

Asymmetrische Umlagerung

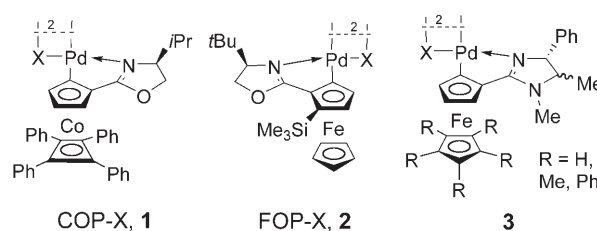
DOI: 10.1002/ange.200601731

Praktikable, hochaktive und enantioselektive Ferrocenyl-Imidazolin-Palladacyclus (FIP)-Katalysatoren für die Aza-Claisen-Umlagerung von *N*-*para*-Methoxyphenyltrifluoracetimidaten**

Matthias E. Weiss, Daniel F. Fischer, Zhuo-qun Xin, Sascha Jautze, W. Bernd Schweizer und René Peters*

Professor Dieter Enders zum 60. Geburtstag gewidmet

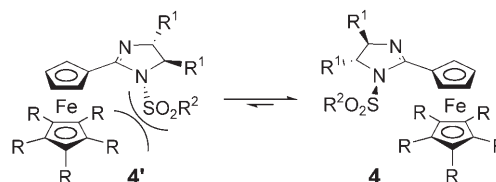
[3,3]-Sigmatrope Umlagerungen gehören zu den wichtigsten Reaktionen der organischen Chemie. Besonders nützlich für Anwendungen in der Synthese ist die Pd^{II}-katalysierte Aza-Claisen-Umlagerung, die auch als Overman-Umlagerung bekannt ist.^[1] Sie ermöglicht die Umwandlung achiraler Imidate, die in einem einzigen Schritt in hoher Ausbeute aus allylischen Alkoholen zugänglich sind, in chirale enantiomerenangereicherte geschützte allylische Amine.^[2] Diese sind wertvolle Bausteine z. B. zur Synthese nichtnatürlicher Aminosäuren.^[3] Die meisten Untersuchungen zu katalytischen asymmetrischen Aza-Claisen-Umlagerungen wurden bislang an *N*-Arylbenzimidaten durchgeführt, die nur von geringem präparativem Nutzen sind, da sich die Schutzgruppen nur mit geringen Ausbeuten abspalten lassen. Ausnahmen bilden allylische Trichloracetimide^[4] und *N*-*para*-Methoxyphenyltrifluoracetimide,^[5] doch gibt es bislang nur sehr wenige Studien über diese nützlichen, aber weniger reaktiven Substrate. Hierbei erwiesen sich die auf planar-chiralen Oxazolin-Palladacyclen basierenden Komplexe **1** (COP-X) und **2** (FOP-X) als die vielseitigsten Katalysatoren.^[4,5] Ihr Entwurf basiert auf der Hypothese, dass raumerfüllende Substituenten oberhalb und unterhalb der Pd-Ebene für eine seitendifferenzierende Koordination des Olefins an den Pd^{II}-Komplex nötig sind.^[2] Die FOP-Katalysatoren **2** sind nicht über eine direkte Cyclopalladierung zugänglich; ihre Herstellung verlangt vielmehr zwei *ortho*-Lithierungen. Ein weiterer Nach-



teil sind die geringen katalytischen Aktivitäten von sowohl **1** als auch **2** bei Verwendung von *N*-*para*-Methoxyphenyltrifluoracetimidaten, sodass 5 bzw. 7.5 Mol-% Katalysator (d. h. 10–15 Mol-% Pd^{II}) erforderlich sind, wobei immer noch lange Reaktionszeiten benötigt werden, um gute Ausbeuten zu erzielen.

Unser Ziel war es daher, einen praktikablen, hochaktiven Katalysator für die asymmetrische Umlagerung von *N*-*para*-Methoxyphenyltrifluoracetimidaten zu chiralen allylischen Aminen zu entwickeln, wobei idealerweise die Katalysatorsynthese ohne Tieftemperaturlithierungen auskommen sollte.

Vor kurzem berichteten wir über die Synthese von optisch reinen 2-Ferrocenyl-1-alkylimidazolinen und ihren Pentamethyl- und Pentaphenylferrocenylderivaten, wobei die direkte Cyclopalladierung nur im Falle eines Pentaphenylferrocenylderivates (R = Ph in **3**) diastereoselektiv verlief.^[6,7] Dieser Pd-Komplex ergab nach Aktivierung mit Ag^I bis zu 88 % ee für die Aza-Claisen-Umlagerung von Trifluoracetimidaten mit 5 Mol-% Katalysator bei 40 °C.^[8] Basierend auf diesen Ergebnissen entwarfen wir einen weniger elektronenreichen Komplex, in dem ein sterisch anspruchsvoller *N*-Sulfonylrest der Schlüssel für eine direkte diastereoselektive Cyclopalladierung von **4** ist: Die sterische Ab-



stoß zwischen dem Rest R¹ an der Position 5 des Imidazolins und der Sulfonylgruppe führt zu einem Chiralitäts-transfer auf das *N*-Sulfonylatom und damit zu einer Vorzugskonformation von **4**, in der der Sulfonylrest vom Ferrocen-Boden wegweist, wodurch eine diastereoselektive Cyclopalladierung ermöglicht wird.

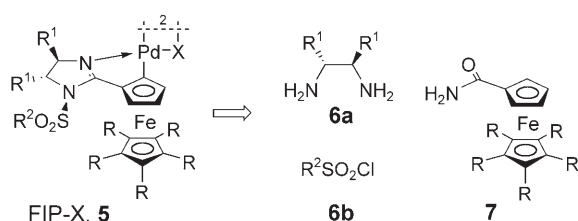
Unser modularer Moleküldesign erlaubt es uns, in den Komplexen **5** die sterischen und elektronischen Eigenschaften durch Variieren der einzelnen Module zu justieren (Schema 1). Die Module sind: a) Ferrocen,^[9] Pentamethylferrocen oder Pentaphenylferrocen, b) der Imidazolinrest, der aus einem enantiomerenreinen C₂-symmetrischen Diamin aufgebaut wird, und c) der Sulfonylrest.

Die luftstabilen und kristallinen Imidazoline **4** wurden in guter Ausbeute aus den entsprechenden Amiden **7** über die jeweiligen Iminiumether hergestellt (Schema 2, Tabelle 1).^[6,7]

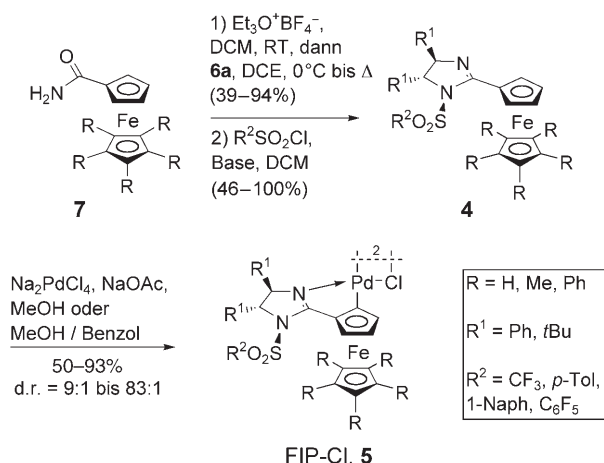
[*] M. E. Weiss, D. F. Fischer, Z.-q. Xin, S. Jautze, Dr. W. B. Schweizer, Prof. Dr. R. Peters
Laboratorium für Organische Chemie
ETH Zürich
Wolfgang-Pauli-Straße 10, Hönggerberg HCI E 111
8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-633-1226
E-Mail: peters@org.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch den ETH Research Grant TH-30/04-2F, F. Hoffmann-La Roche und Novartis (Masters-Stipendium für M.E.W. und Promotionsstipendium für Z.-q.X.). Wir danken Prof. B. Jaun und Mitarbeitern für die Durchführung der nOesy-Experimente, Prof. E. M. Carreira für Laborgerätschaften sowie Dr. M. Karpf und Dr. P. Spurr (beide F. Hoffmann-La Roche, Basel) für das kritische Lesen des Manuskriptes.

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



Schema 1. Modularer Entwurf des Katalysators **5**.



Schema 2. Synthese der Ferrocenyl-Imidazolin-Palladacyclen **5**.
DCM = Dichlormethan, DCE = 1,2-Dichloethan.

Tabelle 1: Synthese der Imidazoline **4** und der Palladacyclen **5**.

Nr.	Prod.	C ₅ R ₅ ^[a]	R ¹	R ²	Ausb. [%] ^[b]	d.r. ^[d]	d.r. ^[e]
1	4	Cp	Ph	CF ₃	72 ^[c]	–	–
2	4	Cp	Ph	<i>p</i> -Tol	73 ^[c]	–	–
3	4	Cp	Ph	1-Naph	73 ^[c]	–	–
4	4	Cp	<i>t</i> Bu	<i>p</i> -Tol	18 ^[c]	–	–
5	4	Cp*	Ph	CF ₃	71 ^[c]	–	–
6	4	Cp*	Ph	<i>p</i> -Tol	81 ^[c]	–	–
7	4	Cp*	Ph	C ₆ F ₅	65 ^[c]	–	–
8	4	Cp ^Φ	Ph	<i>p</i> -Tol	77 ^[c]	–	–
9	5	Cp	Ph	CF ₃	92	9:1	9:1
10	5	Cp	Ph	<i>p</i> -Tol	93	18:1	18:1
11	5	Cp	Ph	1-Naph	91	12:1	12:1
12	5	Cp	<i>t</i> Bu	<i>p</i> -Tol	55	20:1	72:1
13	5	Cp*	Ph	CF ₃	69	15:1	83:1
14	5	Cp*	Ph	<i>p</i> -Tol	85	20:1	20:1
15	5	Cp*	Ph	C ₆ F ₅	60	7:1	14:1
16	5	Cp ^Φ	Ph	<i>p</i> -Tol	50	20:1	38:1

[a] Cp* = C₅Me₅, Cp^Φ = C₅Ph₅. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Chromatographie. [c] Ausbeute über zwei Schritte ausgehend von **7**. [d] Diastereomerenverhältnis des Rohproduktes laut ¹H-NMR-Spektren der Komplexe **8** und **9**. [e] Diastereomerenverhältnis des isolierten Produktes laut ¹H-NMR-Spektren der Komplexe **8** und **9**.

Unsere Annahme des Chiralitätstransfers wurde bestätigt durch die Röntgenstrukturanalyse des Imidazolins **4**-Cp-*t*Bu-Ts (Nummerierungssystem: **4**-C₅R₅-R¹-R²), in dem das *N*-Sulfonylatom signifikant pyramidalisiert vorliegt und damit ungünstige sterische Wechselwirkungen mit benachbarten Substituenten vermeidet (Abbildung 1).^[10]

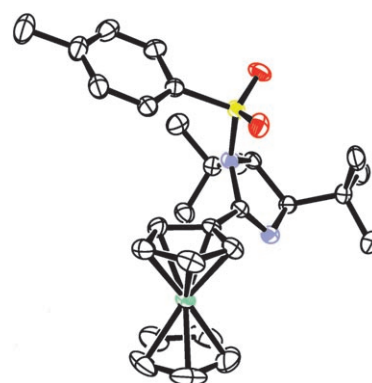
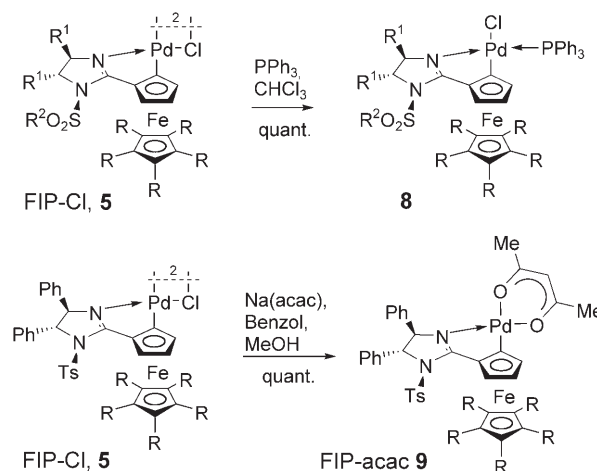


Abbildung 1. Ortep-Darstellung von **4**-Cp-*t*Bu-Ts mit ekliptischer Konformation der Cp-Ringe (die Elementarzelle enthält zwei unterschiedliche Konformere). Die Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit haben folgenden Farbcode: C schwarz, N blau, O rot, S gelb, Fe grün. H-Atome sind der Klarheit wegen nicht abgebildet.

Die Cyclopalladierung unter Standardbedingungen bei Raumtemperatur mit Na₂PdCl₄/NaOAc in Methanol (mit oder ohne Benzol) ergab zuverlässig die luftstabilen dimeren Komplexe FIP-Cl (**5**) in guter Ausbeute und mit moderaten bis hohen Diastereoselektivitäten (d.r. = 7:1 bis 20:1 und 9:1 bis 83:1 vor und nach Chromatographie) als geometrische Isomere bezüglich der Pd^{II}-Ebene.^[11] Zur Bestimmung der Diastereoselektivität wurden die Dimere **5** mit PPh₃ oder Na(acac) zu den Monomeren **8** und **9** umgesetzt (Schema 3).^[12]



Schema 3. Synthese der monomeren Komplexe **8** und **9**.

Die Röntgenkristallstrukturen von **9**-Cp^Φ-Ph-Ts (Abbildung 2)^[13] und **8**-Cp^{*}-Ph-Ts sowie nOesy-Messungen von **9**-Cp-Ph-Ts und **9**-Cp^Φ-Ph-Ts (siehe Hintergrundinformationen) bestätigen die erwartete S_p-Konfiguration.^[14,15]

Anschließend wurden die dimeren Komplexe **5** als Katalysatoren in der Aza-Claissen-Umlagerung mit *N*-(4-Methoxyphenyl)trifluoracetimidaten **10** untersucht (Schema 4). (*E*)- und (*Z*)-**10a** dienen als Modellsstrate für ein Screening von Silbersalzen AgX (X = O₂CCF₃ (TFA), OTf, OTs, BF₄) zur Katalysatoraktivierung, da sich die Chlorid-ver-

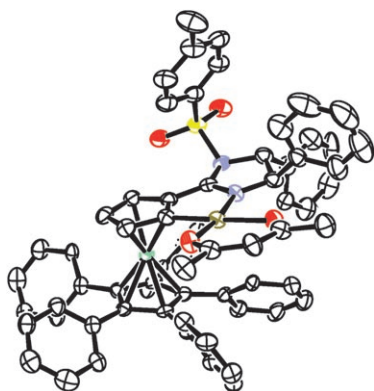
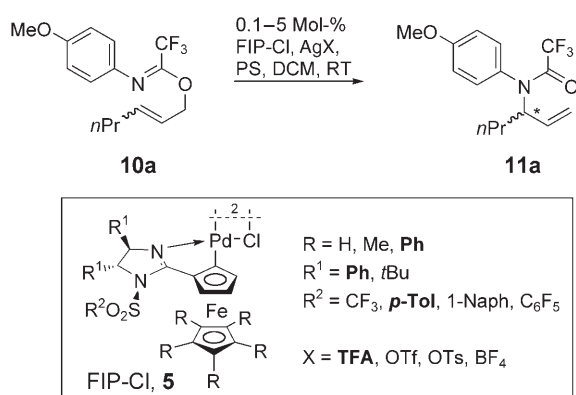


Abbildung 2. Ortep-Darstellung von **9-Cp^{*}-Ph-Ts** mit gestaffelter Konformation der Cp-Ringe (die Elementarzelle enthält zwei unterschiedliche Konformere). Die Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit haben folgenden Farbcode: C schwarz, N blau, O rot, S gelb, Fe grün, Pd bronze. H-Atome sind der Klarheit wegen nicht abgebildet.



Schema 4. Katalysatorscreening mit den Modellsubstraten (*E*)- und (*Z*)-**10a**.

brückten dimeren Komplexe als ungenügend reaktiv erwiesen. Silbertrifluoracetat erwies sich als das vielseitigste Aktivierungsreagens, während Silbertriflat im Fall von **5-Cp**-Katalysatorvorstufen für *Z*-konfigurierte Substrate die bessere Wahl ist. Da die Umlagerung mit 2 Äquivalenten AgX relativ zum Dimer **5** sehr langsam verläuft, ist anzunehmen, dass nicht alleine ein Austausch von Cl durch X stattfindet, sondern auch eine Oxidation des Ferrocens zum Ferrocenium-Kation erfolgt. Diese Annahme wird durch die Beobachtung gestützt, dass das ¹H-NMR-Spektrum des Katalysators nach Zugabe von 4 Äquivalenten AgTFA verschwindet (Paramagnetismus), während mit nur 2 Äquivalenten an Silbersalz scharfe Signale gemessen werden. Analog zu Overmans Arbeiten wurde die Umlagerung in Gegenwart von Protonenschwamm (PS, 2 Äquiv. pro Dimer **5**) durchgeführt, was zwar zu einer geringfügig niedrigeren Reaktionsgeschwindigkeit, dafür aber höheren *ee*-Werten und glatteren Umsetzungen führte. So wurden mit PS in allen beschriebenen Experimenten nur Spuren von Nebenprodukten gefunden.

Ein Lösungsmittelscreening ergab Methylenchlorid als das am besten geeignete Solvens, das in den nachfolgenden Studien zur Untersuchung des Effekts der einzelnen Module

eingesetzt wurde (Tabelle 2).^[16] Dabei zeigte sich, dass ein höherer sterischer Anspruch der Sulfonylgruppe nicht notwendigerweise zu höheren Enantioselektivitäten führt, aber zu langsameren Reaktionen (Tabelle 2, Einträge 1–6). Weil aber die kleine und stark elektronenziehende Trifluormethylsulfonylgruppe zum Teil zur Zersetzung des Katalysators führte (Tabelle 2, Eintrag 8), wurden die tosylierten Katalysatoren für weitere Untersuchungen ausgewählt.

Tabelle 2: Katalysatorscreening mit Modellsubstrat (*E*)- und (*Z*)-**10a**.

Nr.	(<i>E,Z</i>)- 10a	Mol-% 5	<i>T</i> [°C]	C ₅ R ₅	R ¹	R ²	Ausb. [%] ^[a]	<i>ee</i> [%] ^[b]
1	<i>E</i>	5	20	Cp	Ph	CF ₃	96 ^[f]	64 (<i>R</i>)
2	<i>E</i>	5	20	Cp	Ph	<i>p</i> -Tol	88 ^[f]	67 (<i>R</i>)
3	<i>E</i>	5	20	Cp	Ph	1-Naph	54 ^[f]	65 (<i>R</i>)
4 ^[c]	<i>Z</i>	5	20	Cp	Ph	CF ₃	90 ^[e]	91 (<i>S</i>)
5 ^[c]	<i>Z</i>	5	20	Cp	Ph	<i>p</i> -Tol	75 ^[f]	89 (<i>S</i>)
6 ^[c]	<i>Z</i>	5	20	Cp	Ph	1-Naph	19 ^[f]	72 (<i>S</i>)
7	<i>E</i>	5	20	Cp	<i>t</i> Bu	<i>p</i> -Tol	76 ^[f]	66 (<i>R</i>)
8 ^[h]	<i>E</i>	5	40	Cp [*]	Ph	CF ₃	80 ^[d]	0
9 ^[h]	<i>E</i>	5	40	Cp [*]	Ph	<i>p</i> -Tol	91 ^[e]	89 (<i>R</i>)
10 ^[h]	<i>E</i>	5	40	Cp [*]	Ph	C ₆ F ₅	88 ^[e]	74 (<i>R</i>)
11	<i>Z</i>	5	40	Cp [*]	Ph	<i>p</i> -Tol	72 ^[e]	93 (<i>S</i>)
12	<i>E</i>	1.0	20	Cp ^Φ	Ph	<i>p</i> -Tol	96 ^[e]	97 (<i>R</i>)
13	<i>E</i>	0.5	20	Cp ^Φ	Ph	<i>p</i> -Tol	95 ^[e]	98 (<i>R</i>)
14	<i>E</i>	0.1	20	Cp ^Φ	Ph	<i>p</i> -Tol	94 ^[e]	97 (<i>R</i>)
15	<i>E</i>	0.05	40	Cp ^Φ	Ph	<i>p</i> -Tol	95 ^[g]	95 (<i>R</i>)
16	<i>Z</i>	5	40	Cp ^Φ	Ph	<i>p</i> -Tol	36 ^[e]	85 (<i>S</i>)

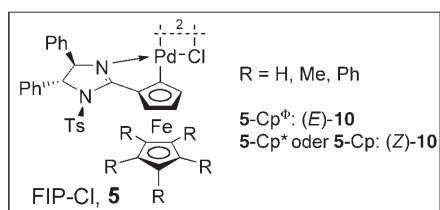
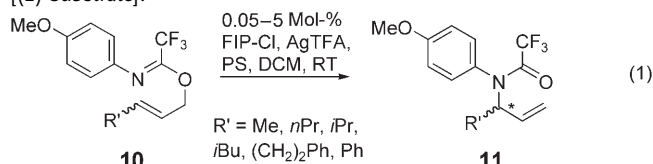
[a] Ausbeute bestimmt mit ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] Enantiomerenüberschuss bestimmt mit HPLC an chiraler Phase (Daicel OD-H) nach Hydrolyse von **11a** zum sekundären Amin (siehe Hintergrundinformationen). [c] AgOTf wurde zur Aktivierung verwendet. [d] Reaktionsdauer 5 h. [e] Reaktionsdauer 1 d. [f] Reaktionsdauer 2 d. [g] Reaktionsdauer 3 d. [h] Katalysatorvorstufe mit Zusatz von 10% **4-Cp^{*}-Ph-Ts**.

Hinsichtlich des Imidazolin-Moduls ergaben sich für R¹ = Ph oder *t*Bu keine signifikanten Unterschiede in der Enantioselektivität oder der Ausbeute (Tabelle 2, Einträge 2 und 7).^[17] Da jedoch die Imidazoline **4** mit R¹ = Ph in deutlich höheren Ausbeuten hergestellt werden können, beschränkten wir uns beim Screening der Ferrocen-Module, die den größten Einfluss auf die Katalyse ausüben, auf diese Variante. Während die Katalysatoren mit einem unsubstituierten Cp-Ring keine präparativ akzeptablen *ee*-Werte für (*E*)-**10a** ergaben (Tabelle 2, Einträge 1–3, 7), wurden mit (*Z*)-**10a** 90% *ee* für das Amid **11a** erreicht (Einträge 4, 5). Im Unterschied dazu führte der sterisch anspruchsvollere, aber auch elektronenreichere Cp^{*}-Ligand sowohl für (*Z*)- als auch für (*E*)-**10a** zu *ee*-Werten von ca. 90%, auch wenn eine Reaktionstemperatur von 40 °C bei Verwendung von 5 Mol-% Katalysatorvorstufe erforderlich war. Interessanterweise wurden diese hohen Werte für (*E*)-**10a** nur dann erreicht, wenn zur Katalysatorvorstufe **5-Cp^{*}-Ph-Ts** noch 10% **4-Cp^{*}-Ph-Ts** zugegeben wurden (d. h. 0.5 Mol-% relativ zu (*E*)-**10a**). Ohne diesen Zusatz wurden nur 73% *ee* erhalten. Über die Ursachen dieses Effekts können wir zurzeit nur spekulieren, wir vermuten aber, dass der R_p-konfigurierte Katalysator (das entstandene Nebenprodukt der Cyclopalladierung) vorzugsweise durch Bildung eines monomeren Komplexes mit dem Imidazolin-Stickstoffatom desaktiviert wird.^[18]

Der elektronenärmere und noch größere Cp^Φ -Ligand ($\text{Cp}^\Phi = \text{C}_5\text{Ph}_5$) führte nicht nur zu einer signifikant höheren Enantioselektivität für (*E*)-**10a** (97 % *ee*, Tabelle 2, Eintrag 12), sondern auch zu einem hochaktiven Katalysator, der es ermöglichte, die Menge an Katalysatorvorstufe auf bis dahin unerreichte 0.05 bis 1.0 Mol-% bei noch immer präparativ sinnvollen Reaktionsgeschwindigkeiten zu senken (Tabelle 2, Einträge 12–15).^[19] **5-Cp^Φ-Ph-Ts** ist jedoch kein brauchbarer Katalysator für (*Z*)-**10a** (Eintrag 16).

Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen führten wir ein Screening von Imidaten **10** mit **5-Cp-Ph-Ts** oder **5-Cp^{*}-Ph-Ts** für *Z*- und **5-Cp^Φ-Ph-Ts** für *E*-konfigurierte Substrate **10** durch (Tabelle 3). Während die erstgenannten Komplexe nur für α -unverzweigte allylische Substrate (*Z*)-**10** bei 5 Mol-% Katalysator gute Umsätze und Ausbeuten ergaben (Tabelle 3, Einträge 1–6), zeigte das Cp^Φ-Derivat selbst bei sehr niedrigen Katalysatormengen hohe Aktivität und große Substratbreite. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt

Tabelle 3: Screening der Substrate **10** mit unterschiedlichen Substituenten R^1 in Gegenwart von **5-Cp** oder **5-Cp*** [(Z)-Substrate] oder **5-Cp^Φ** [(E)-Substrate].



Nr.	(E,Z)- 10	R'	C ₅ R ₅	Mol-% 5	T [°C]	Ausb. [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1 ^[c,e]	(Z)- 10a	<i>n</i> Pr	Cp	5	20	75	89 (S)
2 ^[c,e]	(Z)- 10b	(CH ₂) ₂ Ph	Cp	5	20	70	90 (S)
3 ^[c,e]	(Z)- 10c	<i>i</i> Bu	Cp	5	20	69	96 (S)
4 ^[c]	(Z)- 10a	<i>n</i> Pr	Cp [*]	5	40	72	93 (S)
5 ^[c]	(Z)- 10b	(CH ₂) ₂ Ph	Cp [*]	5	40	95	95 (S)
6 ^[c]	(Z)- 10c	<i>i</i> Bu	Cp [*]	5	40	82	96 (S)
7 ^[c]	(E)- 10a	<i>n</i> Pr	Cp ^Φ	0.5	20	95	98 (R)
8 ^[c]	(E)- 10a	<i>n</i> Pr	Cp ^Φ	0.1	40	89	97 (R)
9 ^[d]	(E)- 10a	<i>n</i> Pr	Cp ^Φ	0.05	40	95	95 (R)
10 ^[d]	(E)- 10f	Me	Cp ^Φ	0.1	20	91	95 (R)
11 ^[d]	(E)- 10f	Me	Cp ^Φ	0.05	40	98	92 (R)
12 ^[c]	(E)- 10b	(CH ₂) ₂ Ph	Cp ^Φ	1.0	20	94	99.7 (R)
13 ^[d]	(E)- 10b	(CH ₂) ₂ Ph	Cp ^Φ	0.05	40	99	98 (R)
14 ^[c]	(E)- 10c	<i>i</i> Bu	Cp ^Φ	0.2	40	96	98 (R)
15 ^[c]	(E)- 10c	<i>i</i> Bu	Cp ^Φ	0.1	40	95	98 (R)
16 ^[c]	(E)- 10d	<i>i</i> Pr	Cp ^Φ	0.5	40	75	96 (R)
17 ^[d]	(E)- 10d	<i>i</i> Pr	Cp ^Φ	0.1	40	81	93 (R)
18 ^[c]	(E)- 10e	Ph	Cp ^Φ	1.0	40	99	88 (S)
19 ^[c]	(E)- 10e	Ph	Cp ^Φ	0.5	40	97	84 (S)

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Enantiomerenüberschuss bestimmt mit HPLC an chiraler Phase (Daicel OD-H) nach Hydrolyse von **11** zum sekundären Amin (siehe Hintergrundinformationen). [c] Reaktionsdauer 1 d. [d] Reaktionsdauer 3 d. [e] AgOTf wurde als Aktivierungsmittel verwendet.

hauptsächlich vom sterischen Anspruch von R' ab, wobei mit unverzweigten Resten (R' = Me, *n*Pr, (CH₂)₂Ph, *i*Bu) die entsprechenden Amide (*R*)-**11** mit nur 0.05 bis 0.1 Mol-% Katalysatorvorstufe in exzellenter Ausbeute und bisher unerreichten Enantiomerenüberschüssen gebildet wurden (Tabelle 3, Einträge 7–15; höchste vorher erzielte *ee*-Werte: Me 88 %, *n*Pr 95 %, (CH₂)₂Ph 97 %, *i*Bu 97 %).^[5a,7] Das hinsichtlich Enantioselektivität schwierigste aliphatische Substrat, das aus Crotylalkohol hergestellt wird, ergab (*R*)-**11f** mit 95 % *ee* (Tabelle 3, Eintrag 10). Sogar das Derivat mit α -verzweigtem *i*Pr-Rest, das bislang noch nicht beschrieben wurde, lagerte mit lediglich 0.1 bis 0.5 Mol-% Katalysatorvorstufe und akzeptablen Reaktionsgeschwindigkeiten um (Tabelle 3, Einträge 16 und 17). Auch der aromatische Substituent Ph, der bisher nur 46 % Ausbeute und 45 % *ee* zuließ, wurde problemlos toleriert (Tabelle 3, Einträge 18 und 19).^[5c]

Unsere Arbeitshypothese zur Erklärung der unterschiedlichen absoluten Konfigurationen der Hauptenantiomere ausgehend von entweder (*E*)- oder (*Z*)-**10** ist in Abbildung 3 dargestellt. Unter der Annahme, dass das Olefin

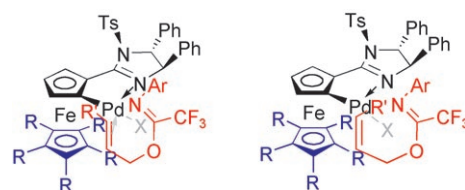


Abbildung 3. Arbeitshypothese zur Erklärung der absoluten Konfiguration der Katalyseprodukte.

wegen des *trans*-Effektes *trans* zum Imidazolin-Stickstoffatom koordiniert (in Analogie zu PPh_3),^[20] greift das Imidat-Stickstoffatom die Doppelbindung von der dem Pd abgewandten Seite an. Die höhere Enantioselektivität bei Verwendung von Cp^* - und Cp^Φ -Liganden lässt sich mit einer erhöhten sterischen Abstoßung zwischen Olefin und Liganden und damit einer besseren Seitendifferenzierung während der Koordination an Pd^{II} erklären. Die extrem hohe Aktivität von **5**- Cp^Φ -Ph-Ts rührt wahrscheinlich sowohl vom elektronenziehenden Einfluss des Cp^Φ -Liganden her als auch von einer erhöhten Tendenz des dimeren Komplexes, die katalytisch aktive monomere Spezies zu bilden.

Zusammenfassend haben wir Ferrocenyl-Imidazolin-Palladacyclen (FIPs) als hocheffiziente Katalysatoren für die Aza-Claisen-Umlagerung von *N*-*para*-Methoxyphenyltrifluoracetimidaten zu geschützten chiralen primären allylischen Aminen entwickelt. Die Katalysatoren lassen sich nicht nur einfach herstellen, sondern zeigen auch eine bisher unerreichte Aktivität, Enantioselektivität und Anwendungsbreite und bieten daher Vorteile gegenüber den bisher bekannten enantioselektiven Katalysatorsystemen zur Synthese geschützter chiraler primärer allylischer Amine.

Eingegangen am 2. Mai 2006
Online veröffentlicht am 21. Juli 2006

Stichwörter: Aza-Claisen-Umlagerung · Cyclopalladierungen · Ferrocene · Imidazoline · Overman-Umlagerung

- [1] D. Enders, M. Knopp, R. Schiffrers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1847.
- [2] Übersichtsartikel zu enantioselektiven Aza-Claisen-Umlagerungen: T. K. Hollis, L. E. Overman, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 290.
- [3] C. E. Anderson, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12412.
- [4] Siehe Lit. [3] und S. F. Kirsch, L. E. Overman, M. P. Watson, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8101.
- [5] a) L. E. Overman, C. E. Owen, M. M. Pavan, C. J. Richards, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1809; b) R. S. Prasad, C. E. Anderson, C. J. Richards, L. E. Overman, *Organometallics* **2005**, 24, 77; c) C. E. Anderson, Y. Donde, C. J. Douglas, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 648.
- [6] R. Peters, D. F. Fischer, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4137.
- [7] R. Peters, Z.-q. Xin, D. F. Fischer, W. B. Schweizer, *Organometallics* **2006**, 25, 2917.
- [8] Zu anderen Anwendungen von Imidazolin in der asymmetrischen Katalyse siehe z.B.: a) F. Menges, M. Neuburger, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4713; b) C. A. Busacca, D. Grossbach, R. C. So, E. M. O'Brien, E. M. Spinelli, *Org. Lett.* **2003**, 5, 595; c) S. Bhor, G. Anilkumar, M. K. Tse, M. Klawonn, C. Dobler, B. Bitterlich, A. Grotevendt, M. Beller, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3393.
- [9] a) *Ferrocenes* (Hrsg.: T. Hayashi, A. Togni), VCH, Weinheim, **1995**; b) C. J. Richards, A. J. Locke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2377; c) R. C. J. Atkinson, V. C. Gibson, N. J. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 313.
- [10] CCDC 606393 (**4**-Cp-*t*Bu-Ts) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [11] Nur sehr wenige direkte diastereoselektive Cyclopalladierungen von chiralen Ferrocenderivaten sind bislang bekannt: siehe [7], zit. Lit.
- [12] Man beachte, dass der Komplex **5** sechs Isomere bilden kann, was zu komplexen NMR-Spektren führt.
- [13] CCDC 606392 und 604468 (**9**-Cp^Φ-Ph-Ts und **8**-Cp^Φ-Ph-Ts) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [14] Die Stereodeskriptoren zur Beschreibung der planaren Chiralität wurden gemäß folgender Literatur verwendet: K. Schlögl, *Top. Stereochem.* **1967**, 1, 39.
- [15] Die Kristallstrukturen von **4**-Cp-*t*Bu-Ts und **9**-Cp^Φ-Ph-Ts zeigen zwei symmetrisch unabhängige Moleküle mit unterschiedlichen Konformationen der Cp-Ringe von annähernd ekliptisch bis gestaffelt. Trotz des unterschiedlichen sterischen Anspruchs der Substituenten am Cp-Ring sind die Abstände der Ringzentren in allen Molekülen ungefähr gleich (3.30–3.34 Å).
- [16] Allgemeiner Trend: a) Katalysatoraktivität: DCE > DCM > CHCl₃ > Benzol > DCM/1 % DMF > MeCN ≫ Et₂O (Katalysator nicht löslich); b) Enantioselektivität: DCM ≈ DCM/1 % DMF ≫ Benzol > DCE ≈ MeCN > CHCl₃.
- [17] Das (1*R*,2*R*)-Cyclohexyldiamin-Modul führte zu deutlich niedrigeren *ee*-Werten.
- [18] *N*-Methylimidazol ist z.B. dafür bekannt, dimere Palladacyklen zu spalten: C. López, R. Bosque, X. Solans, M. Font-Bardía, D. Tramuns, G. Fern, J. Silver, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 3039.
- [19] **5**-Cp^Φ-Ph-Ts und **7**-Cp^Φ werden in Kürze von Sigma-Aldrich kommerziell erhältlich sein.
- [20] F. R. Hartley, *Chem. Soc. Rev.* **1973**, 2, 163.