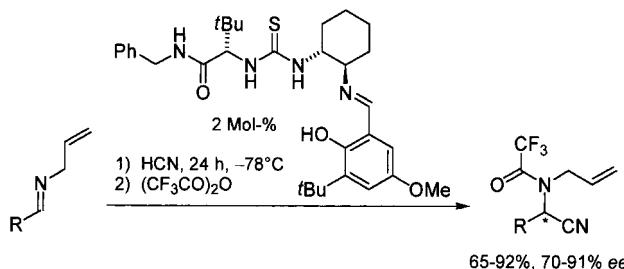


Asymmetrische katalytische Aminoalkylierungen: neue leistungsstarke Methoden zur enantioselektiven Synthese von Aminosäurederivaten, Mannich-Basen und Homoallylaminen

Michael Arend*

Die wirtschaftliche Bedeutung von enantiomerenreinen Substanzen ist in den letzten Jahren stark gestiegen und wird noch weiter zunehmen.^[1] Die Entwicklung effizienter asymmetrischer Synthesen mit chiralen Katalysatoren ist daher ein wichtiger Schwerpunkt moderner Industrie- und Grundlagenforschung. So existieren mittlerweile für viele Grundreaktionen leistungsstarke asymmetrische katalytische Varianten.^[2] Bis vor kurzem galt dies jedoch nicht für die wichtige Klasse der Aminoalkylierungen,^[3] wenn man einmal von den durch chirale Liganden (Lewis-Basen) katalysierten Aminoalkylierungen von Grignard-, Organzink- oder Orgolithium-Verbindungen absieht.^[4]

Versuche, andere Nucleophile wie Esterenolate^[5a,b] oder HCN^[5c] analog durch Liganden oder Basen (Diether,^[5a,b] Dipeptide^[5c]) zu aktivieren, chiral zu modifizieren und enantioselektiv zu aminoalkylieren, waren allerdings nur bedingt erfolgreich. Diese Methoden erfordern entweder den chiralen Liganden in stöchiometrischer Menge oder liefern nur in Ausnahmefällen gute *ee*-Werte. Kürzlich wurde jedoch eindrucksvoll gezeigt, daß das Potential dieser Methode durchaus noch nicht ausgeschöpft ist. So konnte durch Optimierung eines Lewis-Base-Katalysators mit kombinatorischen Methoden eine effiziente und relativ breit anwendbare asymmetrische Variante der Strecker-Synthese entwickelt werden (Schema 1).^[5d]



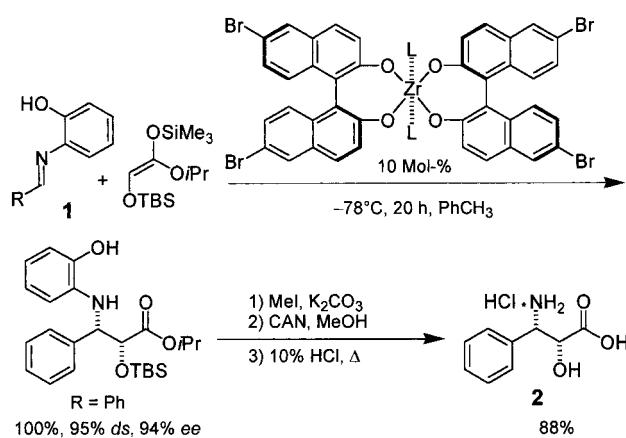
Schema 1. Basenkatalysierte enantioselektive Variante der Strecker-Synthese ($R = \text{Alkyl, Aryl}$).^[5d]

Jüngste Arbeiten demonstrieren die außerordentlichen Möglichkeiten einer alternativen Synthesestrategie: den Einsatz chiraler Lewis-Säure-Katalysatoren zur Aktivierung und chiralen Modifizierung von Mannich-Reagentien (in der Regel Iminoverbindungen). Hierdurch gelang es nicht nur, HCN oder dessen Syntheseäquivalente,^[6] sondern auch

zahlreiche andere Nucleophile asymmetrisch zu aminoalkylieren (z.B. Trimethylsilylenolether, die sich von Estern^[7,8,9a] oder Ketonen^[9] ableiten, Alkene,^[10] Allyltributylstannan,^[11a] Allyltrimethylsilane^[9a,11b] und Ketone^[12]). Auf diese Weise wurden effiziente Wege zur enantioselektiven Herstellung einer Vielzahl wertvoller Synthesebausteine geschaffen (z.B. α -Aminonitrile,^[6] α - und β -Aminosäurederivate,^[7-10] Homoallylamine^[9a,10,11] sowie β -Aminoketone^[9,12]).

Bei der Mehrzahl der bisher publizierten Methoden werden Iminoverbindungen verwendet, die als zweizähnige Liganden fungieren und mit den chiralen Lewis-Säure-Katalysatoren Chelatkomplexe bilden können. Dagegen werden mit einfachen Mannich-Reagentien für gewöhnlich deutlich schlechtere *ee*-Werte erzielt.^[9c,12] Dies kann man sich gut mit der Beschränkung der konformativen Vielfalt bei den Chelatkomplexen erklären,^[9d] welche einen stereochemisch einheitlichen Reaktionsverlauf begünstigt.

So wurden *N*-(2-Hydroxyphenyl)imine **1** ($R = \text{Alkyl, Aryl}$) erfolgreich mit in situ gebildeten Zirconiumkatalysatoren (Binaphtholderivaten) für die asymmetrische Synthese von α -Aminonitrilen,^[6a] einfachen β -Aminosäurederivaten^[7a,c] sowie für die diastereo- und enantioselektive Herstellung von α -Hydroxy- β -aminosäurederivaten^[7b] eingesetzt. Die Vorteile der Methode sind gute Ausbeuten und Stereoselektivitäten, eine relativ große Anwendungsbreite sowie die Tatsache, daß die *N*-(2-Methoxyphenyl)-Gruppe verhältnismäßig leicht durch Oxidation mit Cerammoniumnitrat (CAN) entfernt werden kann.^[6a,7] Ein schönes Beispiel für die Leistungsfähigkeit dieses Ansatzes ist in Schema 2 gezeigt.^[7b] Eine verwandte Methode nutzt *N*-4-Trifluormethylbenzoylhyclazone zur enantioselektiven Aminoalkylierung von Ketenacetalen.^[8] Die resultierenden Hydazinderivate werden in mäßigen



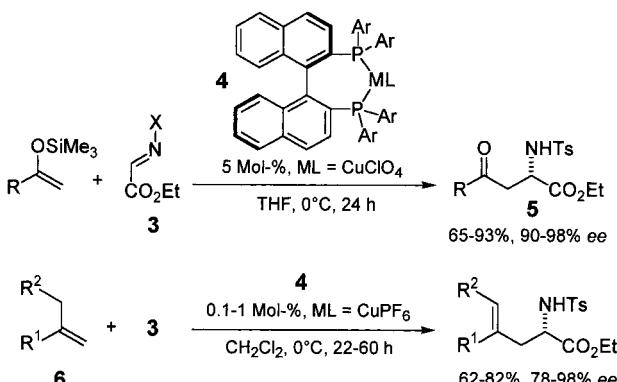
Schema 2. Asymmetrische katalytische Aminoalkylierung als Schlüsselschritt bei der diastereo- und enantioselektiven Synthese von (2*R*,3*S*)-3-Phenylisoserinhydrochlorid **2**.^[7b] TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, L = 1,2-Dimethylimidazol.

[*] Dr. M. Arend

Fachbereich Chemie und Chemietechnik der Universität-GH Warburger Straße 100, D-33098 Paderborn
Fax: (+ 49) 5251-60-3245
E-mail: ma@fb13a.uni-paderborn.de

gen Ausbeuten, aber mit teilweise guten *ee*-Werten erhalten und können durch Spaltung der N-N-Bindung mit Samarium(II)-iodid racemisierungsfrei in β -Aminosäureester überführt werden.

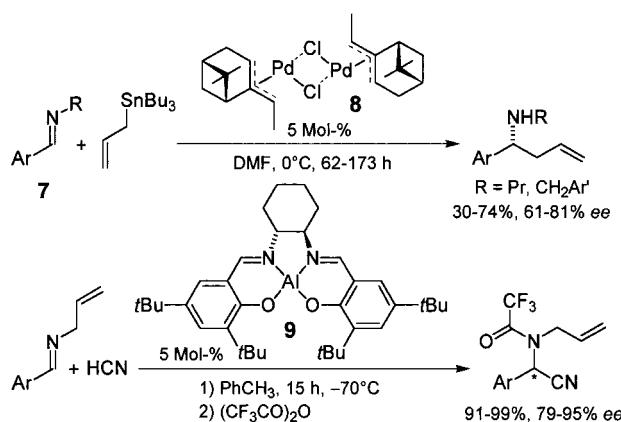
Vorgeformte^[9b-d,10] oder *in situ* aus N,O-Acetalen^[9a] gebildete Imine **3** ($X=4\text{-H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ (Ts),^[9a,b,d,10] Aryl^[9c]), die sich von Glyoxalsäure ableiten, können ebenfalls Chelatkomplexe mit chiralen Lewis-Säuren bilden. Mit den 2,2'-Bis(diarylphosphanyl)-1,1'binaphthyl(BINAP)-Katalysatoren **4** (meist werden die Kupferkomplexe eingesetzt) wurden hier unter anderem exzellente Resultate bei der enantioselektiven Aminoalkylierung von Silylenolethern erzielt.^[9] Ein typisches Beispiel ist die in Schema 3 abgebildete Synthese der Mannich-Basen **5**.^[9d] Wegen ihrer verhältnismäßig großen Elektrophilie konnten die Imine **3** sogar mit gutem Erfolg zur asymmetrischen Aminoalkylierung nicht aktivierter Alkene **6** (En-Reaktionen) eingesetzt werden (Schema 3).^[10]



Schema 3. Enantioselektive katalytische Aminoalkylierung von Silylenolethern^[9d] und Alkenen^[10b] mit dem Imin **3** ($X=\text{Ts}$) und BINAP-Katalysatoren **4** ($\text{Ar}=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$).

In allen bisher besprochenen Verfahren werden spezielle Mannich-Reagentien (zweizähnige Liganden) und Lewis-Säuren verwendet, die sich von Binaphthylderivaten ableiten, welche generell zu den leistungsfähigsten chiralen Katalysatoren zählen.^[13] Erste Versuche zeigen jedoch, daß es prinzipiell auch möglich ist, einfache Imine **7** erfolgreich für asymmetrische katalytische Aminoalkylierungen einzusetzen. Allerdings scheinen BINAP-Katalysatoren wie **4** hierfür wenig geeignet zu sein.^[9c,11a] Dagegen wurden bei der durch das β -Pinen-Derivat **8** katalysierten asymmetrischen Allylierung einfacher Imine **7** mit Allyltrimethylsilan^[11b] oder mit Allyltributylstannan (Schema 4)^[11a] vergleichsweise gute Resultate erzielt. Es konnte zudem anhand von Streckersynthesen^[6b,c] gezeigt werden, daß sich auch andere Katalysatoren wie der chirale Salenkomplex **9** (Schema 4)^[6b] gut für enantioselektive Aminoalkylierungen mit einfachen Iminen eignen.

Auf dem Gebiet der katalytischen asymmetrischen Aminoalkylierung wurden in den vergangenen zwei Jahren beeindruckende Fortschritte erzielt. Trotzdem steckt diese Chemie noch in den Kinderschuhen. Ein wichtiger Grund hierfür ist, daß gängige Techniken (selbst wenn sich diese bei formal eng verwandten Reaktionen wie Aldoladditionen bewährt haben) oft nur unvollkommen oder gar nicht auf Aminoalkylierun-



Schema 4. Asymmetrische katalytische Aminoalkylierung von Allyltributylstannan^[11a] und HCN^[6b] mit einfachen Iminen. Al steht für $\text{Al}^{\text{III}}\text{Cl}$.

gen übertragen werden können.^[3b, 12] So sind die bisher bekannten Methoden zur asymmetrischen Aminoalkylierung zumeist auf Spezialfälle begrenzt. Sie benötigen zudem vielfach tiefe Reaktionstemperaturen, verhältnismäßig große Katalysatormengen oder lange Reaktionszeiten, um gute Ausbeuten und/oder *ee*-Werte zu erzielen. Es ist jedoch davon auszugehen, daß man in Zukunft durch die Entwicklung maßgeschneiderter Katalysatoren sowohl Bandbreite als auch Leistungsfähigkeit enantioselektiver Aminoalkylierungen noch beträchtlich steigern kann. Moderne Methoden wie das Design chiraler Katalysatoren mit kombinatorischen Verfahren werden hierbei zweifellos eine Schlüsselrolle spielen.^[5d, 6c, 14]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2873–2874

Stichwörter: Aminosäuren • Asymmetrische Katalyse • Asymmetrische Synthesen • Chirale Auxiliare • Mannich-Basen

- [1] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1998**, 76(38), 83.
- [2] M. Wills, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 3101.
- [3] a) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1045; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.
- [4] a) R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407; b) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895; c) N. Risch, M. Arend, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E21b **1995**, S. 1833.
- [5] a) T. Kambara, M. A. Hussein, H. Fujieda, A. Iida, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9055; b) H. Fujieda, M. Kanai, T. Kambara, A. Iida, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060; c) M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910; d) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.
- [6] a) H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3186; b) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315; c) C. A. Krueger, K. W. Kuntz, C. D. Dzierba, W. G. Wirschnu, J. D. Gleason, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284.
- [7] a) H. Ishitani, T. Kitazawa, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2161; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431; c) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153.
- [8] S. Kobayashi, Y. Hasegawa, H. Ishitani, *Chem. Lett.* **1998**, 1131.

- [9] a) D. Ferraris, T. Dudding, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2168; b) D. Ferraris, B. Young, C. Cox, W. J. Drury III, T. Dudding, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6090; c) E. Hagiwara, A. Fujii, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474; d) D. Ferraris, B. Young, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548.
- [10] a) W. J. Drury III, D. Ferraris, C. Cox, B. Young, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11006; b) S. Yao, X. Fang, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **1998**, 2547.
- [11] a) H. Nakamura, K. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4242; b) K. Nakamura, H. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2614.
- [12] S. Yamasaki, T. Iida, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 307.
- [13] L. Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405.
- [14] a) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1885; b) A. Berkessel, D. A. Héroult, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 99; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 102; c) K. Ding, A. Ishii, K. Mikami, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 497; d) M. B. Francis, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 987; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 937.