

Chirale Phosphorsäuren: wirksame Organokatalysatoren für asymmetrische Additionen an Imine

Stephen J. Connon*

Professor Siegfried Blechert
zum 60. Geburtstag gewidmet

Stichwörter:

Amine · Asymmetrische Synthesen · Enantioselectivität · Organokatalyse · Phosphor

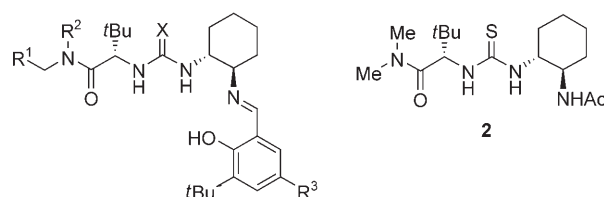
Erste Anwendungen kleiner organischer Moleküle zur Katalyse enantioselektiver Reaktionen wurden schon vor 100 Jahren versucht,^[1] jedoch brachte das letzte Jahrzehnt derartige Fortschritte mit sich, dass die asymmetrische Organokatalyse, mit etwas Berechtigung, häufig als ein neues Forschungsgebiet betrachtet wird.^[2] Etliche Entwicklungen auf diesem Gebiet resultieren aus dem Befund, dass Reaktionen prochiraler Substrate, die einer allgemeinen Säurekatalyse unterliegen, in Gegenwart einer chiralen Brønsted-Säure mit hoher Stereoinduktion ausgeführt werden können (Schema 1). Das zugrundeliegende Konzept ist einfach: Da die allgemeine Säurekatalyse^[3] die Teilnahme eines sauren Promotors am Übergangszustand (TS) der Reaktion voraussetzt, können Katalysatoren entworfen werden, die den Übergangszustand eines geschwindigkeitsbestimmenden, stereozentrenbildenden Reaktionsschrittes durch partiellen Protonentransfer oder Wasserstoffbrückenbindungen stabilisieren und hierbei eine einzelne prochirale Substratfläche wirksam blockieren, sodass z.B. eine Addition oder Cycloaddition stereoselektiv ablaufen kann.^[4,5]

Damit überrascht es nicht, dass Additionen an Imine ein interessantes Ziel in der asymmetrischen Organokatalyse

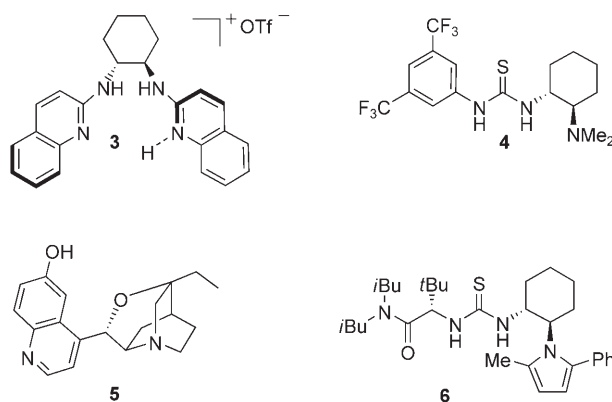
mit Brønsted-Säuren sind.^[2,4] 1) Die nucleophile Addition an Imine führt allgemein zu einer höheren Basizität des Heteroatoms im Übergangszustand; 2) sowohl die Elektrophilie als auch die Fähigkeit des Imins zur Bildung von Wasserstoffbrücken können mithilfe der Schutzgruppe am Stickstoffatom moduliert werden; 3) die enantiomerenangereicherten, geschützten Aminprodukte sind als chirale Vorstufe für pharma-

zeutische und biologisch relevante Moleküle von großer Bedeutung.

Einige effiziente und selektive Brønsted-Säure-katalysierte Prozesse (einschließlich difunktioneller Brønsted-Säure/Base-Katalysen) wurden beschrieben, die analog zu bereits bekannten Imin-Additionen mit chiralen Metalkatalysatoren ablaufen. Hierzu gehören asymmetrische Strecker- (Katalysatoren **1a–d**, Schema 1),^[6] Man-



- 1a:** X = S, R¹ = Ph, R² = H, R³ = OMe
1b: X = S, R¹ = Ph, R² = H, R³ = OPiv
1c: X = O, R¹ = Ph, R² = H, R³ = OPiv
1d: X = S, R¹ = H, R² = Me, R³ = OPiv
1e: X = S, R¹ = Ph, R² = Me, R³ = *t*Bu



Schema 1. Beispiele für Brønsted-Säure-Katalysatoren für Additionen an Imine. Piv = Pivaloyl, Ac = Acetyl, OTf = Trifluormethansulfonat.

[*] Dr. S. J. Connon
Centre for Synthesis and Chemical Biology
Department of Chemistry
University of Dublin
Trinity College, Dublin 2 (Irland)
Fax: (+353) 1-671-2826
E-mail: connonst@tcd.ie

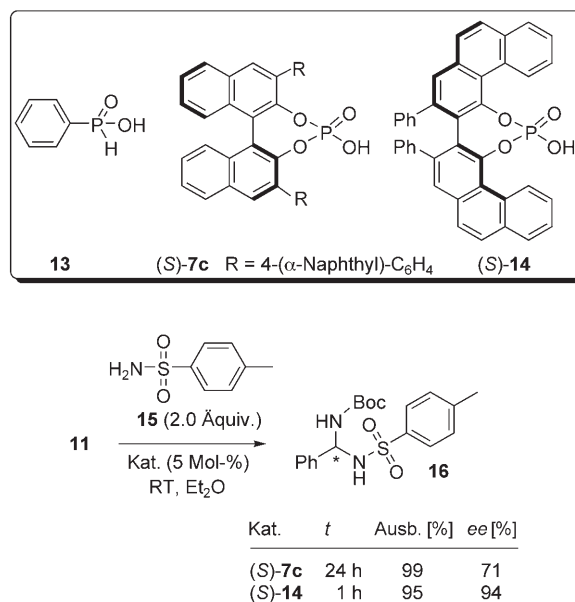
nich- (**1e** und **6**)^[6f,7] Aza-Henry- (Nitro-Mannich-, **2-4**)^[8] Aza-Baylis-Hillman- (**5**)^[9] Pictet-Spengler- (**6**)^[10] sowie Hydrophosphonylierungsreaktionen (**1d**)^[11]

2004 berichteten die Gruppen um Akiyama^[12] und Terada^[13] unabhängig voneinander über die Entwicklung einer neuen Klasse von chiralen Brønsted-Säure-Katalysatoren auf Phosphorsäurebasis ((*R*)-**7a,b**, Schema 2). Diese axial chiralen Moleküle weichen in ihrem Aufbau beträchtlich von den erfolgreichen (Thio)harnstoff-Katalysatoren **1**, **2**, **4** und **6** ab: Sie sind konformativ starr, und ihre katalytische Wirkung beruht auf einem einzelnen Proton (mit bemerkenswerter Acidität)^[14] sowie auf axial chiralen Substituenten für den Transfer stereochemischer Information auf das Substrat. Das Vorliegen eines Lewis-basischen Phosphorylrestes in Nachbarschaft zu einem sauren Proton bietet die Möglichkeit für eine difunktionelle Katalyse (d. h. eine gleichzeitige Aktivierung von elektrophilen und nucleophilen Reaktionskomponenten). Es wurde gefunden, dass (*R*)-**7a,b** Mannich-Reaktionen von *N*-Aryl- und *N*-Boc-substituierten Iminen mit Silylketenacetalen^[12] und Acetylaceton^[13] effizient und selektiv katalysiert (Sche-

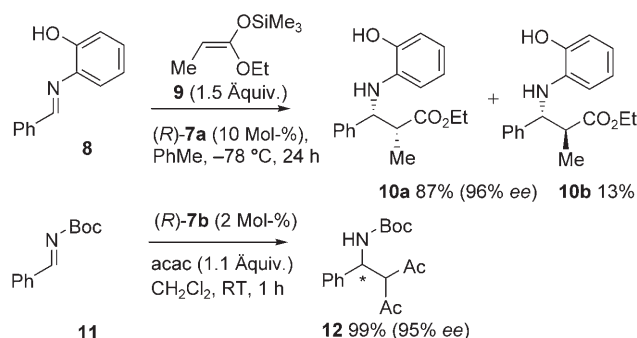
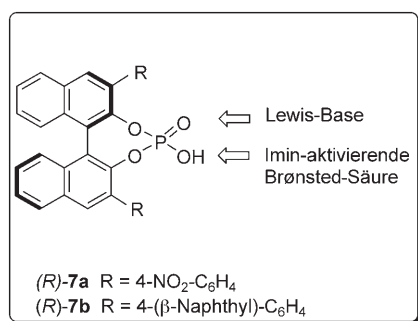
ma 2).^[15] Die exzellente katalytische Aktivität von (*R*)-**7a,b** zeigt sich darin, dass (geschützte) interne Enole wie **9** als Nucleophile eingesetzt werden können.

Aus diesen bahnbrechenden Studien wurde schnell klar, dass chirale Phosphorsäuren ein enormes Potenzial in der Entwicklung neuer asymmetrischer Prozesse haben, für die bis dato keine katalytischen Ansätze (weder metallkatalysierte noch organokatalytische) existierten. Im Rahmen eines Forschungsprojektes zur Entwicklung neuer katalytischer Additionen an Imine entdeckte die Arbeitsgruppe um Antilla,^[16] dass einige biologisch relevante, orthogonal geschützte Aminale durch eine konzeptionell neue Brønsted-Säure-katalysierte Addition von geschützten Aminen (*N*-Acyl, *N*-Formyl, *N*-Methyl, *N*-Tosyl) an *N*-Boc-geschützte Imine hergestellt werden können. Als ein wirksamer sau-

rer Promotor dieser Reaktion wurde die Phenylphosphinsäure (**13**) identifiziert, was in der Folge zur Entwicklung einer asymmetrischen Variante dieser Addition mit (*S*)-**7c** oder dem von (*S*)-Vapal abgeleiteten (*S*)-**14** führte (Schema 3). Insbesondere (*S*)-**14** weist eine herausragend hohe Aktivität und Selektivität



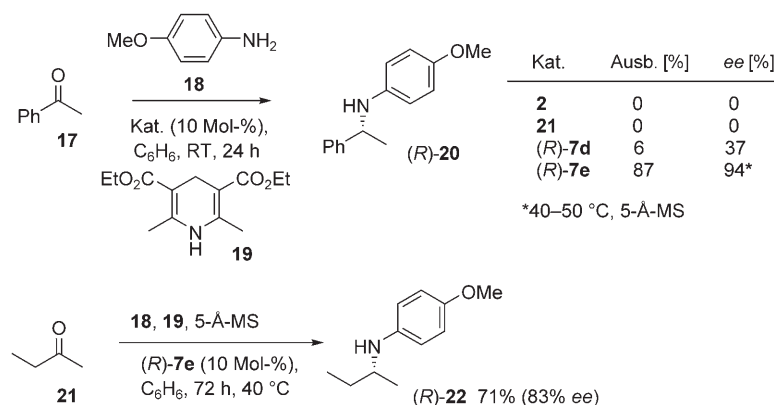
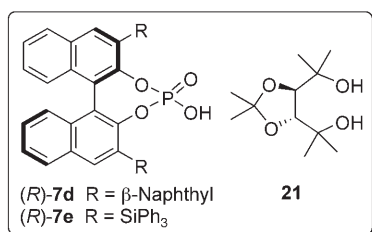
Schema 3. Die erste (asymmetrische) katalytische Amidierung von Iminen.



Schema 2. Prototyp eines Phosphorsäure-Katalysators für Mannich-Reaktionen. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, acac = Acetylaceton.

bei der Addition von Arylsulfonamiden (der Sulfonamidrest ist für eine erhöhte Stereoinduktion erforderlich) an aromatische *N*-Boc-geschützte Imine wie **11** auf. Aminale wie **16** sind in Lösung über mehrere Tage stabil und racemisieren nicht. Obwohl eine ganze Reihe von aromatischen *N*-Boc-geschützten Iminen umgesetzt werden konnte, wurde eine Reaktion mit aliphatischen Iminen bislang nicht beschrieben.

MacMillan und Mitarbeiter berichteten kürzlich über einige organokatalytische asymmetrische reduktive Aminierungen.^[17,18] Bemerkenswerterweise hatte eine katalytische Variante dieser ausgesprochen nützlichen Reaktion zur enantioselektiven Synthese chiraler Aminderivate bislang gefehlt. In einem ersten Ansatz wurde zunächst die reduktive Kupplung von Acetophenon (**17**) mit Anisidin (**18**) in Gegenwart des Hantzsch-Esters **19** als Reduktionsmittel und unterschiedlicher chiraler Brønsted-Säuren als mögliche Katalysatoren



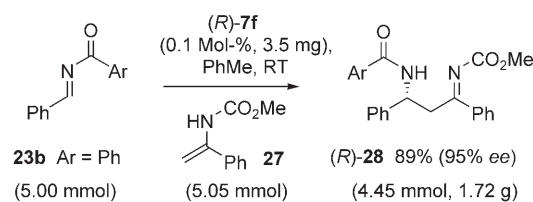
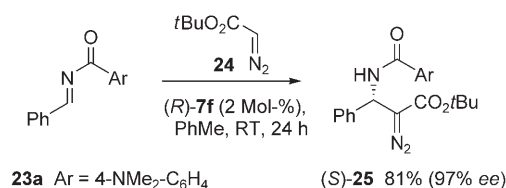
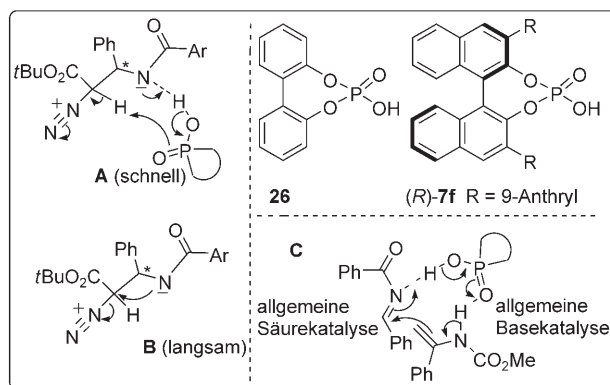
Schema 4. Die erste asymmetrische organokatalytische reduktive Aminierung.

untersucht (Schema 4). Während sich der difunktionelle Katalysator **2** sowie Taddol (**21**) als inaktiv erwiesen, lieferte das Phosphorsäurederivat (*R*)-**7d** eine geringe Ausbeute an **20** mit moderater Selektivität. Eine nachfolgende Optimierung der Katalysatorstruktur und der Reaktionsbedingungen (wichtig ist die Entfernung des in situ erzeugten H₂O) führte zu einer effizienten und hoch enantioselektiven reduktiven Kupplung von **17** mit **18** in Gegenwart des Katalysators (*R*)-**7e**. Es wurde gefunden, dass sich die Reaktion zur enantioselektiven Kupplung von aromatischen Aminen mit entweder aromatischen oder aliphatischen Ketonen anwenden lässt. Allerdings zeigten experimentelle und theoretische Untersuchungen (sowie auch eine kristallographische Studie), dass nur von Methylketonen abgeleitete Imin-Substrate reaktiv umgesetzt werden, da größere Substituenten als eine Me-Gruppe die „offene“ *si*-Fläche des katalysatorgebundenen (aktivierten) Imins im stereozentrenbildenden Übergangszustand blockieren. Dennoch ist diese biomimetische Methode, die weder hohe Drücke noch hohe Temperaturen erfordert, als ein Durchbruch in der katalytischen asymmetrischen Synthese zu sehen. Dass die Methode auf Methylketone beschränkt ist, kann so-

gar als Vorteil genutzt werden, um z. B. eine enantioselektive reduktive Aminierung von anspruchsvollen Substraten

wie Ethylmethylketon (**21**) chemoselektiv auszuführen (Schema 4).

In einer kürzlich beschriebenen Studie nutzten Terada und Mitarbeiter den difunktionellen Charakter der Phosphorsäuregruppierung, um zwei neue asymmetrische organokatalytische Reaktionen zu entwickeln.^[19] Es wurde postuliert, dass eine phosphatunterstützte Deprotonierung (**A**, Schema 5) des Addukts der Brønsted-Säure-katalysierten Reaktion von *N*-Acylimin **23a** mit dem α -Diazoester **24** die sonst übliche Aziridinierung (**B**, Schema 5) vermeidet und synthetisch wertvolle enantiomerenangereicherte geschützte α -Diazo- β -amino-säuren liefert. Untersuchungen mit der achiralen Phosphorsäure **26** bestätigten diese Hypothese und führten in der Folge zur Entwicklung einer effizienten asymmetrischen Variante mit dem Katalysator (*R*)-**7f** (Schema 5). Substrate mit sperrigen Ester-Substituenten und elektronenreichen *N*-Acylresten erwiesen sich als optimal. Die Produkte der Reaktion, z. B. (*S*)-**25**, lassen sich durch einfache Reduktion (N₂ \rightarrow H) oder diastereose-



Schema 5. Die ersten asymmetrischen organokatalytischen Additionen von α -Diazoestern und Encarbamaten an Imine.

lektive Oxidation ($N_2 \rightarrow OH$, *anti/syn* > 99:1) leicht weiter derivatisieren.^[19]

Die gleiche Arbeitsgruppe beschrieb kürzlich eine asymmetrische organokatalytische Variante^[20] der kupferkatalysierten asymmetrischen Addition von Enamin-Derivaten an aktivierte Imine, über die Kobayashi et al. 2004 berichtet hatten.^[21] Ausgehend von der Annahme, dass Phosphorsäuren die Reaktion von Encarbamaten mit geschützten Iminen durch difunktionelle Säure-Base-Katalyse vermitteln (C, Schema 5), wurde gefunden, dass bereits geringe Mengen von (R)-**7f** (Substrat/Katalysator 1000:1) die Addition von **27** an **23b** zu (R)-**28** mit exzellenter Enantioselektivität katalysieren. Eine nachfolgende diastereoselektive (74% *de*) Reduktion von (R)-**28** lieferte das orthogonal geschützte *anti*-1,3-Diamin in hoher Ausbeute.^[20]

Die Entwicklung chiraler Brønsted-Säure-Katalysatoren der allgemeinen Form **7** erbrachte vielfältige Möglichkeiten für die asymmetrische nucleophile Addition an Imine und verleiht so einem bereits rasch voranschreitenden Gebiet der organischen Chemie noch zusätzliche Impulse. In weniger als zwei Jahren wurden mithilfe dieser Katalysatoren mehrere völlig neue asymmetrische (organokatalytische) Reaktionen zur Synthese wertvoller chiraler Amine entwickelt. Da die Wirkungsweise dieser Katalysatoren immer besser verstanden wird, sind schnelle Fortschritte beim Katalysatorentwurf und bei der Erweiterung der Substratbreite zu erwarten.

[1] Erste Beispiele für organokatalytische kinetische Racematspaltungen: a) G. Bredig, K. Fajans, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 752; b) K. Fajans, *Z. Phys. Chem.* **1910**, 73, 25; erste organokatalytische asymmetrische Synthese: c) G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7.

- [2] Übersichtsartikel: a) S. Jayasree, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138; c) *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37(8).
- [3] Übersichten zur allgemeinen Säurekatalyse: a) W. P. Jencks, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 705; b) W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 425; c) W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 161.
- [4] Übersichtsartikel: a) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, DOI: 10.1002/chem.200501076; b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520; c) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299; d) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2062; e) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289.
- [5] Zur Verwendung chiraler Brønsted-Säure-Katalysatoren in Verbindung mit Lewis-Säuren und anderen Additiven: H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1924.
- [6] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901; b) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1336; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1279; c) J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Syn. Catal.* **2000**, 343, 197; d) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 867; e) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012; f) A. G. Wenzel, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Synlett* **2003**, 1919.
- [7] a) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964; b) M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6700.
- [8] a) T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, 6, 625; b) B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418; c) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 466.
- [9] S. Kawahara, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3103.
- [10] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558.
- [11] G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4102.
- [12] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566.
- [13] D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356.
- [14] Der pK_s -Wert des Diethylphosphats beträgt 1.39: L. D. Quin, *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, Wiley, New York, **2000**, Kap. 5.
- [15] Kurz darauf wurde gezeigt, dass Analoga von **7a,b** als hochwirksame Promotoren für Aza-Friedel-Crafts-Alkylierungen am Furan und für die Hydrophosphonylierung von Iminen fungieren: a) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804; b) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2583.
- [16] G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15696.
- [17] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84.
- [18] a) Zu wesentlichen Arbeiten über die phosphorsäurekatalysierte Reduktion vorgebildeter Imine siehe M. Rüping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3781; b) eine ähnliche Studie, die ein prototypisches Protokoll zur reduktiven Aminierung enthält, ist S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7424; c) Phosphorsäuren wurden kürzlich auch in asymmetrischen Pictet-Spengler-Reaktionen eingesetzt: J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1086; d) eine kurze Übersicht zur organokatalytischen asymmetrischen Reduktion von α,β -ungesättigten Aldehyden: H. Adolfsson, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3404; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3340.
- [19] D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9360.
- [20] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2254.
- [21] R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1679.