

10. Präparative Aspekte der Aza-Claisen-Umlagerung

Diverse Versuche die Umlagerung eines Allylamins mit einem Keten durchzuführen führten nicht zum Ziel, da sie isolierte Ausbeute an Produkt bei lediglich 5% lag (**Kap. 2.5.3.3**). Im folgenden wird eine grundsätzlich neue Methode untersucht, welche den Einsatz von Ketenen vermeidet. Das für die Claisen-Umlagerung benötigte Allylvinylystem soll durch die Addition eines Carbonsäurechlorides an ein Allylamin *in situ* dargestellt werden.

10.1 Deprotonierungsversuche mit dem achiralen Modellamin (31)

Die ersten Versuche wurden von der Überlegung geleitet, daß sich durch Addition des Carbonsäurechlorids an das Allylamin **31** intermediär ein Acylammonium-Kation **32** bildet, welches relativ leicht durch eine geeignete Base deprotoniert werden kann. Das daraus folgende zwitterionische Acylammoniumenolat **33** sollte sich dann zum γ,δ -ungesättigten Amid **34** umlagern.

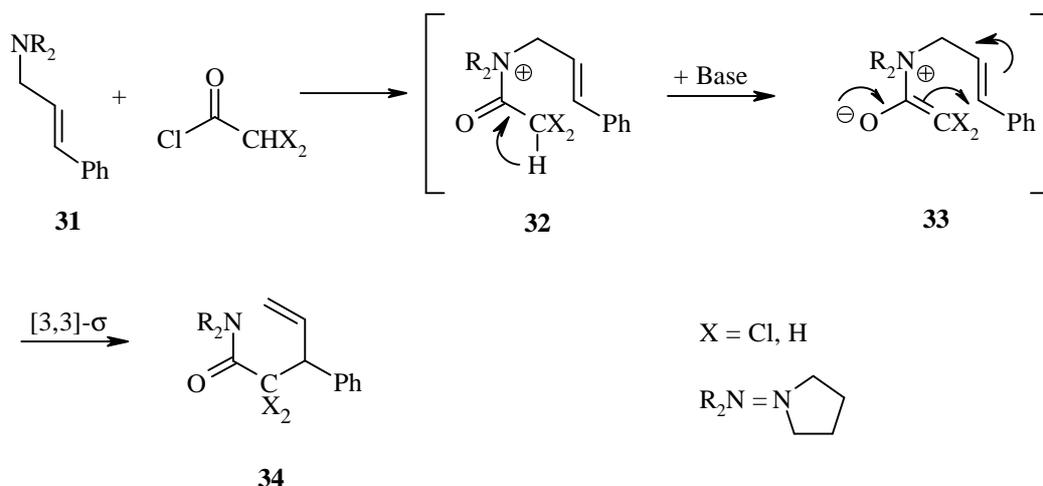


Abb. 10-1 Deprotonierung (**32** \rightarrow **33**) und Claisen-Umlagerung (**33** \rightarrow **34**)

Das Allylamin **31** kann allerdings gegenüber dem Acylammonium-Kation **32** als Base wirken, es liegt dann zu 50% in seiner protonierten Form **31-H⁺** vor und kann selbst nicht mehr acyliert werden (**Abb. 10-2**). Ohne den Zusatz einer weiteren Base lassen sich deshalb theoretisch höchstens 50% Umsatz erreichen.

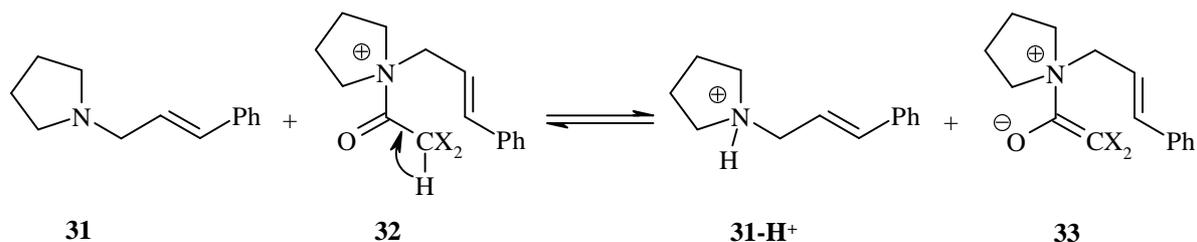


Abb. 10-2 Deprotonierung des Acylammonium-Addukts **32** durch das Edukt **31**

Eine geeignete "Hilfsbase" muß einen kleineren pK_B -Wert als das Allylamin **31** besitzen um der stärkste Protonen-Akzeptor bei der Reaktion zu sein. Ideal wäre natürlich die irreversible Deprotonierung des Acylammoniumsalzes. Metallorganische Basen wie LDA, KHMDS, LiTMP, n-BuMgCl und Alkoholate (RO^-) führten zu maximal 37% Ausbeute, da die basischen Anionen als Elektrophile selbst acyliert werden. Theoretisch können Hydridanionen als ideale Base dienen, da sie nach der Deprotonierung gasförmig als H_2 dem Gleichgewicht entweichen, das dafür eingesetzte NaH konnte aber nicht in Lösung gebracht werden. Kleine Anionen mit hoher Oberflächenladung, wie das Fluoridanion und in geringerem Maße das Chloridanion, werden im aprotischen, unpolaren Medium (z.B. CHCl_3 , CH_2Cl_2) nicht solvatisiert und können auch als Basen wirken.¹ Die mit Cl^- - und F^- -Anionen angereicherten Reaktionslösungen führten aber zur vollständigen Zersetzung des Allylamins.

¹ J.H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 429

Tab. 10-1 zeigt eine Auflistung der untersuchten Basen **B**.

Nr.	Äq. Base B	Äq. Säurechlorid	Ausbeute 34 [%]	T [°C]	Dauer
1	1.0 Hünig-Base	1.0 Cl ₂ HC-COCl	7.5	-10 bis 0	18 h
2	1.0 Hünig-Base	1.0 Cl ₂ HC-COCl	21	-10 bis 0	48 h
3	0.5 Hünig-Base	1.0 Cl ₂ HC-COCl	25	-10 bis 0	5 Tage
4	0.5 Hünig-Base	1.0 Cl ₂ HC-COBr	19	-78	18 h
5	1.1 Collidin	1.0 Cl ₂ HC-COBr	-	-78	18 h
6	1.0 KHMDS	1.0 Cl ₂ HC-COBr	-	-78	18 h
7	0.5 Hünig-Base	1.0 H ₃ C-COCl	13	-78	18 h
8	1.0 DBN	1.0 Cl ₂ HC-COCl	-	-40 bis -30	48 h
9	1.0 DBN	4.0 H ₃ C-COCl	~ 1	-15	48 h
10	1.5 Li-TMP	1.3 H ₃ C-COCl	21	-78	18 h
11	1.5 Li-TMP	1.3 H ₃ C-COCl	11	-78	4 h
12	2.5 Li-TMP [1]	1.3 H ₃ C-COCl	16	-78	48 h
13	Butyl-MgCl	1.3 H ₃ C-COCl	37	-78	18 h
14	1.0 F ⁻ (TBAF)	1.1 H ₃ C-COCl	-	-78	18 h
15	1.0 F ⁻ (TBAF) [1]	1.1 H ₃ C-COCl	-	0	18 h
16	1.0 F ⁻ , MS [2]	1.1 H ₃ C-COCl	-	0	18 h
17	3.0 Cl ⁻ , MS [2]	3.5 H ₃ C-COCl	-	-78	18 h
18	3.0 Cl ⁻ , MS [2]	3.5 H ₃ C-COCl	-	0	18 h
19	3.0 Cl ⁻ , MS [2]	2.0 Cl ₂ HC-COCl	-	0	18 h
20	KOH-Pulver	2.0 H ₃ C-COCl	47	0	18 h
21	KOH-Pulver	2.0 H ₃ C-COCl	-	-78	18 h
22	KOtBu	2.0 H ₃ C-COCl	-	0	18 h
23	Na ₂ CO ₃	2.0 H ₃ C-COCl	33	0	18 h
24	K ₂ CO ₃ / MS [2]	2.0 H ₃ C-COCl	35	0	18 h
25	K ₂ CO ₃	2.0 H ₃ C-COCl	-	-78	24 h
26	K ₂ CO ₃ / 5% Lutidin	2.0 H ₃ C-COCl	35	0	2 Tage
27	NaH /Ether	2.0 H ₃ C-COCl	-	0	12 h
28	HCO ₃ ⁻ MS [2]	2.0 H ₃ C-COCl	44	0	18 h
29	HCO ₃ ⁻ MS [2]	2.0 H ₃ C-COCl	64	0	3 Tage

Tab. 10-1 Die zur Deprotonierung des Acylammonium-Addukts **32** eingesetzten Basen **B**.

[1] Im Unterschied zu vorher: Base auf -78°C gekühlt vorgelegt und die Reaktionslösung (Edukt + Säurechlorid) dazugetropft.

[2] wasserfreies Molsieb (4Å) welches HCl binden sollte

Die Umlagerungsversuche in Acetonitril, Diethylether und THF ergaben keine nachweisbaren oder nur geringe Umsätze. Die besten Ergebnisse konnten bei den Experimenten mit Dichlormethan erzielt werden. Dichlormethan besitzt zwar eine relativ geringe Polarität,¹ hält aber die intermediären Acylammoniumsalze **32** und **33** (**Abb. 10-1**) ausreichend in Lösung.

Bei weiteren Versuchen wurde festgestellt, daß sich mit wasserfreiem Chloroform noch leichte Ausbeuteverbesserungen von ca. 5% gegenüber Dichlormethan erreichen lassen. Durch die gefundenen Reaktionsbedingungen kann die Umlagerung mit dem Allylamin **31** und Essigsäurechlorid erstmalig in 64 % Ausbeute durchgeführt werden (Nr. 29, **Tab. 10-1**). Die besten Ausbeuten wurden in einem Zweiphasensystem mit anorganischen Basen wie KOH, K₂CO₃ und HCO₃⁻ in Chloroform erreicht.

Es konnte gezeigt werden, daß sich die Aza-Claisen-Umlagerung grundsätzlich mit billigen Reagenzien und einem einfachen Aufbau realisieren läßt.

¹ R.C. Weast, *Handbook of Chemistry and Physics*, 65. Edition, CRC-Press Florida **1984**, E 49; Ein Maß für die Polarität ist die Dielektrizitätskonstante ϵ (°C), welche nachfolgend für ausgewählte Standard Solventien aufgeführt ist: H₂O 80.3(20), Acetamid 50 (83), Ethanol 24.1(25), Methanol 33.6(20), Pyridin 12.3(25), **CH₂Cl₂** **9.1(20)**, Ethylacetat 6.0(25), CHCl₃ 4.8(20), Diethylether 4.3(20), NEt₃ 2.4(25), Benzol 2.3(20), CCl₄ 2.2(20), n-Hexan 1.9(20)

10.2 Nebenreaktionen bei der Umlagerung der chiralen Allylamine

Eine direkte Übertragung der für das achirale Allylamin **31** gefundenen Reaktionsbedingungen (Kapitel **10.1**) auf die chiralen Allylamine **19** und **20** führt zu deutlich schlechteren Ausbeuten bei der Umlagerung (maximal 15%), wobei sich Nebenprodukte nicht vermeiden lassen. Diese Nebenprodukte entstehen durch eine dem *von Braun*-Abbau ähnliche Reaktion. Die *von Braun*-Reaktion wurde seit Anfang des Jahrhunderts bei der Charakterisierung von Alkaloiden eingesetzt. Bevor Meßmethoden wie z.B. IR- und NMR-Spektroskopie zur Verfügung standen, wurde die Konstitution und Struktur größerer organischer Verbindungen durch chemische Abbaureaktionen ("Fragmentierung") zu bekannten Referenzverbindungen geklärt. Bei Alkaloiden wurden häufig die vorhandenen Pyrrolidin- oder Piperidinringe geöffnet.^{1,2} Nach Identifizierung der offenkettigen Fragmente ließ sich dann das ursprünglich cyclische Alkaloid rekonstruieren. Durch die Abbaureaktion nach *von Braun* wird die N-C α -Bindungen eines Amins durch Bromcyan (Br $^-$, CN $^+$) gespalten.

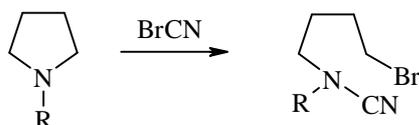


Abb. 10-3 Bromcyan-Abbau nach *von Braun*

10.2.1 Nucleophile Substitution vs. Claisen-Umlagerung

Im Vergleich mit dem achiralen Allylamin **31** besitzen die chiralen Allylamine **35** bei der Umlagerung eine geringere Reaktivität, dies begünstigt eine Konkurrenzreaktion mit Nucleophilen X^- in der Reaktionslösung (analog dem *von Braun*-Abbau). Die Abbaureaktion bewirkt, wie die Claisen-Umlagerung auch, eine Stabilisierung der ionischen Spezies **36** durch den im offenkettigen Amid **37** erreichten Ladungsausgleich.

Das Chloridanion X^- , welches bei der Addition des Säurechlorids AcX an ein Allylamin **35** freigesetzt wird, kann theoretisch die δ^+ -Positionen C-2, C-5, C-6 und C-8 des Ammoniumkations **36** substituieren.

¹ von Braun, *J. Chem. Ber.* **1907**, *40*, 3933; N-Demethylierung: H. A. Hageman, *Org. React.* **1953**, *7*, 198; K. C. Rice, *J. Org. Chem.* **1975**, *12*, 1850; Moos, Gless, Rapoport, *J. Org. Chem.* **1983**, *2*, 232; H.J. Cooley, E.J. Evain, *Synthesis* **1989**, 1

² u.a. durch *Hoffmann*-, *Emde*- und den *von Braun*-Abbau.

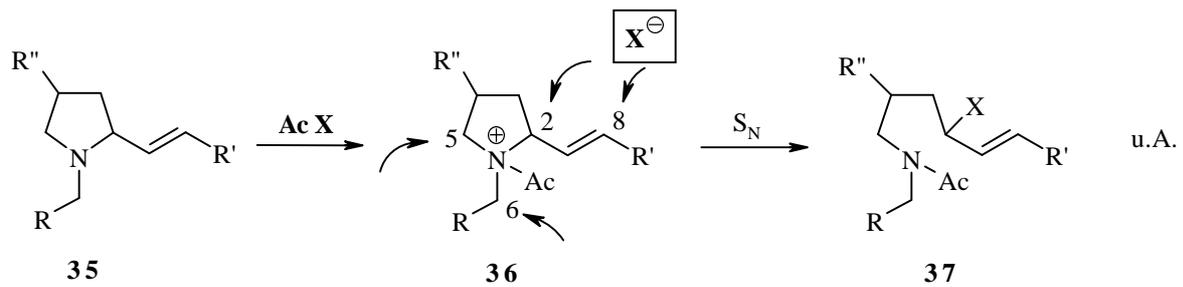


Abb. 10-4 Mögliche δ^+ -Positionen für die Abbaureaktion mit X^-
 [R = H, Ph; Ac = C(=O)CH₂R¹; R'' = H, OTBDMS]

Die allylische Position C-2 ist für die nucleophile Substitution offenbar begünstigt, da die isolierbaren Nebenprodukte **37** ausschließlich dort substituiert sind.

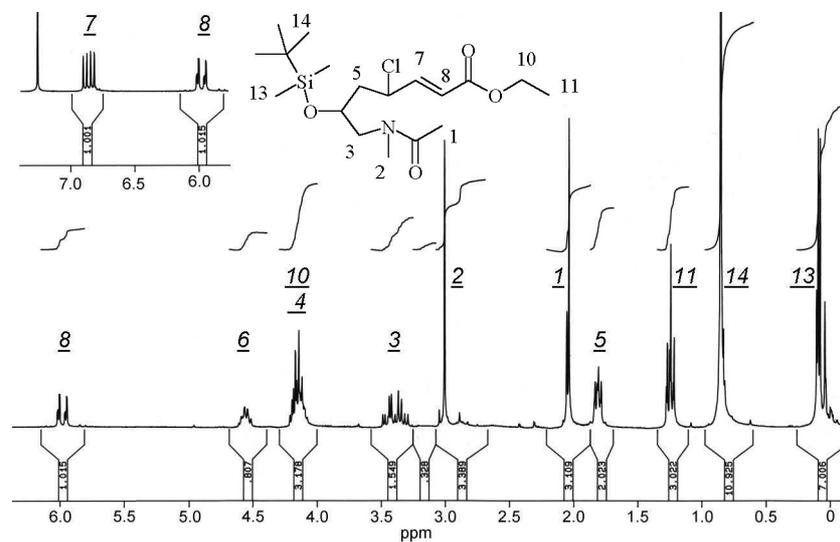


Abb. 10-5 ¹H-NMR-Spektrum eines typischen Nebenprodukts **38**

Um die Claisen-Umlagerung gegenüber der Nebenreaktion, der nucleophilen Substitution des Chloridanions, zu begünstigen, wurden die folgenden Parameter variiert:

- durch tiefere Temperaturen (-25 und -78°C) sollte die Reaktionsgeschwindigkeit der nucleophilen Substitution in höherem Maße verringert werden, da diese möglicherweise eine höhere Aktivierungsenergie besitzt.

- andere Carbonsäurderivate $\text{H}_3\text{C-COX}$, welche weniger nucleophile, größere Anionen freisetzen ($\text{X}^- = \text{F}_3\text{CO}^-$), sollten ebenfalls die S_N -Reaktion zu **37** stärker benachteiligen.

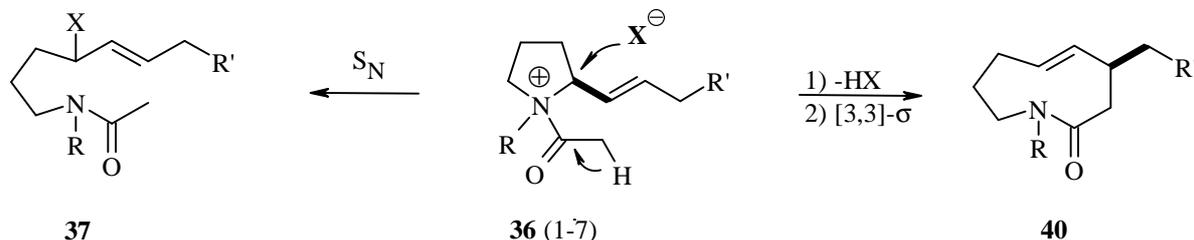


Abb. 10-6 Deprotonierung vs. S_N -Reaktion

Reaktionsbedingungen: CH_2Cl_2 , NaHCO_3 , Acetyl-X ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}_3\text{CCO}_2$); $\text{R} = \text{CH}_3, \text{Bn}$

Nr.	R'	Anion X	T in °C	Produkt 40 [%]	S_N -Reaktion 37 [%]	Zeit [h]
1	OBn	Br	-78	-	-	48
2	OBn	Br	0	-	-	60
3	OBn	Cl	-78	-	-	48
4	OBn	Cl	-25	22	10	48
5	OPMB	Cl	0	-	60	72
6	OBn	F_3CCO_2	0	-	39	48
7	CO_2Et	Cl	0	13-17	~10	72

Tab. 10-2 Ausbeutevergleich: Umlagerungsprodukt **40** und Nebenprodukt **37** durch S_N -Reaktion

Aus den Versuchen (**Tab. 10.2**, Nr. 1 bis 7) ergibt sich, daß

- die Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf Umlagerung (**40**) und Nebenreaktion (**37**), in Bezug auf die sich ergebenden Ausbeuten, die gleiche Auswirkung besitzt. Durch eine Temperaturvariation allein läßt sich die Substitutionsreaktion (**37**) nicht unterdrücken.
- die geringere Nucleophilie des Trifluoracetatanions geht offenbar auch mit einer geringeren Basizität einher, so daß anstelle der erforderlichen Deprotonierung (**36**→**40**) nur die Abbaureaktion (**37**) stattfindet. Für die Deprotonierung des ionischen Intermediates **36** ist offenbar das stärker basische Chloridanion notwendig (**Abb. 10-6**).

10.3 Die Lewis-Säure aktivierte Aza-Claisen-Umlagerung

Um die Bildung des zwitterionischen Ammoniumenolats **39** zu begünstigen muß die Deprotonierungsreaktion des Acylammoniumsalzes **36** schneller als die Nebenreaktion zum offenkettigen Amid **38** ablaufen. Als geschwindigkeitsbestimmender Schritt für die Bildung des Umlagerungsproduktes **40** wird die Deprotonierung von **36** angesehen. Eine Lewis-Säure wie Trimethylaluminium AlMe_3 kann durch O^- -Komplexierung das Acylammoniumenolat **39** stabilisieren und sollte deshalb die Deprotonierungsgeschwindigkeit von **36** erhöhen:

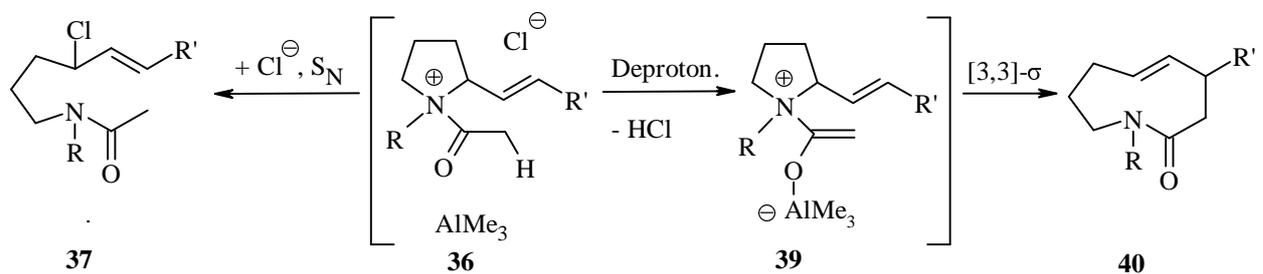


Abb. 10-7 S_{N} -Reaktion zu **37** und Aza-Claisen-Umlagerung zu **40**
Begünstigung der Deprotonierung durch O^- -Komplexierung

10.3.1 Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit durch AlMe₃-Aktivierung

Durch den Zusatz der Lewis-Säure Trimethylaluminium (AlMe₃) läßt sich bei der Aza-Claisen-Umlagerung des achiralen Zimtsäure-Derivats **30** eine deutliche Geschwindigkeitssteigerung erreichen. Schon nach 6 h ist unter diesen Bedingungen ein vollständiger Umsatz des Allylamins **30** zu beobachten, ohne den Zusatz von AlMe₃ werden mindestens 48h benötigt (**Tab. 10-1**).

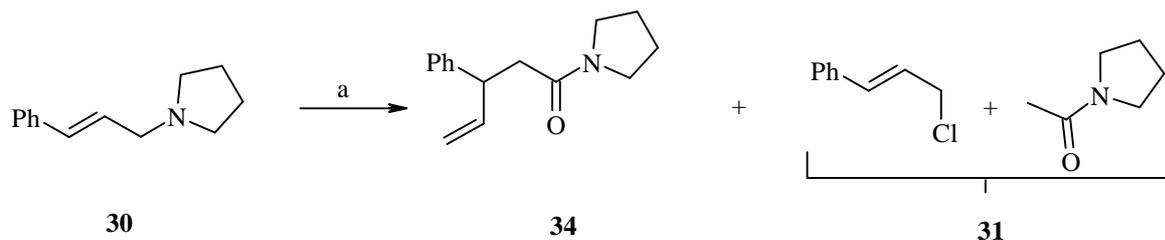


Abb. 10-8 Umlagerung (**34**) und Abbaureaktion (**31**) bei Lewis-Säure Aktivierung
 (a) CHCl₃, HCO₃⁻, CH₃COCl, AlMe₃, 0°C, 6h, 100% Umsatz

Das Umlagerungsprodukt **34** und die *von Braun*-Abbauprodukte **31** entstehen allerdings in gleichen Mengen, so daß die Umlagerung lediglich zu 50% Ausbeute führt. Offenbar wird auch die S_N-Abbaureaktion wegen des potentiellen Durchlaufens eines stabilen Benzylallylkations stark beschleunigt. Die Nebenprodukte **31** sind teilweise sehr unpolar und deshalb per Kieselgelchromatographie leicht abtrennbar.

Nr.	Äq. AlMe ₃	T [°C]	Dauer [h]	Ausbeute 34 : 31 [%]
1	-	0	72	64 : -
2	0.3	0	6	50 : 50
3	0.1	- 78	18	0 : 0
4	0.1	- 78 → 0	18	45 : 45

Tab. 10-3 Geschwindigkeitssteigerung bei der Umlagerung von Allylamin **30** durch AlMe₃

Im Gegensatz zu den Umlagerungen mit dem Allylamin **30**, welches eine terminal Phenyl-substituierte Doppelbindung besitzt, verlaufen die Lewis-Säure aktivierten Aza-Claisen-Umlagerungen der Allylamine **19**, **20** und **26** teilweise mit isolierten Ausbeuten bis 80 %. Der Anteil an Abbauprodukten beträgt dabei erstmalig nur 15 % (**Tab. 11-1**).

Die terminale Estergruppe beeinflusst erheblich die elektronischen Eigenschaften der *N*-Allyl-Doppelbindung. Neben dem Einfluß der Lewis-Säure AlMe₃ auf das Reaktionsgeschehen scheint also die Polarisierung der allylischen Doppelbindung für das Verhältnis zwischen Abbaureaktion und Umlagerung eine besondere Rolle zu spielen.

10.4 Reaktivität und Polarisierung der *N*-Allyl-Doppelbindung

Die Aza-Claisen-Umlagerung wurde mit verschiedenen Allylaminen durchgeführt. Abhängig von der Elektronenpaar Donor/Akzeptor Fähigkeit des endständigen *N*-Allylsubstituenten R lassen sich unterschiedliche Reaktivitäten erkennen (R = H, CH₃, OBn, CO₂Et).

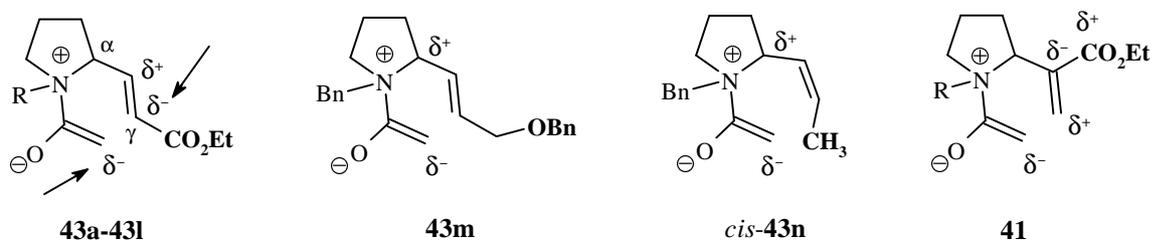


Abb. 10-9 Polarisierung der *N*-Allyl-Doppelbindung durch verschiedene Substituenten

- Im allgemeinen verringern terminale, elektronenziehende Substituenten wie –CO₂Et die Reaktionsgeschwindigkeit der Claisen-Umlagerung (Abb. 10-9, 43a-43l), da die Enden des reagierenden *N*-Allylvinyl-Systems jeweils negative Partialladung besitzen (durch die beiden Pfeile gekennzeichnet).
- Beschleunigend wirken dagegen elektronenziehende Gruppen wie –CO₂Et in β -Position zum Stickstoff (Abb. 10-9, 41), da sie das endständige Kohlenstoffatom der *N*-Allyl-Doppelbindung günstig, nämlich positiv polarisieren.¹

Durch die endständige Carboxylgruppe (43a-43l) wird die Elektrophilie des *N*-Allylsubstituenten an der α - und γ -Position zum Stickstoff durch die negative Polarisierung verringert ("elektronenarme" Allylbindung). Der Anteil an offenkettigen Nebenprodukten 48 durch Addition eines Cl⁻-Nucleophils liegt bei der Claisen-Umlagerung mit den α,β -ungesättigten Estern deshalb unter 15% (Tab. 11-1). Auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Claisen-Umlagerung wirkt sich diese Polarisierung (in Abb. 10-9, 43a-43l durch die Pfeile gekennzeichnet) ebenfalls hemmend aus, da die Reaktion zum Neunringlactam fünf Tage benötigt. Das umgekehrte Verhalten zeigt das endständig Phenyl-substituierte Allylaminin 30, welches unter gleichen Bedingungen bereits nach 6h vollständig umgesetzt ist (Abb. 10-8). Obwohl eine elektronenreichere *N*-Allyl-Doppelbindung, wie in 43m und cis-43n vorhanden, die Claisen-Umlagerung begünstigen sollte, werden mit Chloressigsäurechlorid lediglich 4%

¹ S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 301; J. J. Gajewski, K. R. Gee, J. Jurayj, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1813; D. P. Curran, Y.-G. Suh, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5002; D. P. Curran, Y.-G. Suh, *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 161.

bis 11% Ausbeuten erreicht. Die elektronenreichere allylische Doppelbindung begünstigt offenbar die Addition des Cl^- -Nucleophils, so daß über 50% offenkettige Nebenprodukte **48** entstehen. Die Umlagerung des Amins **43m**, welches einen elektronenreichen Allylsubstituenten ($\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OBn}$) besitzt, mit den weniger aktiven Acylchloriden wie Acetyl-, Benzyloxyacetyl-, Crotyl-, Phenylacetyl- und Propionylchlorid gelingt nicht, es entsteht ausschließlich das offenkettige Nebenprodukt **48** (Tab. 11-1).

10.5 Die verbesserten Umlagerungsbedingungen

Die bisher besten Bedingungen für die Aza-Claisen-Umlagerung, mit Ausbeuten bis zu 80%, ergeben sich aus den folgenden Beobachtungen:

- 1.) Die Polarisierung des *N*-Allylsystems durch die terminale Estergruppe vermindert die S_N -Reaktion mit den in Lösung vorhandenen Chloridanionen deutlich. Die α,β -ungesättigten Ester **43a–43l** (Abb.10-9) ergeben bei der Umlagerung die besten Ausbeuten. Der Anteil an offenkettigem Abbauprodukt liegt nur noch bei ca. 15%.
- 2.) Die Lewisäure-Aktivierung mit 0.3 Moläquivalenten Trimethylaluminium (Me_3Al) bewirkt offenbar eine Erhöhung der Acidität des *N*-Acylsystem **36**, wodurch die Ausbildung des Zwitterionisches Umlagerungsintermediates **39** begünstigt wird (Abb. 10-7).

Die typischen Umlagerungsbedingungen sind im Experimentellen Teil **Kap 15.3.4** angegeben