

Aza-Henry-Reaktion

Asymmetrische katalytische Aza-Henry-Reaktionen zu 1,2-Diaminen und 1,2-Diaminocarbonsäuren

Bernhard Westermann*

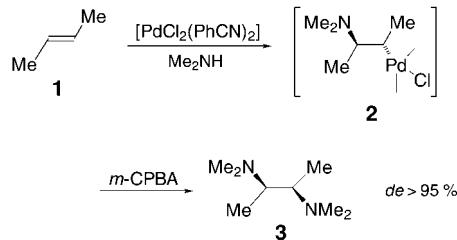
Professor Dieter Seebach zum 65. Geburtstag gewidmet

Stichwörter:

Asymmetrische Synthesen · Aza-Henry-Reaktion · Diamine · Lewis-Säuren · Mannich-Reaktion

Die Aldolreaktion mit ihren sämtlichen Facetten der Diastereo- und Enantioselektivität hat der stereoselektiven Synthese in den vergangenen Jahren Quantensprünge beschert. Eine in diesem Zusammenhang häufig gestellte Frage – „Geht das auch mit Stickstoff?“ – ist in den letzten Jahren ebenfalls erschöpfend beantwortet worden; es wurden allgemeine Methoden entwickelt, die Mannich-Reaktion und verwandte Reaktionen unter diesen Aspekten ebenfalls sehr erfolgreich durchzuführen.^[1] Es galt aber noch eine maßgebliche Lücke zu schließen, nämlich die diastereoselektive, asymmetrische Synthese vicinaler Diamine. Der Anwendungsbereich dieser interessanten Produkte erstreckt sich vom Einsatz als Antitumormittel bis hin zu Katalysatoren in der stereoselektiven organischen Synthese.^[2,3]

Es überrascht daher nicht, dass in der Vergangenheit eine Vielzahl an Methoden zur Synthese dieser funktionalen Einheiten entwickelt worden ist. Die Mehrzahl dieser Verfahren basiert auf dem „chiral pool“ und/oder nutzt chirale Auxiliare zur Stereokontrolle. Diese Verfahren können aber erhebliche Nachteile mit sich bringen; zum einen ist hier die eingeschränkte Variabilität aufgrund der begrenzten Zugänglichkeit der Edukte (häufig nur ein Stereoisomer), zum anderen der äqui-



Schema 1. Diaminierung von Alkenen über eine Aminoalkyl-Palladium-Spezies (*m*-CPBA = *meta*-Chlorperbenzoësäure).

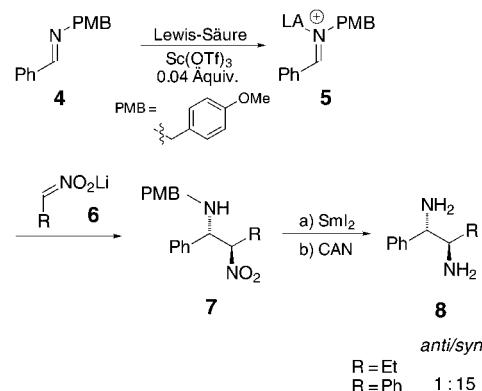
molare Einsatz der chiralen Auxiliare trotz möglicher Recyclisierung zu nennen.

Metallorganische Methoden, die die Möglichkeit eröffnen, katalytisch zu arbeiten, sind zwar bekannt, haben aber häufig eine sehr enge Substratbreite oder können nur begrenzt für die Synthese chiraler, nichtracemischer Verbindungen eingesetzt werden. So konnte Bäckvall zeigen, dass die Aminopalladierung von (*E*)-Alkenen **1** und nachfolgende Oxidation in Gegenwart von Aminen zu den entsprechenden racemischen *syn*-Diaminen **2** führt (Schema 1).^[4,5] Weitere attraktive Synthesen ergeben sich aus der Derivatisierung von 1,2-Diolen oder 1,2-Aminoalkoholen, die durch asymmetrische Dihydroxylierung bzw. Amino-hydroxylierung nach Sharpless aus Olefinen zugänglich sind.^[6]

Ein sehr interessanter Beitrag zur Synthese von 1,2-Diaminen wurde vor einiger Zeit von Anderson et al. erbracht.^[7] Durch eine Aza-Henry-Reaktion (oder auch Nitro-Mannich-Reaktion,

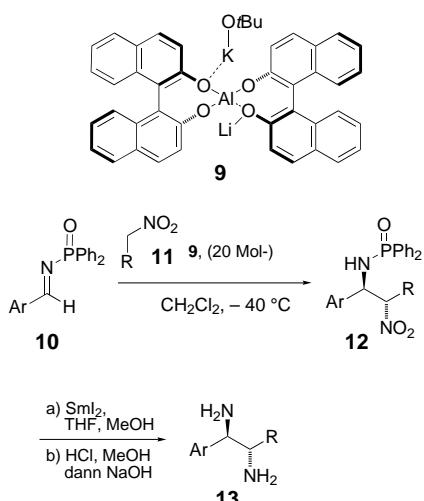
d.h. Addition von Nitronaten **6** an Imine **5**) konnten *β*-Nitroamine **7** synthetisiert werden. Um die Retro-Addition zu vermeiden, wurde mit *SmI*₂ reduziert, und die vicinalen Diamine **8** konnten in sehr guten Ausbeuten und mit guter Stereoselektivität isoliert werden (Schema 2).

Wurden die anfänglichen Umsetzungen von Iminen **4** mit Nitroalkanen **6** noch mit Brønsted-Säuren durchgeführt, konnte nachfolgend gezeigt werden, dass katalytische Mengen an Lewis-Säuren wie *BF*₃ oder *Sc(OTf)*₃ diesen Prozess ebenfalls beschleunigen.^[8] Damit war das Feld bereit, asymmetrische, katalytische Varianten dieser Reaktionssequenz zu erarbeiten. Erfolgreich bestellt wurde dieses Feld in der Folge durch die Arbeitsgruppen um Shibasaki und Jørgensen.



Schema 2. Diastereoselektive Synthese von 1,2-Diaminen durch Aza-Henry-Reaktion (Tf = Triflat, CAN = Cerammoniumnitrat).

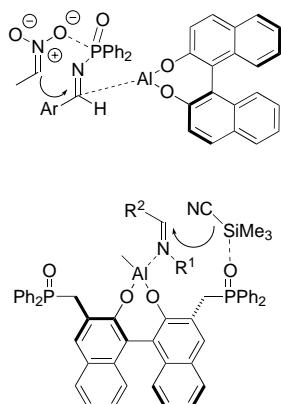
[*] Priv.-Doz. Dr. B. Westermann
Fakultät für Naturwissenschaften
Universität Paderborn
33095 Paderborn (Deutschland)
Fax: (+49) 5251-603-245
E-mail: bw@fb13n.uni-paderborn.de



Schema 3. Asymmetrische Aza-Henry-Reaktion mit dem Heterodimetallkomplex **9**.

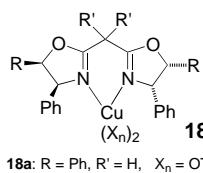
Shibasaki et al. untersuchten diese Reaktion mit den von ihnen entwickelten Heterodimetallkomplexen **9**, die sowohl Brønsted-basische als auch Lewis-saure Reaktionszentren aufweisen und somit sowohl das Elektrophil als auch das Nucleophil aktivieren können (Schema 3).^[9,10] Sie können als Mimetika für Enzyme des Aldolase-Typs II (Zn als Cofaktor) angesehen werden und haben u.a. als Katalysatoren in Aldol-, Strekker- und Reissert-Reaktionen zu exzellenten Resultaten geführt.^[11]

Essentiell für das Erzielen hoher Selektivitäten scheinen bei dieser Methode Hilfsanker (P=O-Doppelbindungen) zu sein, die eine zusätzliche Komplexierung und Vororientierung in einem Heterodimetallkomplex herbeiführen können (Schema 4). Diese können

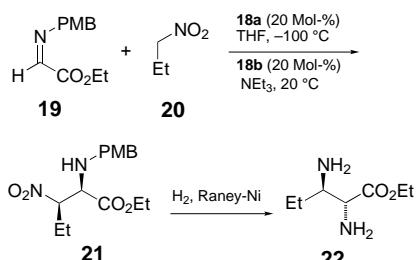


Schema 4. P=O-Anker für die Komplexierung und Vororientierung von Elektrophilen und Nucleophilen.

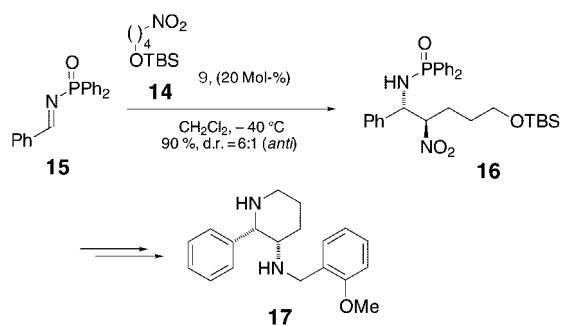
im Katalysator, im Substrat oder in einem Additiv vorhanden sein. Im Fall der Aza-Henry-Reaktion ist diese funktionelle Gruppe im Substrat **10** verankert (Schema 3). Unter optimierten Bedingungen konnten so Ausbeuten an **12** (*syn:anti* > 6:1) von > 90 % mit Enantioselektivitäten > 80 % realisiert werden. Als nachteilig erwies sich allerdings die enge Substratbreite an einsetzbaren Nitroverbindungen **11** (anfänglich nur Nitromethan), die Beschränkung auf *N*-Phosphinoylimine **10** und die recht hohe Katalysatormenge (20 Mol-%, d.h. 40 Mol-% chirales Auxiliar). Allerdings lassen sich nachfolgend die vicinalen Diamine **13** leicht durch Reduktion der Nitrogruppe und Abspaltung der Phosphinoylgruppe erhalten. Das Potenzial



18a: R = Ph, R' = H, X_n = OTf
18b: R = H, R' = Me, X_n = OTf



Schema 6. Bisoxazolin-modifizierte Lewis-Säuren in Aza-Henry-Reaktionen (PMB = *p*-Methoxybenzyl, Tf = Triflat).



Schema 5. Synthese von CP-99994 (**17**) mit einer Aza-Henry-Reaktion als Schlüsselschritt (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl).

dieser Methode wurde kürzlich mit der Synthese des sehr aktiven Antagonisten der Substanz P, CP-99994 (**17**), demonstriert (Schema 5).^[12] Zweifelsohne wird dieses Prinzip der Lewis-Säuren/Brønsted-Basen-Difunktionalisierung bei konsequenter Optimierung (Anwendung kombinatorischen oder evolutiven Katalysatordesigns) zu sehr leistungsfähigen chiralen Katalysatoren der Aza-Henry-Reaktion führen.

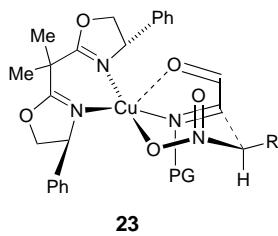
Den Durchbruch bezüglich Handhabbarkeit, Substratbreite und Praktikabilität erbrachten in der Folge Arbeiten von Jørgensen et al. (Schema 6).^[13,14] Die Autoren konnten zeigen, dass sich bei Verwendung der chiralen, C_2 -symmetrischen Lewis-Säuren **18a** und **18b** (20 Mol-%) ebenfalls sehr hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten bei der Addition von Nitronaten an Imine erzielen lassen, die nach Reduktion zu den wohlfeilen α,β -Diaminocarbonsäuren

22 führen (Schema 6). Beim Einsatz von silylierten Nitronaten kann gänzlich auf die Anwesenheit von Basen verzichtet werden, sodass die Addukte **21** der Aza-Henry-Reaktion stabil sind und unter den Reaktionsbedingungen isoliert werden können. Da die Reaktion bei -78°C aufgrund der hohen Reaktivität der silylierten Nitronate auch unkatalysiert abläuft, müssen Temperaturen von

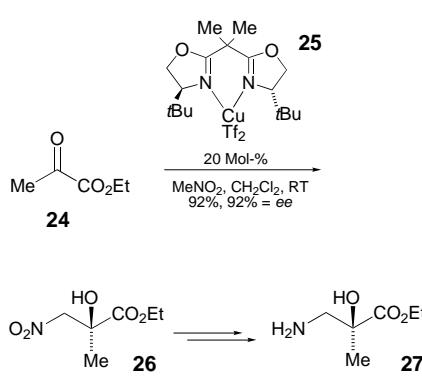
-100°C eingehalten werden, um hohe Diastereoselektivitäten (*erythro:threo* > 25:1) zu enantiomerenreinen Produkten zu gewährleisten (> 95 % *ee* zugunsten des *erythro*-Produktes). Dieser doch sehr limitierende Punkt kann umgangen werden, indem die weniger reaktiven Nitroverbindungen in Gegenwart von Aminen (NEt_3 erwies sich als Amin der Wahl) bei Raumtemperatur umgesetzt werden. Bemerkenswerterweise zeigen sich in Gegenwart von **18a/b** in der Regel *erythro:threo*-Selektivitäten > 92:8 (*ee* *erythro* > 93 %, *ee* *threo* > 80 %) bei guten bis sehr guten Umsätzen (60–87 %), was dieses Verfahren auch für technische Anwendungen geeignet erscheinen lässt. Schon die Absenkung der Temperatur auf ebenfalls leicht zu realisierende 0°C sorgt für deutlich verbesserte Selektivitäten, allerdings müssen dann erheblich längere Reaktionszeiten in Kauf genommen

werden (1 d bei 20 °C, 5 d bei 0 °C). Die verwendeten Lösungsmittel (CH_2Cl_2) bedürfen auch keiner besonderen Vorbereitung, Schutzgastechniken sind ebenfalls nicht nötig; lediglich ist die Zugabe der Komponenten an eine bestimmte Reihenfolge gebunden. Als Ligandsystem zeigen sich die C_2 -symmetrischen Bisoxazoline BINOL- und TADDOL-modifizierten Lewis-Säuren deutlich überlegen, und die einzusetzenden Kupfersalze sind variierbar: Es können sowohl Kupfertriflate als auch das bezüglich seiner Lewis-Acidität schwächere Kupferbromid eingesetzt werden. Einschränkend lässt sich lediglich konstatieren, dass die Schutzgruppe des Imins bevorzugt ein elektronenreicher Arylrest sein sollte.

Verantwortlich für die hohe Selektivität wird ein Zimmerman-Traxler-Übergangszustand gemacht, in dem beide Reaktionspartner an die Lewis-Säure koordiniert sind. Eine rasche Äquilibrierung der *E*- und *Z*-Form der Nitro-



amate vorausgesetzt, ergibt sich der einheitliche Übergangszustand **23**, der die bevorzugte Bildung des *erythro*-Produktes erklärt (PG = Schutzgruppe).



Schema 7 Henry-Reaktionen zu α -Hydroxy- β -aminocarbonsäuren **27** (Tf = Triflat).

Zum Abschluss sollte noch erwähnt werden, dass dieses Prinzip auch angewendet werden kann, klassische Henry-Reaktionen ausgehend von Ethylpyruvat (**24**) zu den entsprechenden Hydroxyaminocarbonsäuren **27** auszuführen (Schema 7). Das quartäre Stereozentrum wird dabei mit sehr hoher Selektivität gebildet.^[15]

Beiden Ansätzen, sowohl dem durch bifunktionalisierte Lewis-Säuren als auch dem durch Kupfer-Bisoxazolin-Komplexe katalysierten Zugang, möchte ich hier eine große Zukunft voraussagen, da sie noch sehr viel Entwicklungspotenzial haben, gleichzeitig aber auch schon eine große Anwendungsbreite haben erkennen lassen.^[16]

- [2] D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2581.
- [3] C. T. Lowden, J. S. Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 979.
- [4] J. E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2225.
- [5] J. E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 163.
- [6] Asymmetric Dihydroxylations and Aminohydroxylations; C. Bolm, J. P. Hildebrand; K. Muniz in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, **2000**, S. 399, zit. Lit.
- [7] H. Adams, J. C. Anderson, S. Peace, A. M. K. Pennell, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932.
- [8] J. C. Anderson, S. Peace, S. Pih, *Synlett* **2000**, 850.
- [9] K. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3713; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504.
- [10] K. Yamada, G. Moll, M. Shibasaki, *Synlett* **2001**, 980.
- [11] H. Gröger, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5247, zit. Lit.
- [12] N. Tsuritani, K. Yamada, N. Yoshikawa, M. Shibasaki, *Chem. Lett.* **2002**, 276.
- [13] K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843.
- [14] N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3080; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992.
- [15] C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875. Kurzaufsatzt über den Aufbau quartärer Stereozentren: J. Christoffers, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591.
- [16] Diastereoselektive Henry-Reaktionen unter hohen Drücken: Y. Misumi, K. Matsumoto, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1073; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1031.

[1] K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3083; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995, zit. Lit.