

Prolin-katalysierte asymmetrische α -Aminierung von Aldehyden und Ketonen – ein bedeutend einfacher Zugang zu optisch aktiven α -Hydrazinocarbonylverbindungen

Rudolf O. Duthaler*

Stichwörter:

Aminierungen · Azodicarboxylate · Enantioselektivität · Katalyse · Prolin

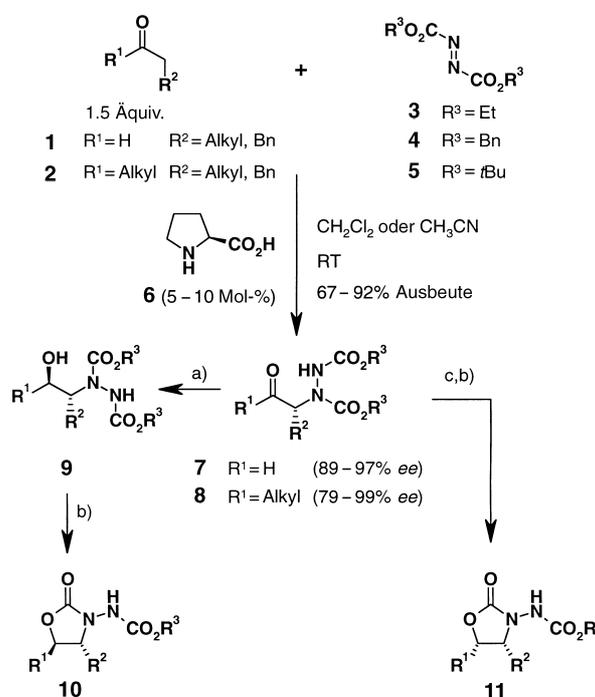
Die Motivation, enantioselektive α -Aminierungen von Carbonylverbindungen zu untersuchen, ist durch lohnende Zielverbindungen wie α -Aminosäuren und α -Aminoalkohole gegeben. Die wichtigsten elektrophilen Aminierungsreagentien – Azodicarboxylate, Trisylazid und Nitroverbindungen – werden meist mit chiralen Auxiliaren eingesetzt.^[1] Zu den moderneren Entwicklungen zählen der katalytische Einsatz von chiralen Basen zur Deprotonierung achiraler *N*-Acyloxazolidinone^[1b] sowie die Lewis-Säure-katalysierte Addition von Silylenolethern an Azodicarboxylate.^[1c,d] Die Osmium(VIII)-katalysierte asymmetrische Aminohydroxylierung von Styrolen eröffnet einen neuartigen Zugang zu den leicht racemisierenden α -Arylglycinen.^[2]

Jørgensen et al.^[3a] haben nahezu gleichzeitig mit List^[3b] über eine bestehend einfache und effiziente Methode zur direkten α -Aminierung von Aldehyden berichtet. Kurz darauf wurde auch die analoge Derivatisierung von Ketonen publiziert.^[4] Eine Lösung von 1.5 Äquivalenten Aldehyd **1** oder Keton **2** und Diethyl-, Dibenzyl- oder Di-*tert*-butylazodicarboxylat (**3**, **4**, **5**) in Dichlormethan oder einem anderen aprotischen Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur mit 5–10 Mol-% L-Prolin (**6**) ge-

rührt, wobei der Verlauf der Umsetzung, die 30 Minuten bis 96 Stunden dauern kann, durch das Verschwinden der gelben Farbe des Azodicarboxylats verfolgt wird. Eine einfache wässrige Aufarbeitung und anschließendes Abdampfen der überschüssigen Carbonylverbindung führt zu dem *R*-konfigurierten α -Hydrazinoaldehyd **7** bzw. -keton **8** in mäßiger bis guter Ausbeute und oft mit bemerkenswerter Enantioselektivität (Schema 1). Während **7** leicht racemisiert, kann **8** ohne großen Verlust an optischer Reinheit an Kieselgel chro-

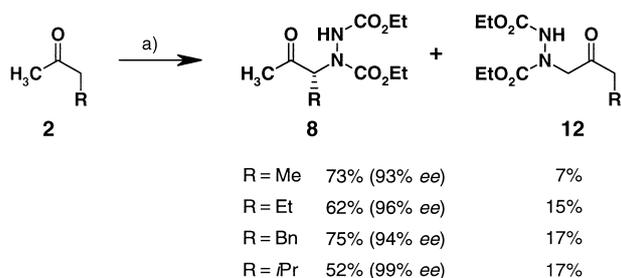
matographisch gereinigt werden. Meist ist es jedoch ratsam, die primären Produkte mit NaBH₄ zum stabilen α -Hydrazinoalkohol **9** zu reduzieren und diesen anschließend in einem Eintopfverfahren mit verdünnter Natronlauge zu *N*-Aminoazolidinon **10** zu cyclisieren. Aus **8** entstehen hierbei *syn*- α -Hydrazinoalkohole oder 4,5-*trans*-Oxazolidinone mit etwa 87-proz. Diastereoselektivität. Das entsprechende *anti*-Epimer oder *cis*-Oxazolidinon **11** kann durch Reduktion mit Silan und Cyclisierung erhalten werden (Schema 1).

Nach der Carbamat-spaltung kann die *N*-Aminofunktion reduktiv mit Zn/Aceton in Eisessig oder mit Raney-Nickel entfernt werden. Andererseits sind α -Aminosäure-Derivate durch Oxidation (z. B. mit KMnO₄), Veresterung und reduktive Hydrazinspaltung von **7** zugänglich.^[3] Bemerkenswerterweise reagieren unsymmetrische Ketone **2** (R¹: CH₃) anders als bei Aldol-Reaktionen mit hoher Regioselektivität am höher substituierten α -C-Atom, d. h., es wird bevorzugt **8** gebildet, und das achirale Regioisomer **12** ist Nebenprodukt (Schema 2).^[4]

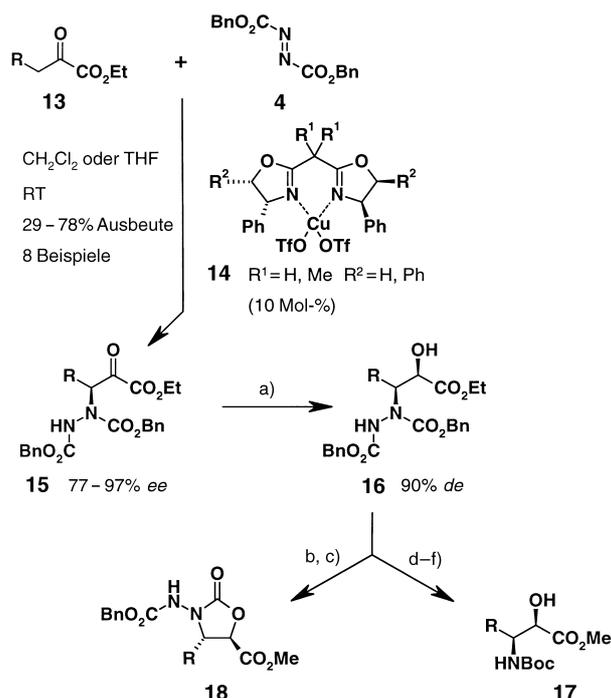


Schema 1. Direkte enantioselektive Aminierung von Aldehyden und Ketonen. a) NaBH₄/MeOH; b) 0.5 N NaOH; c) Et₃SiH/TiCl₄.

[*] Dr. R. O. Duthaler
 Novartis Institutes for Biomedical Research
 Postfach, 4002 Basel (Schweiz)
 Fax: (+41) 61-324-9040
 E-mail: rudolf.duthaler@pharma.novartis.com



Scheme 2. Regioselective Aminierung von Methylketonen. a) Diethylthylazodicarboxylat **3** (0.67 Äquiv.), L-Prolin (**6**, 10 Mol-%), CH₃CN.



Scheme 3. Kupfer-katalysierte enantioselective Aminierung von α -Ketoestern: a) L-Selectride, -78°C ; b) 0.5 N NaOH; c) TMSCHN₂; d) Raney-Ni/H₂, MeOH; e) Boc₂O/DMAP; f) MeONa/MeOH. L-Selectride = Lithiumtri-*sec*-butylborhydrid, TMS = Trimethylsilyl, Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, Tf = Trifluormethansulfonyl.

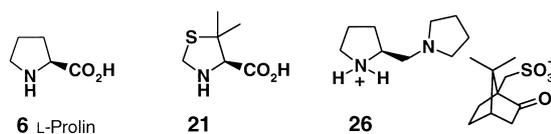
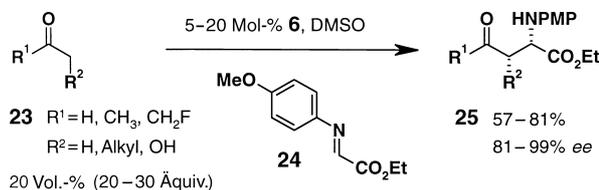
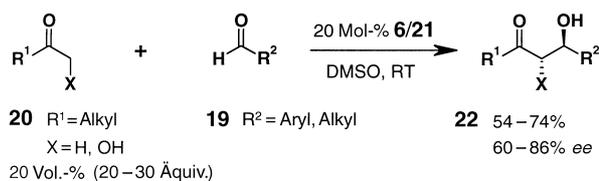
Bevor diese asymmetrische Aminierung mit Prolin als niedermolekularem organischen Katalysator bekannt war, wurden verschiedene α -Ketoester **13** unter Katalyse von Lewis-sauren Kupferkomplexen **14** auch direkt zu den konfigurationslabilen Hydrazinderivaten **15** substituiert.^[5] Die Reduktion von **15** mit L-Selectride liefert die stabilen α -Hydroxy- β -hydrazinocarbonsäurederivate **16**, die zu den α -Hydroxy- β -aminosäurederivaten **17** oder Oxazolidinonen **18** umgewandelt werden können (Schema 3).

Der historische Ursprung dieses eleganten Prolin-vermittelten enantioselectiven Verfahrens ist die intramolekulare Aldol-Kondensation unter Differenzierung von enantiotopen Carbonylgruppen, die von Hajos und Wiechert entdeckt sowie von Agami genauer untersucht und zusammenfassend beschrieben worden war.^[6a] Ein verbessertes Verfahren wurde bei einer breit angelegten Suche nach neuartigen Katalysatoren entwickelt.^[6b] Forscher am The Scripps Research Institute haben **6** auch mit Erfolg für direkte enantioselective Aldol- und Mannich-Reaktionen eingesetzt. Diese Prozesse, über welche auch in speziellen^[7] und allgemeineren^[8] Übersichtsartikeln berichtet wurde, werden hier wegen der mechanistischen Zusammenhänge mit den Prolin-katalysierten Aminierungen auch kurz erwähnt.

Wenn aromatische oder aliphatische Aldehyde, **19**, und ein Überschuss an Aceton oder einem anderen einfachen Keton, **20**, mit 20 Mol-% **6** oder (*R*)-5,5-Dimethylthiazolidin-4-carboxylat (**21**) behan-

delt werden, bilden sich die Aldol-Addukte **22** in annehmbaren Ausbeuten und mit mäßiger bis guter Enantioselectivität (Schema 4).^[9] Es ist zu beachten, dass – mit Ausnahme von α -Hydroxyaceton^[9b] – eine Methylgruppe gegenüber einem höher substituierten Alkylrest R¹ bevorzugt reagiert. Eine breit angelegte Suche nach anderen Katalysatoren als **6** lieferte bislang nur sehr ähnliche Fünfring-Aminosäuren wie **21** und 4-substituierte Proline. Obwohl Aldehyde eine hohe Tendenz zur Selbstkondensation zeigen,^[10] ist die direkte enantioselective Kreuz-Aldol-Reaktion zwischen Aldehyden kürzlich gelungen, indem einfache Acceptor-Aldehyde langsam mit einer Spritzenpumpe zu Donor-Aldehyden in Dimethylformamid bei 4°C mit 10% **6** als Katalysator gegeben wurden.^[10b] Erfolgreich war diese Methode auch für die Addition von Aldehyden an sehr reaktive Ketone wie Ketomalonat oder Trifluorpyruvat.^[11]

6 katalysiert auch die Addition von Ketonen^[12a] und Aldehyden,^[12b] **23**, an Glyoxylimine **24**, wobei α -Amino- γ -oxocarbonsäureester **25** in vernünftigen Ausbeuten und Enantioselectivitäten gebildet werden (Schema 4). Mit Ausnahme von Fluoraceton reagiert bei unsymmetrischen Ketonen bevorzugt der höher substituierte Rest – in Analogie zu den Aminierungen mit Azodicarboxylat (Schema 1)^[4] und im Gegen-



Scheme 4. Prolin-katalysierte Aldol- und Mannich-Reaktionen. PMP = *para*-Methoxyphenyl.

satz zu den Aldolisierungen. Während ein großer Überschuss an Keton eingesetzt wird,^[12a] genügen schon 1.5 bis 2 Äquivalente eines Aldehyds.^[12b] Die Aldehyde **25** werden mit hoher *syn*-Präferenz gebildet und epimerisieren bei der Chromatographie an Kieselgel teilweise zu den *anti*-Diastereomeren. Die Chlorit-Oxidation und anschließende Veresterung liefert an C3 substituierte Aspartate.^[12b] Nahe verwandt sind Mannich-Reaktionen zwischen einfachen Ketonen und Aryl- oder Alkylaldehyden von *para*- oder *ortho*-Anisidin. Hier ist sogar eine Dreikomponenten-Reaktionsführung zwischen Aldehyd, Anisidin und Keton möglich.^[13] Als Katalysatoren können wiederum **6**, **21** oder (*S*)-1-(2-Pyrrolidinomethyl)pyrrolidin (**26**) als Camphersulfonat eingesetzt werden. Interessanterweise induziert **26** die antipodale Konfiguration zu den Umsetzungen mit **6** oder **21** (Schema 4).^[13c] Andere ähnliche Reaktionen sind die Prolin-katalysierte Michael-Addition von Ketonen und Aldehyden an Nitroolefine^[14] oder die Addition von Ketonen an Alkyldenmalonate, welche durch **26** als freie Base katalysiert wird.^[15]

Schema 5 illustriert einen Versuch, diese Prolin-katalysierten α -Derivatisierungen von Ketonen und Aldehyden mechanistisch zu erklären. Man geht davon aus, dass **6** mit Aldehyden und Ketonen Enaminderivate bildet, wobei das Iminium-Betain **27** ein Zwischen-

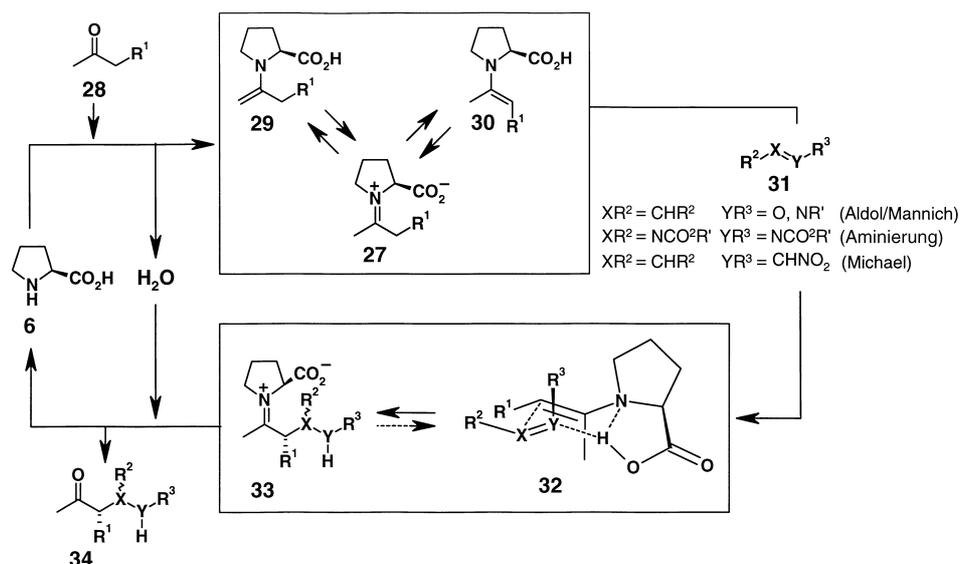
produkt ist, welches seinerseits im Gleichgewicht mit einem bicyclischen Oxazolidinon sein kann, vor allem bei Aldehyden.^[16] Um die umgekehrte Regioselektivität der Aldol-Reaktionen einerseits und der Mannich-Reaktionen sowie der Aminierungen andererseits erklären zu können, muss angenommen werden, dass bei unsymmetrischen Ketonen **28** die regioisomeren Enamine **29** und **30** im Gleichgewicht stehen. Für die folgende Reaktion mit Elektrophilen der allgemeinen Formel **31** wird ein metallfreier Zimmermann-Traxler-ähnlicher Übergangszustand (ÜZ) postuliert. Entscheidend für die hohe Ordnung des ÜZ und für die enantiofaciale Selektivität bezüglich des Enaminreaktanten ist das dreifach gebundene Proton, das vom Prolincarboxylat auf das Elektrophil übertragen wird. Die unterschiedliche faciale Selektivität von Aldehyden und Iminen kann durch verschiedene Konformationen des Rings im ÜZ erklärt werden. So würde die Sesselkonformation mit äquatorialen Substituenten R¹ und R² wie bei **32** der bevorzugten Bildung von *anti*-Diastereomeren bei der Aldol-Addition entsprechen.

Der interessantere Aspekt ist jedoch der immer noch ungenügend untersuchte Katalysezyklus, wobei Prolin als Katalysator im Allgemeinen nicht nur die besten Stereoselektivitäten, sondern auch die besten Umsetzungen liefert. Eigentlich müsste der ganze Zyklus –

zumindest für die Aldolisierungen – als eine Reihe von Gleichgewichtsschritten formuliert werden, da man bei einer breit angelegten Suche nach kleinen organischen Molekülen, welche die Retro-Aldol-Reaktion vermitteln, ebenfalls auf Prolin gestoßen ist.^[9a] Dies erklärt, weshalb für einige, interessanterweise aber nicht für alle Prozesse, ein großer Überschuss an **28** eingesetzt werden muss. Die eher große Menge an **6** (5–20 Mol-%) könnte andeuten, dass die Katalysezyklen dieser Umsetzungen eher ineffizient sind. Das muss aber nicht unbedingt der Fall sein, denn unter den meisten Reaktionsbedingungen geht ein Großteil von **6** nie in Lösung. Wenn beispielsweise 10–20 Mol-% **6** zusammen mit 1.5 Äquivalenten Isovaleraldehyd bei Raumtemperatur gerührt wird, das sind die Reaktionsbedingungen der Aminierung mit Azodicarboxylat,^[3] so bleibt das meiste davon ungelöst, und eine substanzielle Umsetzung zu bicyclischem Oxazolidinon, Iminium-Addukt **27** oder Enamin scheint auszubleiben. Daran ändert sich auch bei der Zugabe von Azodicarboxylat nichts.^[17] Als Reaktionsmedium sind etliche aprotische Lösungsmittel mit mittlerer (Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril) bis hoher Polarität (Dimethylsulfoxid) geeignet, wobei ein paar Prozente Wasser toleriert werden. Wasser spielt auch im postulierten Katalysezyklus bei der Bildung und Spaltung von Enamin-Zwischenstufen eine

Rolle. Die primären Produkte **33** sind wiederum Iminium-Betaine, aber mit höherem α -Substitutionsgrad als bei **27**. Dies könnte erklären, weshalb diese sterisch stärker gehinderten Struktur-Analoga nicht durch Enamin-Tautomerisierung racemisieren und unter Regenerierung des Katalysators **6** rasch zu den Produkten **34** gespalten werden.

Prolin in seiner isoelektrischen, zwitterionischen Form ist demzufolge ein effizienter, rein organischer Katalysator, welcher mit Ketonen und Aldehyden unter milden Bedingungen und reversibel reaktive nucleophile Enamine bildet. Die Reaktion mit unterschiedlichen Elektrophilen gibt dann Addi-



Schema 5. Mechanistische Überlegungen zu den L-Prolin-katalysierten Reaktionen von Ketonen und Aldehyden mit Elektrophilen.

tionsprodukte unter katalytischer Reaktionsführung. Umsätze und Ausbeuten sind meist ansprechend hoch, und die Produkte werden oft mit ausgezeichneter Enantiomerenreinheit isoliert. Die Optimierung und Vergrößerung des Maßstabes individueller Reaktionen scheinen machbar. Das mechanistische Verständnis dieser Katalysezyklen ist jedoch immer noch rudimentär, man kann nicht einmal mit Sicherheit sagen, ob **6** ein homogener oder ein heterogener Katalysator ist. Thermodynamische oder kinetische Daten fehlen, und Rechnungen beschränken sich bislang auf einfache Enaminderivate von Methyl- oder Dimethylamin,^[18] Verbindungen ohne die entscheidenden Merkmale von Prolin wie den Fünfring oder die Carboxylfunktion – Letztere ist für den Protonentransfer sowie die enantiofaciale Diskriminierung verantwortlich.

-
- [1] a) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539–1650; b) D. A. Evans, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452–6453; c) D. A. Evans, D. S. Johnson, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 595–598; d) Y. Yamashita, H. Ishitani, S. Kobayashi, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 666–672.
- [2] K. L. Reddy, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207–1217.

- [3] a) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1868–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790–1793; b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656–5657.
- [4] N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254–6255.
- [5] K. Juhl, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420–2421.
- [6] a) C. Agami, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 499–507; b) T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951–6954.
- [7] a) H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 545–548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 529–532; B. List, *Synlett* **2001**, 1675–1686; c) B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595–1601.
- [8] a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; b) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495.
- [9] a) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267; b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387; c) B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573–575.
- [10] a) A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 301–303; b) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799.
- [11] A. Bøgevig, N. Kumaragurubaran, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2002**, 620–621.
- [12] a) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842–1843; b) A. Córdova, Sh.-i. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866–1867.
- [13] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833; c) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199–201.
- [14] a) B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2425; b) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740; c) D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 26–28.
- [15] J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441–4444.
- [16] F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, M. Sisti, G. Bombieri, F. Benetollo, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 837–841.
- [17] R. O. Duthaler, K. Martin, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [18] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273–11283.
-