

Ein organokatalytischer biomimetischer Ansatz ebnet den Weg für die asymmetrische Umpolung von Iminen

Mario Waser* und Johanna Novacek

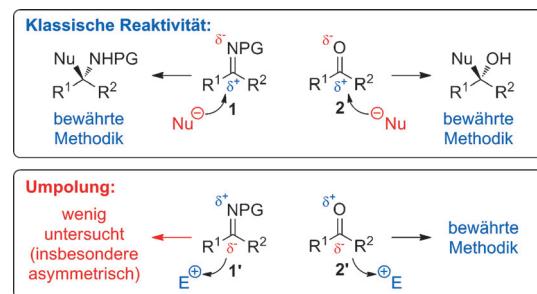
Asymmetrische Katalyse · Organokatalyse · Phasentransferkatalyse · Transaminierungen · Umpolung

Professor Karl Grubmayr zum
65. Geburtstag gewidmet

Einer vor kurzem erstellten Analyse zufolge enthalten bedeutend mehr als 80 % aller von der FDA zugelassener niedermolekularen Arzneimittel mindestens ein Stickstoffatom.^[1] In Anbetracht dieses extrem hohen Wertes und der Tatsache, dass die dreidimensionale Ausrichtung biologisch aktiver Moleküle von grundlegender Bedeutung für die Wechselwirkungen mit biologischen Zielmolekülen ist, überrascht es wenig, dass die Synthese optisch aktiver Amine für Chemiker seit Jahrzehnten einer der wichtigsten Beweggründe zur Entwicklung neuer asymmetrischer (katalytischer) Methoden war und ist.^[2]

Der Großteil der zahlreichen leistungsstarken Strategien macht sich die inhärente Elektrophilie des prochiralen Imins **1** zunutze, dessen Reaktionen mit Nukleophilen (z. B. einem Hydriddonor oder einem Kohlenstoffnukleophil) Zugang zu einem breiten Spektrum an chiralen Aminderivaten schaffen.^[2] In Analogie zu klassischen nukleophilen Additionen an prochiralen Carbonylgruppen **2** entwickelte sich dieser Ansatz zu einer der wichtigsten Strategien in der (asymmetrischen) Synthesechemie. Andererseits ermöglicht die Inversion dieser inhärenten Reaktivität durch Umkehr der Polarisierung dieser Gruppen ausgesprochen nützliche komplementäre Synthesestrategien, um Strukturen und Substitutionsmuster zugänglich zu machen, die durch klassische Methoden nicht oder nur sehr aufwendig realisiert werden können. Dieses Konzept ist als Umpolung bekannt und wurde äußerst eindrucksvoll zu einer beinahe uneingeschränkt anwendbaren Vorgehensweise für Reaktionen von Carbonylverbindungen entwickelt.^[3] Dagegen wurde die Umpolung der Reaktivität von Iminen weitaus weniger allgemein behandelt, und insbesondere die Entwicklung asymmetrischer Protokolle stellte sich bisher als große Herausforderung dar (Schema 1).

Unter Berücksichtigung all dieser Überlegungen erscheint es nicht überraschend, dass einige der führenden Gruppen im Bereich der asymmetrischen Katalyse seit einiger Zeit katalytische asymmetrische Umpolungsstrategien



Schema 1. Klassische und inverse Reaktivität (Umpolung) von Carbonylverbindungen **2** und Iminen **1**.

erforschen, die Iminvorstufen als nukleophile Spezies in asymmetrischen Transformationen nutzen.^[5-10] In diesem Highlight werden einige der aktuellen Entwicklungen vorgestellt, die neue organokatalytische biomimetische Konzepte zur Reaktivitätsumpolung von Iminen behandeln und sowohl hohe (Enantio-)Selektivitäten als auch Ausbeuten liefern.^[6-8, 10]

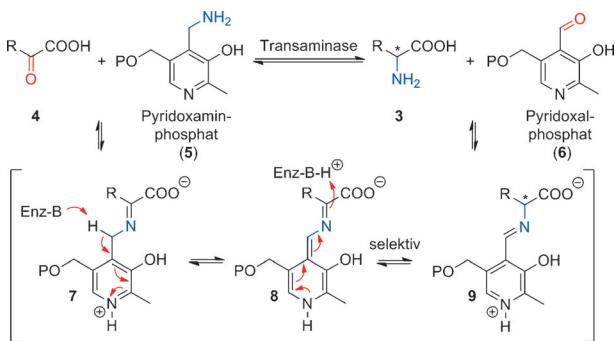
Doch bevor näher auf diese Berichte eingegangen wird, ist es notwendig, einen kurzen Blick auf eine der detailliert untersuchten Biosyntheserouten für chirale α -Aminosäuren **3** zu werfen.^[11] Die Natur hat Transaminierungsstrategien entwickelt, um Aminosäuren **3** aus einfachen α -Ketoestern **4** zu synthetisieren. Diese außergewöhnliche Reaktion wird üblicherweise durch Enzyme katalysiert, genauer durch so genannte Transaminasen und unter Verwendung von Pyridoxalaminphosphat (**5**) als Cofaktor, der im Verlauf der Reaktion in den entsprechenden Aldehyd **6** umgewandelt wird (Schema 2).^[11]

Für einen Synthesechemiker ist diese Transformation aus zwei Gründen besonders interessant: Zum einen stellt die Protonierung des Imin-Kohlenstoffatoms des konjugierten Intermediats **8** eine Umkehrung der inhärenten Reaktivität dieses Imins dar, da das ursprünglich elektrophile Imin-Kohlenstoffatom hier als Brønsted-Base reagiert. Darüber hinaus findet die basenkatalysierte Isomerisierung von **7** nach **9** unter vollständiger Stereokontrolle des neugebildeten Stereozentrums statt, resultierend in einer erstaunlich effizienten und selektiven Biosynthese von chiralen α -Aminosäuren **3**.

Das Nachahmen dieser Strategie mithilfe nichtenzymatischer Katalysatoren stellte sich für lange Zeit als große Her-

[*] Assoc. Prof. Dr. M. Waser, Dipl.-Ing. J. Novacek
Institut für Organische Chemie
Johannes Kepler Universität Linz
Altenbergerstraße 69, 4040 Linz (Österreich)
E-Mail: Mario.waser@jku.at

ORCIDs der Autoren zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201506872> zu finden.



Schema 2. Transaminierung in der Biosynthese von chiralen α -Aminosäuren **3**.

ausforderung dar,^[5] und es ist wenig überraschend, dass die Entwicklung von Verfahren, die sowohl hohe Ausbeuten als auch hohen Stereoselektivitäten liefern, mit einem großen Aufwand verbunden ist, insbesondere im Hinblick auf die Identifizierung und Optimierung eines geeigneten Katalysatorsystems. Erst vor kurzem entwickelte die Gruppe von Shi die erste hoch enantioselektive organokatalytische Version dieser bedeutenden Transaminierung.^[6]

Die Grundidee bestand darin, die Isomerisierung unter Verwendung einer chiralen organischen Base als Katalysator enantioselektiv zu kontrollieren. Ein solcher Katalysator vereinfacht vermutlich die Bildung des entsprechenden 2-Azaallyl-Anions **11**, die den eigentlichen Umpolungsschritt darstellt und dem Imin nukleophilen Charakter verleiht. Dieses achirale Anion kann nun ein Ionenpaar mit dem protonierten chiralen Katalysator bilden, wodurch der darauffolgende Protonierungsschritt zum chiralen Transaminierungsprodukt **12** enantioselektiv verläuft (Schema 3, Strategie A).

Strategie A: Asymmetrische Umpolung von Iminen mittels chiraler organischer Basen

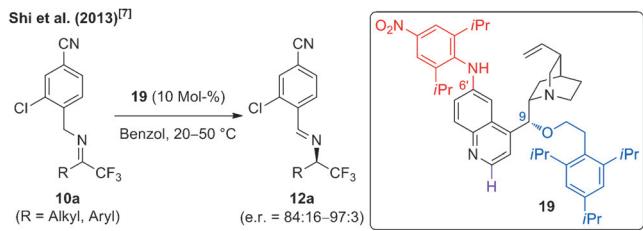
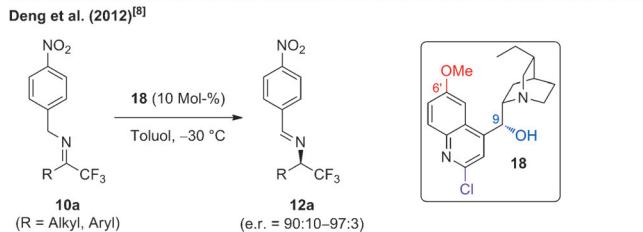
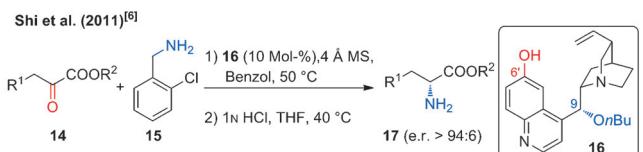


Strategie B: Umpolung von Iminen mit achiralen Basen und einem chiralen PTC



Schema 3. Zwei kürzlich entwickelte Strategien für die asymmetrische organokatalytische Umpolung von Iminen **10**.

Nach dem Screening verschiedener chiraler Basen identifizierte die Gruppe von Shi schließlich einen Cinchona-Alkaloid-basierten Katalysator mit einer freien 6'-OH-Gruppe und einer 9-O-Alkyl-Funktionalität als den selektivsten Katalysator. Auf diesem Katalysator beruht ein operativ sehr einfacher Prozess ausgehend von α -Ketoestern **14** mittels



Schema 4. Shis wegweisender Bericht über die Verwendung chiraler organischer Basen für die hoch enantioselektive Transaminierung von α -Ketoestern **14**^[6] und die darauffolgenden Berichte über die Ausweitung dieser Methode zur Synthese chiraler trifluormethylierter Amine **12a**.

Benzylamin **15** zur In-situ-Iminbildung (Schema 4, oben).^[6] Es sollte erwähnt werden, dass diese elegante Transaminierung mithilfe von Katalysator **16** mit einer Reihe verschiedener Ketoester **14** verträglich ist, sodass mehr als 20 unterschiedliche Aminoester **17** mit sehr hohen Enantioselektivitäten erhalten werden konnten.

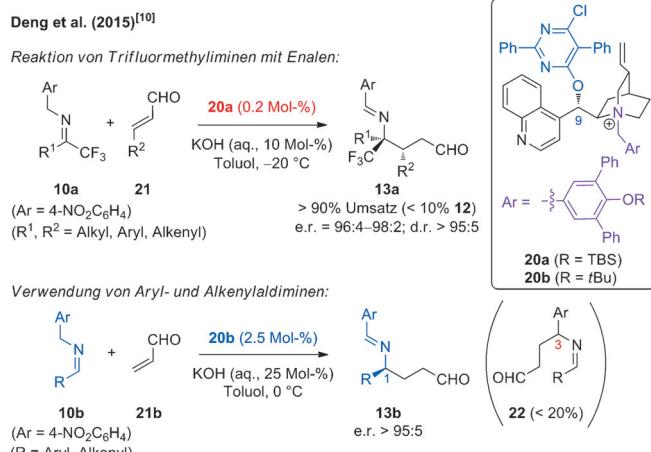
Schon bald nach diesem Durchbruch erweiterten die Gruppen von Shi^[7] und Deng^[8] beinahe zeitgleich diese Methodik und entwickelten analoge Verfahren für die hoch enantioselektive Synthese von trifluormethylierten Aminen **12a** (Schema 4, unten). Trifluormethylierte Amine sind vor allem in Hinsicht auf medizinische Anwendungen von immenser Bedeutung, doch obwohl die Synthese dieser Verbindungen bereits ausführlich untersucht wurde, sind auf dem Weg zu einer generell anwendbaren Syntheseroute nach wie vor beachtliche Hürden zu überwinden (siehe Lit. [7] und [8], zit. Lit.). Entsprechend ist die Entwicklung einer komplementären breit anwendbaren Syntheseroute von großer Bedeutung.

Es ist beeindruckend, dass beide Gruppen exzellente Selektivitäten beobachten konnten und zwar sowohl mit aromatischen als auch aliphatischen Iminen **10a** als Startmaterialien, damit resultierend in einer sehr breit anwendbaren Synthesestrategie. In beiden Fällen wurde die Notwendigkeit einer sorgfältigen Katalysatoroptimierung hervorgehoben. Interessanterweise wurden dabei unabhängig voneinander zwei sehr verschiedene substituierte, jedoch gleichermaßen effiziente Cinchona-Alkaloid-Derivate als Katalysatoren entwickelt (Schema 4).

Nach der Entwicklung dieses leistungsfähigen Transaminierungsverfahrens, in dem der durch eine chirale Base ge-

steuerte Protonierungsschritt des intermediär gebildeten Azaallylanions **11** die Selektivität bestimmt (Schema 3, Strategie A), untersuchte die Gruppe von Deng die enantioselektive Reaktion dieses Intermediates mit Michael-Akzeptoren.^[10] Die Verwendung von Azaallylanionen als Nukleophile für außergewöhnliche C-C-Bindungsknüpfungen wurde bereits in den ersten Berichten über Imin-/Amin-Umpolungsstrategien beschrieben.^[4] Trotzdem wurden erst kürzlich die ersten katalytischen und hoch selektiven asymmetrischen Verfahren veröffentlicht. Über zwei interessante Beispiele berichteten die Forschungsgruppen von Buchwald und Kobayashi.^[9] Erstere war in dieser Transformation mit einem chiralen Palladiumkatalysator erfolgreich,^[9a] während die zweite Studie die detaillierte Untersuchung eines chiralen Guanidinkatalysators beschreibt.^[9b]

Deng und Mitarbeitern gelang nun erstmals die stereo-selektive Addition von Azaallylanionen **11** an verschiedene Michael-Akzeptoren mithilfe eines chiralen Organokatalysators, wodurch sich eine beispiellose und vielseitig einsetzbare asymmetrische Umpolungsstrategie unter Verwendung simpler Iminvorstufen ergibt.^[10] Bereits bei der Lektüre ihres ersten Beitrags wird klar, warum diese Reaktion eine derart große Herausforderung darstellt, und die Bemühungen der Autoren, diese Methode zu einem breit anwendbaren Verfahren zu entwickeln, sind äußerst beeindruckend. Die größte Schwierigkeit, die sie zu überwinden hatten, bestand darin, dass unter Verwendung einer chiralen Base als Katalysator stets das isomerisierte Transaminierungsprodukt **12**, nicht aber das gewünschte Additionsprodukt **13** gebildet wurde.^[10] Die Autoren erkannten, dass dieser alternative Reaktionsweg durch den *in situ* protonierten Cinchona-Alkaloid-Katalysator bevorzugt wird (Schema 3, Strategie A), da dieser das Proton in die Nähe des Anions bringt und so die eigentlich gewünschte C-C-Bindungsknüpfung verhindert. Die Autoren konnten dieses Problem durch die Verwendung chiraler Ammoniumsalze als Phasentransferkatalysatoren (PTCs) in Kombination mit einer anorganischen wässrigen Base lösen (Schema 3, Strategie B).^[12] Unter diesen zweiphasigen Reaktionsbedingungen wird das Proton aus der organischen Phase entfernt und ein Ionenpaar zwischen dem Azaallylanion und dem chiralen quartären Ammoniumsalz gebildet (Schema 3), das im weiteren eine stereo-selektive C-C-Bindungsknüpfung mit dem Akzeptor ermöglicht.^[10] Während sowohl achirale Ammoniumsalze als auch strukturell relativ einfache, weitverbreitete Cinchona-Alkaloid-basierte Ammoniumsalze weiterhin das isomerisierte Imin **12** als Hauptprodukt lieferten (mit nur sehr geringen Enantioselektivitäten für **13**), konnten die Autoren die Protonierung letztendlich durch sorgfältige Optimierung des Katalysators unterdrücken. Es stellte sich heraus, dass die Substituenten der Ammoniumgruppe und an der 9-O-Position in Bezug auf Umsatz, Chemo- und Enantioselektivität eine sehr wichtige Rolle spielen. Mit dem optimierten Katalysator **20a** konnte dann die Addition von Trifluormethyliminen **10a** an Michael-Akzeptoren **21** mit exzellenten Chemo- und Enantioselektivitäten durchgeführt werden (Schema 5). Beeindruckend sind hierbei die extrem geringen Katalysatorkonzentrationen von 0.2 Mol-%, die im Gramm-Maßstab sogar noch auf 0.01 Mol-% reduziert werden können.^[11]



Schema 5. Katalytische asymmetrische C-C-Bindungsknüpfung mittels Umpolung von Iminen, entwickelt in der Gruppe von Deng.^[10]

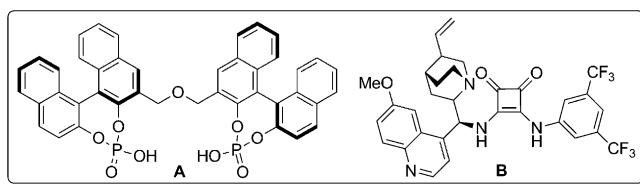
Des Weiteren konnten die Autoren die Reaktion auch auf Aryl- und Alkenylaldimine **10b** übertragen (Schema 5, unten). Hervorgehoben werden sollte dabei, dass auch hier eine sehr hohe Chemoselektivität beobachtet wurde und nur in wenigen Fällen das C3-alkylierte Produkt **22** in geringen Mengen detektiert wurde, wodurch das enorme Anwendungspotenzial dieses Verfahrens verdeutlicht wird.^[10]

Zusammenfassend kann daher sagen, dass in den vergangenen vier Jahren spektakuläre Fortschritte beim Nachahmen der biosynthetischen Transaminierung mittels chiraler Organokatalysatoren erzielt wurden. Während sich die Synthese chiraler Amine in einer hocheffizienten und einfachen Art und Weise durch die Verwendung chiraler organischer Basen als Katalysatoren realisieren lässt, konnte kürzlich gezeigt werden, dass eine Imin-Umpolungsstrategie und die Verwendung von chiralen Phasentransferkatalysatoren die enantioselektive Addition von einfachen Iminen an Michael-Akzeptoren ermöglicht. Unserer Meinung nach repräsentiert dieser Bericht einen der eindrucksvollsten Meilensteine der modernen asymmetrischen (Organo-)Katalyse. Wir sind davon überzeugt, dass diese Methode den Weg für neue Strategien in der asymmetrischen Katalyse geebnet hat und bald von weiteren Gruppen genutzt werden wird.

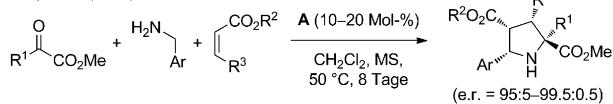
Addendum

Während des Publikationsprozesses wurden wir auf zwei essenzielle Berichte aus dem Jahr 2013 aufmerksam, die im Rahmen dieses Highlights unbedingt erwähnt werden sollen.^[13,14]

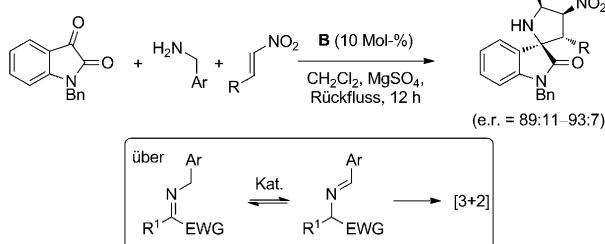
In diesen Publikationen beschreiben die Gruppen von Gong^[13] und Xu^[14] neuartige biomimetische asymmetrische 1,3-dipolare Cycloadditionen, welche über die Umpolung von *in situ* gebildeten Iminen verlaufen. Während es Gong und Mitarbeitern gelang, diese Transaminierung und die folgende Michael-initiierte 1,3-dipolare Cycloaddition mittels eines optimierten chiralen Bisphosphorsäure-Katalysator zu kon-



Gong et al. (2013)



Xu et al. (2013)



trollieren,^[13] nutzten Xu und Mitarbeiter einen chiralen Squaramid-Katalysator, um eine analoge Reaktion mit guten Selektivitäten und breitem Anwendungsspektrum zu ermöglichen.^[14]

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14228–14231
Angew. Chem. **2015**, *127*, 14434–14437

[1] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.

- [2] Eine detaillierte Übersicht über verschiedene Strategien zur Synthese chiraler Amine mit weiteren Referenzen: *Chiral Amine Synthesis Methods, Developments and Applications* (Hrsg.: T. C. Nugent), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [3] a) D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–258; *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; b) H. U. Vora, T. Rovis, *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 3–11.
- [4] Eine frühe illustrierte Einleitung zu diesem Thema und Referenzen zu erstmaligen achiralen Ansätzen: D. Seebach, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 15–32; *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 1–18.
- [5] Zwei frühere Ansätze mit mäßiger Enantioselektivität: a) A. Hjelmencrantz, U. Berg, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3585–3594; b) K. R. Knudsen, S. Bachmann, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2003**, 2602–2603.
- [6] X. Xiao, Y. Xie, C. Su, M. Liu, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12914–12917.
- [7] M. Liu, J. Li, X. Xiao, Y. Xie, Y. Shi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1404–1406.
- [8] Y. Wu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14334–14337.
- [9] a) Y. Zhu, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4500–4503; b) M. Matsumoto, M. Harada, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13041–13044.
- [10] Y. Wu, L. Hu, Z. Li, L. Deng, *Nature* **2015**, *523*, 445–450.
- [11] A. E. Martell, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 115–124.
- [12] Ein Aufsatz zum Thema „Asymmetrische Phasentransferkatalyse“ mit weiteren Referenzen: S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312–4348; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4408–4445.
- [13] C. Guo, J. Song, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2676–2679.
- [14] L. Tian, X.-Q. Hu, Y.-H. Li, P.-F. Xu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7213–7215.

Eingegangen am 24. Juli 2015

Online veröffentlicht am 13. Oktober 2015