	NEt ₃	18	85	92:4:4	93
5	1b	L2	–	4	84	84:8:8	90
6	1b	L2	NEt ₃	2.5	94	93:3:4	94

[a] Durchführung der Reaktionen siehe allgemeine Arbeitsvorschrift im Abschnitt *Experimentelles*. [b] 1 Äquivalent. [c] Reaktionszeit. [d] Summe der Ausbeuten an isoliertem **2**, **3** und **4**. [e] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie und/oder Isolierung. [f] Bestimmt durch HPLC auf einer chiralen Säule (Daicel Chiralcel AD-H, 250 × 4.6 mm, 5 µm mit Vorsäule AD-H 10 × 4 mm, 5 µm, n-Hexan/iPrOH 9:1, 0.5 mL min⁻¹, RT); t_R[(-)-**2a**] = 52.2 min, t_R[(+)-**2a**] = 54.9 min (Hauptpr.), t_R[(+)-**2b**] = 28.8 min (Hauptpr.), t_R[(-)-**2b**] = 31.7 min.

Experimente mit Carboxamiden als Pränucleophilen waren bisher nicht erfolgreich. Ausgezeichnete Ergebnisse wurden indessen mit *N,N*-Diacylaminen erhalten. So wurden sowohl mit **1a** als auch **1b** als Substrat in der Ir-katalysierten allylischen Substitution mit Phthalimid (Schema 4, Tabelle 2)



Schema 4. Substitutionen mit Phthalimid.

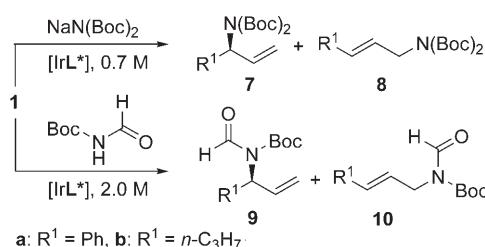
Tabelle 2: Ir-katalysierte allylische Substitutionen entsprechend Schemata 4 und 5.^[a]

Nr.	Substrat	Ligand	NuH oder NuM	t [h] ^[b]	Produkte	Ausb. [%] ^[c]	v/l ^[d]	ee [%] ^[e]
1	1a	L1	Phth	18	5a + 6a	66	93:7	96
2	1a	L1	KPhth	–	–	–	–	–
3	1a	L2	Phth	2.5	5a + 6a	95	96:4	98
4 ^[f]	1b	L1	Phth	18	5b + 6b	86	90:10	95
5	1b	L2	Phth	2.5	5b + 6b	82	94:6	96
6 ^[f,g]	1a	L1	NaN(Boc) ₂	18	7a + 8a	80	97:3	97.5
7	1a	L2	NaN(Boc) ₂	0.7	7a + 8a	80	97:3	99
8	1b	L1	NaN(Boc) ₂	18	7b + 8b	86	92:8	96(–)
9	1b	L2	NaN(Boc) ₂	0.7	7b + 8b	86	96:4	99
10	1a	L1	HN(Boc)(CHO)	18	9a + 10a	86	97:3	97.5
11	1a	L2	HN(Boc)(CHO)	0.7	9a + 10a	96	98:2	98.5
12 ^[f]	1b	L1	HN(Boc)(CHO)	24	9b + 10b	98	92:8	97(–)
13	1b	L2	HN(Boc)(CHO)	1	9b + 10b	98	97:3	96

[a] Allgemeine Arbeitsvorschrift; NaN(Boc)₂ wurde als Suspension in THF (1.0 mL) eingesetzt. [b] Reaktionszeit. [c] Ausbeute der beiden isolierten Regioisomere. [d] Mit v und l wird das verzweigte bzw. lineare Produkt bezeichnet; Bestimmung durch ¹H-NMR-Spektroskopie. [e] Bestimmt durch HPLC auf einer chiralen Säule (Daicel, Säule, 250 × 4.6 mm, 5 µm, mit Vorsäule, 10 × 4 mm, 5 µm, 0.5 mL min⁻¹, RT); **5a** (Chiralcel OD-H, n-Hexan/iPrOH 95:5): t_R[(+)-**5a**] = 18.4 min, t_R[(-)-**5a**] = 22.0 min (Hauptpr.); **5b** (Chiralcel OJ-H, n-Hexan/iPrOH 98.5:1.5): t_R[(+)-**5b**] = 18.0 min, t_R[(-)-**5b**] = 19.1 min (Hauptpr.); **7a** (Chiralcel OJ-H, n-Hexan/iPrOH 99.5:0.5): t_R[(+)-**7a**] = 11.3 min, t_R[(-)-**7a**] = 13.0 min (Hauptpr.). Die ee-Werte der Produkte **7b** und **9b** wurden nach Überführung in **12** (siehe Schema 6) bestimmt; **12** (Chiralcel OD-H, n-Hexan/iPrOH 99:1): t_R[(-)-**12**] = 11.0 min (Hauptpr.), t_R[(+)-**12**] = 12.7 min; **9a** (Chiralcel OJ-H, n-Hexan/iPrOH 95:5): t_R[(-)-**9a**] = 14.3 min (Hauptpr.), t_R[(+)-**9a**] = 28.2 min. [f] 5-mmol-Ansatz. [g] 1.1 Äquivalente des Nucleophils wurden verwendet.

Regioselektivitäten $\geq 90:10$ zugunsten der verzweigten Produkte und $\geq 96\%$ ee erreicht. Zusätzliche Base zur Deprotonierung des Pränucleophils war nicht erforderlich. Mit Kaliumphthalimid erfolgte keine Reaktion, wahrscheinlich wegen der geringen Löslichkeit in THF (Eintrag 2). Mit Succinimid als Pränucleophil wurden ähnliche Ergebnisse wie mit Phthalimid erhalten.^[11]

Das Pränucleophil HN(Boc)₂ (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl) ist dem Phthalimid elektronisch ähnlich, jedoch sterisch anspruchsvoller und besser löslich. Es wurde erfolgreich in der Pd-katalysierten allylischen Substitution eingesetzt.^[12] Anders als Phthalimid reagierte es unter „salzfreien“ Bedingungen sehr langsam. Mit Substrat **1a** wurden maximal 51 % Ausbeute erreicht, die Regioselektivität war jedoch sehr hoch (v/l = 99:1). Schließlich wurden vollständiger Umsatz (Ausbeute 80 %) und exzellente Selektivität mit dem Natriumsalz NaN(Boc)₂ (Schema 5 und Tabelle 2, Einträge 6–9) erzielt.^[13] Die Resultate waren mit **L2** abermals etwas besser als mit **L1**.

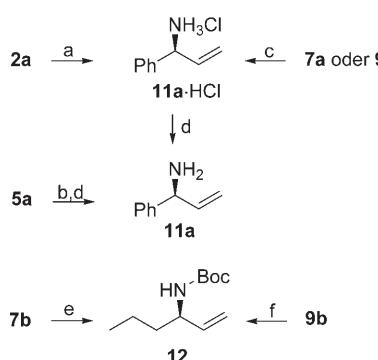


Schema 5. Substitutionen mit Boc- und Formyl-geschützten *tert*-Butyl-carbamaten.

Um N-Boc-Derivate durch Substitution unter „salzfrei“ Bedingungen zugänglich zu machen, haben wir das verglichen mit HNBoc₂ vermutlich stärker saure, neue Pränucleophil HN(Boc)(CHO) getestet. Tatsächlich wurden mit dieser leicht herstellenden Verbindung^[14] hervorragende Ergebnisse hinsichtlich der Ausbeute sowie der Regio- und Enantioselektivität erzielt (Tabelle 2, Einträge 10–13).

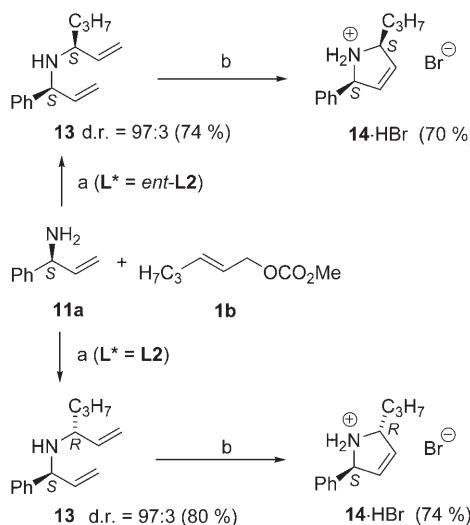
N-Nosylamide können unter milden und spezifischen Bedingungen mit Thiolen entschützt werden.^[15] Dieses traf auch auf **2a** zu (Schema 6). Allerdings war die Reinigung des Amins **11a** durch Blitzchromatographie schwierig. Dagegen konnte das Hydrochlorid **11a**-HCl gut an Kieselgel chromatographiert werden. Die Entschüttung des Phthalimid-Derivats **5a** zum Amin **11a** gelang in ausgezeichneter Ausbeute mit 1,2-Diaminoethan/Ethanol unter Rückfluss.^[16] Die Boc-geschützten Amine **7a** und **9a** wurden zum Hydrochlorid **11a**-HCl hydrolysiert, das zum flüchtigen freien Amin **11a** umgesetzt wurde (Schema 6).^[17]

Da die primären Allylamine nun verfügbar waren, konnte die Synthese der 2,5-disubstituierten 3,4-Dehydropyrrole er-



Schema 6. Entschüttung der Substitutionsprodukte: a) 1. PhSH, K₂CO₃, DMF, 60°C, 5 h; 2. 6 N HCl, Säulenchromatographie, 94%; b) 1. H₂N(CH₂)₂NH₂, EtOH, Rückfluss; 2. 6 N HCl, Säulenchromatographie, 94%; c) 5% HCl in MeOH, 60°C, 89%; d) 6 N KOH (10 Äquiv.), Et₂O oder Dowex MWA-1, CH₂Cl₂/MeOH 9:1, quant.; e) Trifluoressigsäure (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 96%; f) kat. KOH, MeOH, 97%.

probten werden (Schema 7). Die Reaktion des Amins (*S*)-**11a** mit dem Carbonat **1b** wurde zuerst unter Verwendung des



Schema 7. Enantioselektive Synthese von 2,5-disubstituierten 3,4-Dehydropyrrolen: a) [Ir(cod)Cl]₂ (2 Mol-%), L* (4 Mol-%), TBD (1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]undec-5-en) (8 Mol-%), THF, RT, 12 h; b) 1. HBr/CH₃CO₂H; 2. Grubbs-II-Katalysator (6 Mol-%), 1,2-Dichlorethan (0.03 M), Rückfluss, 4 h.

Liganden **L2** durchgeführt. Das Substitutionsprodukt (*S,R*)-**13** wurde in 80 % Ausbeute erhalten. Eine GC-MS-Analyse des Rohprodukts zeigte als Nebenprodukt ca. 3 % des Diastereomers (*S,S*)-**13** und nur ca. 1 % des linear substituierten Produkts. Die entsprechende Reaktion unter Einsatz von Ligand *ent*-**L2** verlief mit praktisch gleicher Selektivität zum Diastereomer (*S,S*)-**13**. Dies belegt, dass der sterische Verlauf der allylischen Aminierung katalysator- und nicht substratkontrolliert ist.

Die Ringschlussmetathese^[18] erforderte die Schützung des Stickstoffs durch Salzbildung. Mit dem Hydrobromid (*S,S*)-**13**-HBr verlief die Reaktion bei 80°C innerhalb von 4 h zum

cis-**14**-HBr ohne Nebenprodukte. Bei der Reaktion mit dem entsprechenden Hydrochlorid (**13**-HCl) trat teilweise Zersetzung ein.

Insgesamt ermöglichen die neuen Varianten der Ir-katalysierten allylischen Substitution die Herstellung von sowohl N-geschützten als auch ungeschützten chiralen allylischen Aminen. Diese wurden als Nucleophile in einer hoch diastereoselektiven katalysatorkontrollierten allylischen Aminierung eingesetzt, deren Produkte durch Ringschlussmetathese zu N-un geschützten 2,5-disubstituierten 3,4-Dehydropyrrolinen umgesetzt werden konnten.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die folgenden Verfahren benötigen zur erfolgreichen Durchführung wasserfreies THF (< 35 µg H₂O/mL, Karl-Fischer-Titration).

Eine Lösung von [Ir(cod)Cl]₂ (0.02 mmol) und **L*** (0.04 mmol) in wasserfreiem THF (0.5 mL) wurde unter Argon mit TBD (0.08 mmol) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das allylische Carbonat **1** (1.0 mmol) zugefügt und die Reaktionslösung 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden das Prä nucleophil (1.2 mmol) und eventuell NEt₃ (1 mmol) zugefügt. Die Reaktionslösung wurde gerührt, bis die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigen. Nach Eindampfen wurde eine Blitzchromatographie durchgeführt. Der Gehalt an verzweigtem und linearem Produkt wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie und/oder Isolierung der Produkte durch Blitzchromatographie an Kieselgel bestimmt.

Eingegangen am 13. April 2006
Online veröffentlicht am 20. Juli 2006

Stichwörter: Allylische Aminierungen · Enantioselektivität · Iridium · Pyrrolidine · Ringschlussmetathese

- [1] a) B. M. Trost, C. Lee in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 593; b) A. Pfaltz, M. Lautens in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 833; c) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.
- [2] a) B. Bartels, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **1999**, 741; b) B. Bartels, C. Garcia-Yebra, F. Rominger, G. Helmchen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2569; c) G. Lipowsky, N. Miller, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4595; d) G. Lipowsky, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **2004**, 116; e) D. Polet, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3529; f) K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2480; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2426.
- [3] a) C. Welter, O. Koch, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **2004**, 896; b) A. Leitner, C. Shu, J. F. Hartwig, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5830; c) C. Shu, A. Leitner, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4901; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4797; d) A. Leitner, C. Shu, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1093; e) D. Polet, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1621; f) C. Welter, R. Moreno, S. Streif, G. Helmchen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3266.
- [4] a) F. Lopez, T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3426; b) C. Shu, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4898; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4794.
- [5] a) **L1**: B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346; b) **L2**: K. Tissot-Croset, D. Polet, S. Gille, C. Hawner, A. Alexakis, *Synthesis* **2004**, 2586.

- [6] C. Welter, A. Dahnz, B. Brunner, S. Streiff, P. Dübon, G. Helmchen, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1239.
- [7] Weitere asymmetrische Synthesen von Aminen mit stereogenem Zentrum in α -Position zu N, siehe: a) J. A. Ellman, T. D. Owens, T. P. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984; b) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895; c) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689.
- [8] R. Weihofen, A. Dahnz, O. Tverskoy, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **2005**, 3541.
- [9] Evans et al. haben ähnliche *N*-Tosylderivate durch konfigurationserhaltende Rh-katalysierte allylische Substitution an enantiomerenangereicherten Derivaten von allylischen Alkoholen hergestellt, was nicht einer asymmetrischen Synthese entspricht. Überblick: a) D. K. Leahy, P. A. Evans in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley, New York, **2005**, S. 191; b) P. A. Evans, J. E. Robinson, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1929.
- [10] Die absoluten Konfigurationen der hier vorkommenden Produkte entsprechen der Erwartung (Lit. [8]); unabhängige Bestimmungen, siehe: a) M. Atobe, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5595; b) M. Alcón, M. Canas, M. Poch, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1589.
- [11] Für Substrat **1a** (in Kombination mit **L2**) wurde innerhalb von 2.5 h das Substitutionsprodukt in 87 % Ausbeute und einer Regioselektivität von 96:4 mit 98 % ee erhalten.
- [12] a) R. D. Connell, T. Rein, B. Åkermark, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3845; b) D. A. Evans, K. R. Campos, J. S. Tedrow, F. E. Michael, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7905.
- [13] Ähnliche Resultate wurden mit $\text{NaN}(\text{CHO})_2$ erhalten, das schon für die Pd-katalysierte allylische Substitution verwendet wurde (Y. Wang, K. Ding, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3238).
- [14] Diese nach unserem besten Wissen neue Verbindung wurde nach einem allgemeinen Verfahren (Y. Lin, S. A. Lang, Jr., *Synthesis* **1980**, 119) in 88 % Ausbeute hergestellt.
- [15] a) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373; b) T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5831.
- [16] O. Kanie, S. C. Crawley, M. M. Palcic, O. Hindsgaul, *Carbohydr. Res.* **1993**, 243, 139.
- [17] Die ee-Werte der freien Amine wurden überprüft und stimmten im Rahmen der Messgenauigkeit mit denen der geschützten Vorstufen überein.
- [18] *Handbook of Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley, New York, **2003**.