

Synthesemethoden

Fortschritte bei katalytischen enantioselektiven α -Aminierungen und α -Oxygenierungen von Carbonylverbindungen**

Jacob M. Janey*

Stichwörter:

Aminierungen · Asymmetrische Katalyse · Lewis-Säuren · Organokatalyse · Synthesemethoden

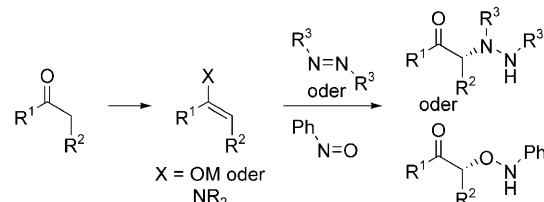
Die direkte Einführung eines Stickstoff- oder Sauerstoffatoms in Nachbarschaft zu einer Carbonylfunktion auf katalytische und enantioselektive Weise – sowohl durch chirale Lewis-Säure- als auch Lewis-Base-Katalyse – wurde unlängst beschrieben. Die enantiomerenangereicherten Produkte dieser Reaktionen, unter anderem α -Aminosäuren, bilden Grundbausteine für die Synthese komplexer Naturstoffe und anderer wichtiger bioaktiver Moleküle. Dieser Kurzaufsatz fasst das ständig wachsende Gebiet zusammen und weist auf einige offene Fragen hin.

1. Einführung

Die Literatur zu α -Aminierung^[1] und α -Oxygenierung^[2] von Ketonen, Aldehyden und Estern enthält viele Beispiele für nicht-stereoselektive und auxiliargesteuerte Verfahren. Zu den bekannteren Methoden zur enantioselektiven α -Oxygenierung zählen die Verwendung von Davis-Oxaziridin,^[3] die Sharpless-Dihydroxylierung von Enolethern,^[4] die Epoxidierung von Enolethern mit Mangan-Salen-Komplexen^[5] und die Shi-Epoxidierung von Enolethern.^[6] Erst in jüngster Zeit sind die direkten katalytischen asymmetrischen Varianten beschrieben worden,^[7] auf die sich dieser Kurzaufsatz konzentriert. Über diese Methoden hinaus findet die katalytische asymmetrische α -Halogenierung von Carbonylverbindungen als möglicher alternativer Zugang zu enantiomerenangereicherten α -Amino- und α -Hydroxy-Carbonylverbindungen zunehmend Beachtung.^[8]

Die Grundreaktion besteht vielfach darin, dass ein Enolat (oder Enamin) mit dem Stickstoff- oder Sauerstoffatom eines Elektrophils reagiert (Schema 1). Das Enolat kann entweder

vorher gebildet (zum Beispiel als Silylenolether) oder in situ durch „sanfte“ Enolisierung mit einer Lewis-sauren Metallverbindung und einer Base erzeugt werden. Gute Nucleophile sind auch die Enamine, die durch reversible Kondensation eines Aldehyds oder Ketons mit einem sekundären Amin entstehen. Je nach den Reaktionsbedingungen wird als Heteroatom-Elektrrophil entweder ein Azodicarboxylat (bei Aminierungen) oder Nitrosobenzol (bei Oxygenierungen oder Aminierungen) verwendet.



Schema 1. Allgemeines Reaktivitätsmuster.

Die Reaktionen können durch chirale Lewis-Säuren oder chirale Lewis-Basen katalysiert werden. Für die Lewis-Säure-Katalyse gibt es zwei Möglichkeiten der Aktivierung und stereochemischen Induktion (Abbildung 1): Die chirale

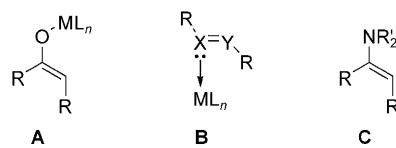


Abbildung 1. Formen der Katalysatoraktivierung.

[*] Dr. J. M. Janey

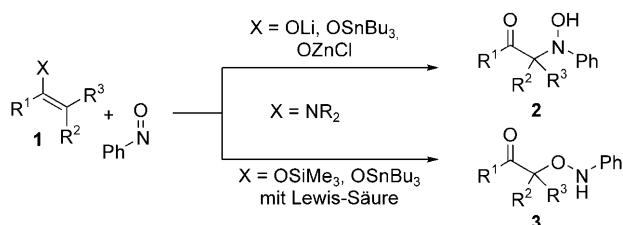
Department of Process Research
Merck Research Laboratories
Merck & Co., Inc.
P.O. Box 2000
Rahway, NJ 07065 (USA)
Fax: (+1) 732-594-5170
E-mail: jacob_janey@merck.com

[**] Der Autor dankt Prof. Hisashi Yamamoto (University of Chicago) für hilfreiche Diskussionen.

Lewis-Säure, ein Metallkomplex, kann ein chirales Metallenolat (**A**) entweder durch „sanfte“ Enolisierung der Carbonylfunktion oder durch Transmetallierung eines vorher gebildeten Enolats erzeugen. Die chirale Lewis-Säure kann auch das Elektrophil aktivieren, indem sie an ein freies Elektronenpaar des Sauerstoff- oder Stickstoffatoms koordiniert (**B**). Es ist ebenfalls möglich, dass der Lewis-saure Komplex beide Rollen übernimmt und zuerst ein Metallenolat bildet, das dann an das Elektrophil binden und es aktivieren kann. Chirale Lewis-Basen katalysieren die Reaktionen durch die reversible Bildung eines chiralen Enamins (**C**). Die Asymmetrie wird durch die Reaktion zwischen diesem Enamin und dem Elektrophil übertragen, und die nachfolgende Hydrolyse des Iminprodukts ermöglicht die Wiederverwendung des Katalysators.

2. Durch chirale Lewis-Säuren katalysierte α -Oxygenierungen

In jüngster Zeit ist Nitrosobenzol als vielseitiges Elektrophil für katalytische enantioselektive nucleophile Additionen in einer zunehmenden Zahl von Untersuchungen verwendet worden. Bezüglich seiner Reaktivität ist Nitrosobenzol am besten als Stickstoffanalogon eines Aldehyds zu beschreiben; viele Reaktivitätsmuster sind gleich, es sind aber auch einige außergewöhnliche Abweichungen erkennbar. Besonders auffällig ist, dass Nitrosobenzol am Sauerstoff- oder Stickstoffatom nucleophil angegriffen werden kann: Wie in Schema 2



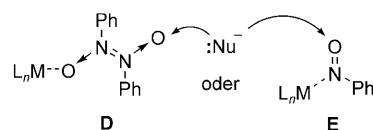
Schema 2. Divergente Regioselektivität von Nitrosobenzol.

dargestellt, kann abhängig von der Art des Enolats und der Gegenwart oder Abwesenheit eines Katalysators entweder das α -oxygenierte oder das α -aminierte Produkt entstehen.^[9]



Jacob Janey wurde 1976 in Minnesota geboren. Er erlangte 1998 den B.Sc. in Chemie an der University of Chicago, wo er in der Gruppe von Viresh H. Rawal arbeitete. 2003 promovierte er in Organischer Chemie an der Harvard University unter Anleitung von David A. Evans über die Entwicklung chiraler Lewis-Säuren für Keten-Cycloadditionen und Suga-Ibata-Oxazol-Aldolreaktionen. Zurzeit ist er Senior Research Chemist in der Abteilung für Verfahrensforschung bei Merck & Co., Inc.

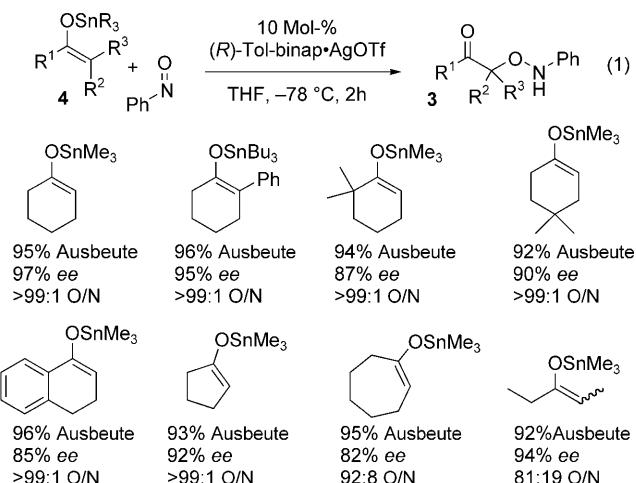
Yamamoto und Mitarbeiter haben diese Nitrosoaldolreaktion umfassend erforscht und festgestellt, dass Zinn(iv)-, Lithium- oder Zink(II)-Metallenolate ohne Lewis-Säure-Katalysator überwiegend die aminierten Produkte **2** ergeben.^[9b] Auch von Morpholin abgeleitete Enamine können zu **2** führen.^[10] Dagegen entstehen aus Silylenolethern und Zinn(iv)-enolaten in Gegenwart einer Lewis-Säure hauptsächlich die α -oxygenierten Produkte **3**. Diese abweichende Reaktivität wird durch die leichte Bildung eines Nitrosobenzol-Dimers in Gegenwart einer Lewis-Säure erklärt (Schema 3).



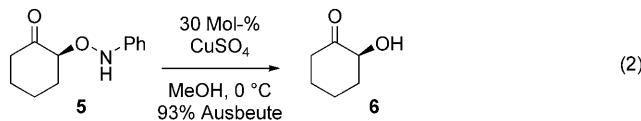
Schema 3. Mögliche Formen eines nucleophilen Angriffs: Komplexe von dimerem (**D**) und monomerem Nitrosobenzol (**E**).

Die Koordination an ein Metallzentrum über eines der Sauerstoffatome (**D**) begünstigt dann einen nucleophilen Angriff am anderen. Yamamoto et al. zogen auch die Koordination des Monomers über das Stickstoffatom in Betracht (**E**), aber ergänzende Beweise sprechen gegen diesen Aktivierungsmodus. So haben sie das Dimer nach Zugabe von Lewis-Säure durch In-situ-IR-Spektroskopie nachgewiesen, und auch in den ESI-Massenspektren entspricht ein Signal dem an die Lewis-Säure koordinierten Dimer. Damit kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass der Monomer-Komplex **E** als kinetisch aktive Spezies an der Reaktion beteiligt ist. Ebenso wie in Gegenwart von Lewis-Säuren bei den Umsetzungen von Enolethern eine divergente Reaktivität beobachtet wird, kann auch die Verwendung von Enaminen zu einem solchen Verhalten führen. So liefern von Morpholin abgeleitete Enamine überwiegend **2**, während Enamine aus Pyrrolidin hauptsächlich **3** ergeben.^[11] Auch wenn keine Erklärung für diese Selektivität formuliert wurde, ist bekannt, dass Enamine von Pyrrolidin um Größenordnungen nucleophiler sind als jene von Morpholin.^[12]

Die erste Lewis-Säure-katalysierte enantioselektive Addition an Nitrosobenzol wurde von Yamamoto und Mitarbeitern beschrieben [Gl. (1)].^[13] Lewis-saure Silber(I)-Binap-Komplexe katalysieren die Reaktion zwischen Zinn(iv)-enolaten **4** und Nitrosobenzol zu den α -oxygenierten Carbonylverbindungen **3** mit ausgezeichneten Regio- und Enantioselektivitäten für verschiedene cyclische Ketone (Schema 4). Die N-O-Bindung von **5** kann durch Hydrierung unter verschiedenen Bedingungen leicht gespalten werden; Yamamoto et al. erhielten den Alkohol **6** rasch und ohne Racemisierung durch Reaktion mit katalytischen Mengen Kupfer(II)-sulfat in Methanol [Gl. (2)].

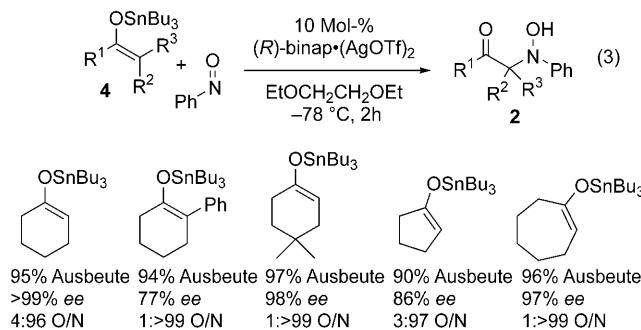


Schema 4. Ag^{I} -binap-katalysierte α -Oxygenierung von Zinn(IV)-enolaten.



3. Durch chirale Lewis-Säuren katalysierte α -Aminierungen

Die O-Selektivität kann vollständig umgekehrt werden: Yamamoto und Mitarbeiter^[14] beschrieben kürzlich Bedingungen für eine katalytische enantioselektive Reaktion der Zinn(IV)-enolate **4** mit Nitrosobenzol, bei der fast ausschließlich die α -Amino-Produkte **2** entstehen [Gl. (3)]. Wie in



Schema 5. Ag^{I} -binap-katalysierte α -Aminierung von Zinn(IV)-enolaten.

Schema 5 gezeigt, reagiert eine Reihe cyclischer Zinn(IV)-enolate mit gleichmäßig hoher N-Selektivität und hohen *ee*-Werten zu **2**, wenn die Reaktion in Gegenwart von 10 Mol-% eines vorher gebildeten Katalysators aus Silber(I)-triflat und (*R*)-binap (2:1) ausgeführt wird. Dieser Katalysator zeigte auch deutliche Lösungsmittelleffekte: In THF entsteht vorwiegend das oxygenierte Produkt, obgleich mit geringer Enantioselektivität. Für Aminierungen erwies sich Ethylen-glycoldiethylether als optimales Lösungsmittel; andere Di-

ether wirkten ebenso N-selektiv, die Enantioselektivitäten waren aber bestenfalls mäßig.

Auch die Röntgenstrukturanalysen der 1:2-, 1:1- und 2:1-Komplexe aus Silber(I) und binap lieferten keine Erklärung, warum der 1:1-Komplex aus Silber(I) und binap O-selektiv ist, während der 2:1-Komplex N-selektiv das Produkt **2** ergibt.^[14] In der 2:1-Struktur sind die Binap-Phosphandonoren an unterschiedliche Ag^{I} -Zentren koordiniert; ein Metallzentrum trägt zusätzlich zwei Triflat-Ionen als Liganden, das andere zwei Wassermoleküle (Abbildung 2). Der 1:1-Komplex be-

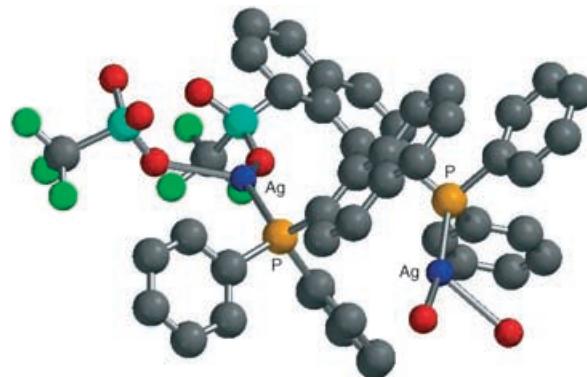


Abbildung 2. Struktur von $[\{\text{Ag}(\text{OTf})_2\}\{\mu\text{-}(\text{R})\text{-binap}\}\{\text{Ag}(\text{H}_2\text{O})_2\}]$ im Festkörper. O rot, S türkis, F grün.

steht aus einem tetragonal koordinierten Ag^{I} -Zentrum, das durch beide Binap-Phosphangruppen chelatisierend gebunden ist und zusätzlich das Gegenion koordiniert (Abbildung 3). Anhand dieser Strukturen ist nicht sofort ersichtlich, welche Faktoren die O- und N-Selektivität bestimmen; das Lösungsmittel scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen.

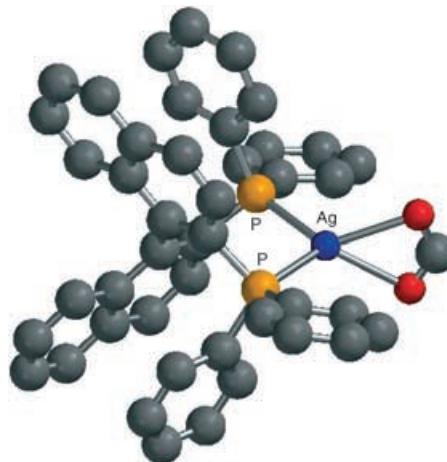


Abbildung 3. Struktur von $[\text{Ag}(\text{OCOCF}_3)\{(R)\text{-binap}\}]$ im Festkörper. Die CF_3 -Gruppe konnte nicht lokalisiert werden.^[14]

Auch Azodicarboxylate lassen sich als Elektrophile für die Lewis-Säure-katalysierte Aminierung verwenden. In dieser Hinsicht richtungsweisend war ein Beitrag von Evans und Nelson.^[15] Der Lewis-saure chirale Magnesiumkomplex **8**

enolisiert in Gegenwart einer Base die arylsubstituierten Carboximide **7**, die dann durch Di-*tert*-butylazodicarboxylat aminiert werden [Gl. (4)]. Wie in Tabelle 1 gezeigt, liefert der Katalysator die α -Aminosäurederivate **9** mit sehr guten

Tabelle 1: Magnesium-Bis(sulfonamid)-katalysierte α -Aminierung von Carboximidien.^[a]

Nr.	Ar	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Ph	92	86
2	4-F-C ₆ H ₄	97	90
3	4-MeO-C ₆ H ₄	93	86
4		85	82
5		84	80
6		87	82

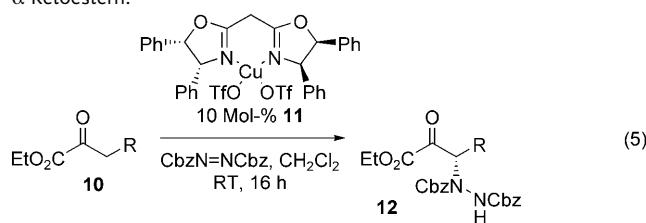
[a] Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl; Ts = Toluolsulfonyl.

Enantioselektivitäten und Ausbeuten (die Enantiomerenreinheit kann durch eine Umkristallisation gesteigert werden). Es wird angenommen, dass das Azodicarboxylat als Base für die sanfte Bildung des Magnesiumenolats aus **7** fungiert. Eine kinetische Untersuchung deutet darauf hin, dass das zugesetzte *N*-Methyl-*p*-toluolsulfonamid als schwache Säure das Magnesium(II)-Hydrazid-Konjugat protoniert und den Katalysator freisetzt. Die Richtung der asymmetrischen Induktion wurde durch ein chelatgebundenes tetraedrisches Magnesiumenolat erklärt, in dem das C₂-symmetrische chirale Rückgrat des Bis(sulfonamid)-Liganden die Arylsubstituenten so anordnet, dass eine Seite des gebundenen Enolats abgeschirmt wird.

Chirale C₂-symmetrische Kupfer(II)-Bis(oxazolin)-Lewis-Säuren können ebenfalls eine „sanfte“ Enolisierung und Aminierung bewirken [Gl. (5)].^[16] In Gegenwart des Katalysators **11** reagieren verschiedene α -Ketoester **10** recht gut mit Dibenzylazodicarboxylat (Tabelle 2). Die Produkte **12** racemisierten leicht, sodass das Reaktionsgemisch direkt mit L-Selectrid behandelt wurde. Die Reaktion verläuft sehr wahrscheinlich über einen Komplex, in dem das α -Ketoester-Enolat chelatisierend an das verzerrt quadratisch-planare Kupfer(II)-Zentrum bindet. Mit einem elektrophilen Angriff des Azodicarboxylats von der weniger gehinderten Seite des Kupfer(II)-Enolats kann die Richtung der asymmetrischen Induktion begründet werden.

Diese Aminierung wurde auch auf β -Ketoester-Substrate (**13**) ausgedehnt [Gl. (6)].^[17] Wiederum erwies sich ein C₂-symmetrischer Kupfer(II)-Bis(oxazolin)-Komplex **14** als optimaler Katalysator mit sehr niedrigen Einsatzmengen

Tabelle 2: Kupfer(II)-Bis(oxazolin)-katalysierte α -Aminierung von α -Ketoestern.^[a]

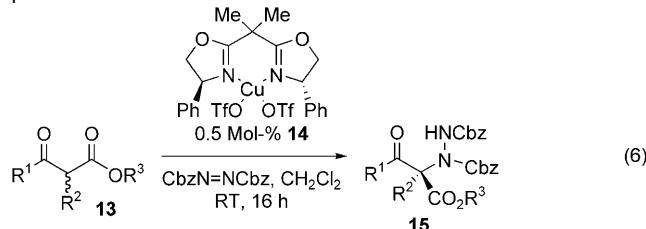


Nr.	R	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Bn	55	77
2	Me	45	90
3	Pentyl	63	93
4	Allyl	62	93
5	But-3-enyl	52	92
6	<i>i</i> Bu	53	96
7	<i>i</i> Pr	78	95
8	(<i>c</i> -Hexyl)methyl	54	96

[a] Bn = Benzyl; Cbz = Benzyloxycarbonyl; Tf = Trifluormethansulfonyl.

(0.5 Mol-%). Bei einer Vielzahl cyclischer und acyclischer Ketoester zeigt dieser Katalysator außergewöhnlich hohe Selektivitäten (Tabelle 3). Der Mechanismus und die Stereoinduktion lassen sich entsprechend der früher beschriebenen Reaktion erklären: Die hohe Enantioselektivität beruht auf der Fähigkeit des Substrats, Chelate zu bilden.

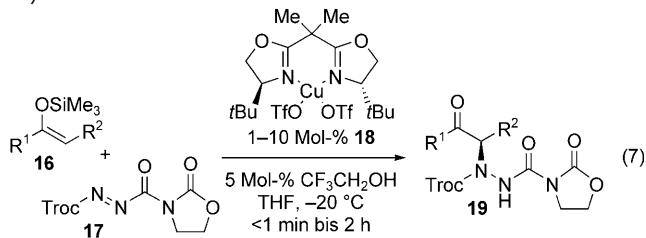
Tabelle 3: Kupfer(II)-Bis(oxazolin)-katalysierte α -Aminierung von β -Ketoestern.



Nr.	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Me	Me	Et	91	96
2	Et	Me	Et	98	98
3	Ph	Me	Et	81	87
4	<i>i</i> Pr	Me	<i>i</i> Bu	89	98
5	Bn	Me	<i>i</i> Bu	79	98
6	Me	Allyl	<i>i</i> Bu	80	98
7	Me	Me	<i>i</i> Bu	86	98
8	(CH ₂) ₃	Et	—	96	99
9	(CH ₂) ₄	Et	—	96	99
10	(CH ₂) ₅	Et	—	70	99

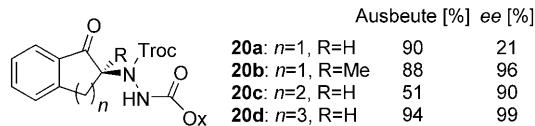
Auch Evans und Mitarbeiter haben die Lewis-Säure-Aktivierung eines Azodicarboxylat-Elektrophils beschrieben.^[18] Sie synthetisierten das Azodicarboxylat-Derivat **17**, das mit dem Kupfer(II)-Komplex **18** ein Chelat bilden kann [Gl. (7)]. Dieses reagiert mit verschiedenen Silylenolethern **16** glatt und mit gleichmäßig hohen Selektivitäten und Ausbeuten zu den aminierten Produkten **19** (Tabelle 4). Die cyclischen Silylenolether **20** sind ebenfalls gute Nucleophile

Tabelle 4: Kupfer(II)-Bis(oxazolin)-katalysierte α -Aminierung von Silylenolethern.



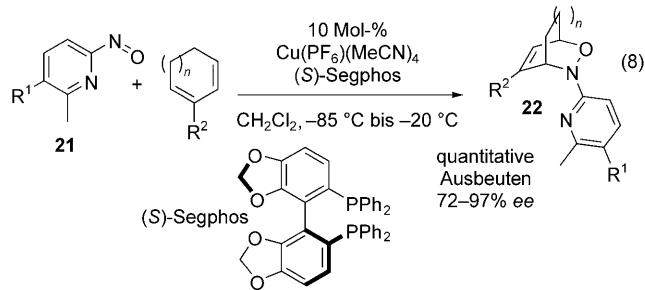
Nr.	R ¹	R ²	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Ph	Me	95	99
2	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	96	99
3	6-MeO-Nap	Me	96	99
4	Ph	Et	93	98
5	Ph	Allyl	92	97
6	Ph	iBu	92	98
7	Ph	iPr	86	99
8	4-MeO-C ₆ H ₄	tBu	84	98
9	4-MeO-C ₆ H ₄	Bn	88	91
10	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	95	91
11	Pyrrolyl	Me	93	98
12	Pyrrolyl	Allyl	73	98
13	Pyrrolyl	iPr	65	99

für diese Umwandlung (Schema 6). Als Schlüssel zu effizienten Katalysator-Umsatzzahlen in dieser Reaktion erwies sich die Zugabe von $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$. Dieser Alkohol zersetzt ein



Schema 6: α -Aminierungen cyclischer Silylenolether. Ox = 2-Oxazolidinon; Troc = 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl.

Hetero-Diels-Alder-Intermediat, das eine starke Bindung mit dem Kupfer(II)-Katalysator eingeht. Die beobachtete Stereo-selektivität kann analog zu anderen Kupfer(II)-Bis(oxazolin)-katalysierten Reaktionen begründet werden.^[19]



Yamamoto et al. haben Arylnitrosoverbindungen darüber hinaus als Hetero-Dienophile in Diels-Alder-Reaktionen mit verschiedenen cyclischen Dienen untersucht [Gl. (8)].^[20] Unter Verwendung eines chiralen Lewis-Säure-Katalysators aus

Kupfer(I)-hexafluorophosphat und dem axial-chiralen Di-phosphan (*S*)-Segphos erhielten sie die Cycloaddukte **22** in quantitativen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Selektivitäten. Der Erfolg dieser Reaktion beruht auf der Verwendung der 2-Nitrosopyridine **21**, da diese ein fünfgliedriges Chelat mit dem chiralen Kupfer(I)-Katalysator bilden können. Dies führt zu einem hoch organisierten Übergangszustand und damit zu außergewöhnlich hohen Stereoselektivitäten. Das beschriebene Modell zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs dieser Diels-Alder-Reaktion mit (*S*)-binap als Ligand geht von einem Komplex mit tetraedrisch koordiniertem Kupfer(I)-Zentrum aus, in dem gemäß Noyoris Schema der erste und dritte Quadrant besetzt sind (Abbildung 4).^[21] Das Cycloaddukt **22** kann in fünf Stufen mit 48% Gesamt-ausbeute in einen vollständig geschützten 1,4-Aminoalkohol überführt werden.

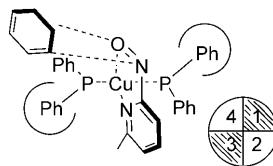
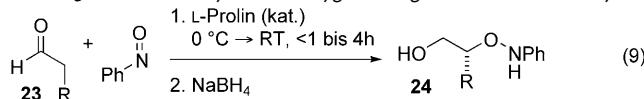


Abbildung 4: Übergangszustandsmodell für die Cu^I-(*S*)-binap-katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion.

4. Durch chirale Lewis-Basen katalysierte α -Oxygenierungen

Viele der erwähnten Aminierungen und Oxygenierungen beruhen auf vorher gebildeten, stabilen Metallenolaten als Reaktionspartnern. Wie in der Einführung erwähnt, reagieren Enamine aber ebenfalls glatt mit Nitrosobenzol. Die reversible Bildung von Enaminen hat bei Aldolreaktionen mit chiralen Lewis-Base-Katalysatoren zunehmend Beachtung gefunden, sodass kürzlich auch die Verwendung von Prolin als Katalysator für die Addition einfacher Aldehyde und Ketone an Nitrosobenzol in einer Reihe von Berichten detailliert beschrieben worden ist. Der Hauptvorteil dieser Vorgehensweise liegt darin, dass der zusätzliche Schritt für die Bildung des Metallenolats vermieden wird; dazu kommen die milden Reaktionsbedingungen der Prolin-Katalyse (Raumtemperatur, Reaktion an der Luft in wasserhaltigen Lösungsmitteln). Die ersten Berichte über diese Methode aus den Gruppen von Zhong, MacMillan und Hayashi erschienen innerhalb von drei Monaten und unterscheiden sich nur in der Wahl des Lösungsmittels und der untersuchten Substrate.^[22] Wie in Gleichung (9) veranschaulicht, reagieren enolisierbare Aldehyde **23** mit unterschiedlich verzweigten und funktionalierten Resten in Gegenwart katalytischer Mengen L-Prolin recht gut mit Nitrosobenzol. Da die zunächst erhaltenen α -Alkoxyaldehyd-Derivate zur Oligomerisierung neigen, ist die nachfolgende Reduktion mit NaBH_4 zu den Diol-Derivaten **24** erforderlich. Viele Aldehyde, auch sperrige (Tabelle 5, Nr. 3) oder solche mit funktionellen Gruppen (Nr. 7, 8, 11 und 12), ergeben die Diol-Derivate mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten und in mäßigen bis hohen Ausbeuten. MacMillan und Mitarbeiter ermittelten Chloroform als das beste

Tabelle 5: L-Prolin-katalysierte α -Oxygenierung enolisierbarer Aldehyde.



Nr.	R	Solvans	L-Prolin [Mol-%]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Me	CHCl_3	5	88	97
2	<i>n</i> Bu	CHCl_3	5	79	98
3	<i>i</i> Pr	CHCl_3	5	85	99
4	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CHCl_3	5	80	99
5	Bn	CHCl_3	5	95	97
6	Ph	CHCl_3	5	60	99
7	$(\text{CH}_2)_2\text{OTIPS}^{[a]}$	CHCl_3	5	76	98
8	(<i>N</i> -Methylindol-3-yl)methyl	CHCl_3	5	83	98
9	<i>n</i> Pr	DMSO	20	71	99
10	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$	DMSO	20	73	99
11	BnOCH_2	DMSO	20	54	99
12	$\text{BocNH}(\text{CH}_2)_4$	DMSO	20	61	94
13	Et	CH_3CN	30	87	99

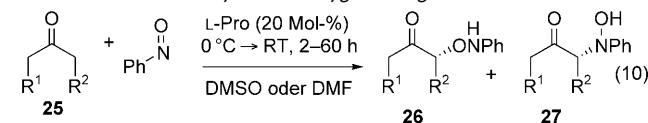
[a] TIPS = Triisopropylsilyl.

Lösungsmittel in Bezug auf die Katalysatoreffizienz. Sie wiesen nach, dass die Menge an L-Prolin bei nur geringfügig schlechteren Ergebnissen bis auf 1 Mol-% gesenkt werden kann. Kürzlich wurde auch photochemisch erzeugter Singulett-Sauerstoff als Elektrophil bei dieser Umwandlung verwendet, wobei allerdings nur mäßige Enantioselektivitäten erzielt wurden.^[23]

Ketone haben sich als schwierigere Substrate für diese Reaktion erwiesen.^[24] Sie bilden einerseits weniger leicht mit Prolin reversibel Enamine, andererseits können zwei Kohlenstoffatome für die Enolisierung infrage kommen, was zu Problemen bei der Chemoselektivität der Oxygenierung führen kann. Um diese Komplikation zu umgehen, wird häufig ein großer Überschuss (2–10 Äquivalente) an Keton 25 eingesetzt, und das Nitrosobenzol wird langsam zugegeben [Gl. (10)]. Diese Vorgehensweise verhindert die Bildung C_2 -symmetrischer Diadditionsprodukte und ergibt glatt 26; allerdings entstehen bei acyclischen Ketonen (Tabelle 6, Nr. 1–4) durch N-Addition kleinere Mengen des Regioisomers 27. Bemerkenswert ist auch, dass nichtsymmetrische Ketone (z.B. Nr. 1, 3 und 4) am höher substituierten Kohlenstoffatom mit Nitrosobenzol reagieren. Cyclische Ketone (Nr. 5–9) sind ausgezeichnete Substrate und liefern 26 mit vollständiger Regio- und Stereoselektivität und ohne Einfluss von Substituenten in 4-Position. Yamamoto und Mitarbeiter haben zudem den effizienteren Prolin-Tetrazol-Katalysator 28 entwickelt, der die Oxygenierung von Aldehyden und Ketonen mit hohen Ausbeuten (65–97 %) und Enantioselektivitäten vermittelt [Gl. (11)].^[11] Mit dem Katalysator 28 wurden kürzere Reaktionszeiten bei kleineren Katalysatormengen und schnellerer Zugabe von Nitrosobenzol erzielt.

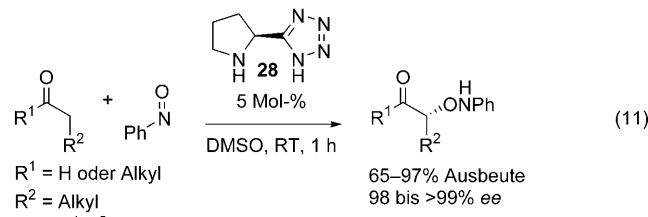
Die Prolin-katalysierte Reaktion ist auch zur Desymmetrisierung der *meso*-Ketone 29a und 29b eingesetzt worden [Gl. (12)].^[24b] Der Katalysator steuert die Reaktion in sehr hohem Ausmaß, da sowohl die *cis*- (30a,b) als auch die *trans*-Ketone (31a,b) hoch enantioselektiv gebildet werden.

Tabelle 6: L-Prolin-katalysierte α -Oxygenierung von Ketonen.

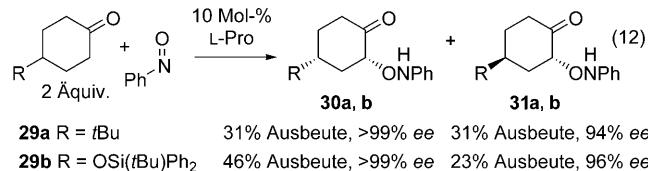


2–10 Äquiv.

Nr.	Produkt 26	26/27	Ausbeute [%]	ee [%]
1		81:19	93	>99
2		98:2	66	99
3		88:22	87	>99
4		90:10	64	>99
5		>99:1	91	>99
6		>99:1	96	>99
7		>99:1	84	>99
8		>99:1	53	96
9		>99:1	44	99

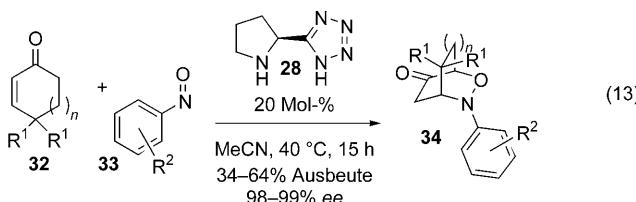


$\text{R}^1 = \text{H}$ oder Alkyl
 $\text{R}^2 = \text{Alkyl}$
oder $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Cyclus}$



29a $\text{R} = \text{iBu}$ 31% Ausbeute, >99% ee 31% Ausbeute, 94% ee
29b $\text{R} = \text{OSi}(\text{iBu})\text{Ph}_2$ 46% Ausbeute, >99% ee 23% Ausbeute, 96% ee

Eine interessante Erweiterung ist die durch chirale Lewis-Basen katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion von cyclischen Enonen mit Nitrosobenzol.^[25] In Gegenwart des Prolin-Tetrazol-Katalysators 28 liefern die 2-Cyclohexen-1-one 32 mit den Nitrosobenzolen 33 die Cycloaddukte 34 mit mäßigen Ausbeuten und sehr hohen Enantiomerenüberschüssen [Gl. (13)]. Substituenten in 4-Position der Enone 32 und der Nitrosobenzole 33 scheinen diese Reaktion nicht zu beeinflussen, die zwar formal eine Diels-Alder-Reaktion ist, aber



vermutlich einem mehrstufigen Mechanismus folgt. Nach einer typischen Nitrosoaldolareaktion ergibt die konjugierte Addition des Stickstoffatoms an die Enon-Doppelbindung das Cycloaddukt **34**. Die Regioselektivität dieser Reaktion konnte nicht durch Silber(I)-Lewis-Säuren umgekehrt werden, da das Sauerstoffatom nicht zur konjugierten Addition an das Enon neigt.

Der vorgeschlagene Mechanismus dieser Prolin-katalysierten Nitrosoaldolareaktion ähnelt dem der entsprechenden Aldolareaktion (Abbildung 5).^[26] Es wird angenommen, dass

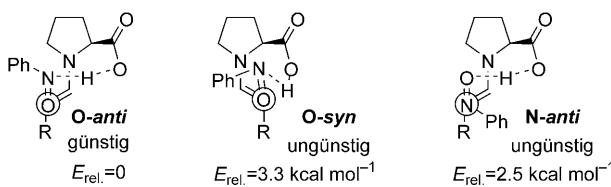


Abbildung 5: Mögliche Übergangszustände der Reaktion eines Prolin-Enamins mit Nitrosobenzol.

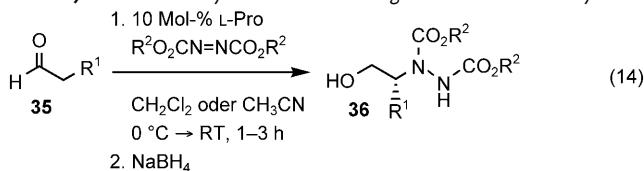
das Prolin-Enamin mit Nitrosobenzol einen hoch organisierten, sesselartigen sechsgliedrigen Übergangszustand bildet. Eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Nitrosobenzol-Stickstoffatom und der Carboxyfunktion von Prolin erklärt die beobachtete Seitenselektivität. Rechnungen von Houk und Mitarbeitern zufolge ist der O-syn-Übergangszustand, der zum beobachteten Hauptenantomer führt, um $3.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ gegenüber dem O-anti-Übergangszustand begünstigt. Ein konkurrierender Weg führt über den um nur $2.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ energiereicheren N-anti-Übergangszustand zum unerwünschten α -aminierten Produkt. Während die beobachteten Selektivitäten dieses Modells bei der Erklärung der Stereoinduktion unterstützen, deuten kinetische Daten auf einen komplexeren Katalysezyklus hin.^[27] Eine kalorimetrische Analyse der Reaktionskinetik zeigt deutlich einen selektivitätserhöhenden autoinduktiven Prozess, bei dem Geschwindigkeit und Enantioselektivität der Reaktion mit jedem Zyklus der katalytischen Spezies zunehmen. Demnach sollte in Lösung ein Produkt-Prolin-Addukt entstehen (entweder ein Enamin oder eine über Wasserstoffbrücken verbundene Spezies), das ein besserer Katalysator ist als das ursprünglich eingesetzte, wenig lösliche Prolin.

5. Durch chirale Lewis-Basen katalysierte α -Aminierungen

Abgesehen von einem einzigen Beispiel mit einem stöchiometrisch eingesetzten Morpholin-Enamin, das das

Addukt ergibt, sind keine „organokatalytischen“ Reaktionen von Nitrosobenzol beschrieben worden, bei denen das Hauptprodukt aus dem Angriff am Stickstoffatom resultiert.^[10] Hingegen haben sowohl Jørgensen et al. als auch List festgestellt, dass Prolin die Aminierung von Aldehyden und Ketonen mit Azodicarboxylaten katalysiert (Tabelle 7).^[28]

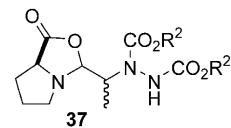
Tabelle 7: L-Prolin-katalysierte α -Aminierung enolisierbarer Aldehyde.



Nr.	R ¹	R ²	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Me	Et	67	93
2	Et	Et	77	95
3	iPr	Et	83	93
4	tBu	Et	57	91
5	Allyl	Et	92	93
6	Bn	Et	68	89
7	iPr	Bn	99	96
8	nPr	Bn	93	95
9	nBu	Bn	94	97
10	Me	Bn	97	95
11	Bn	Bn	95	95

Diese Reaktionen verlaufen mit mäßigen bis ausgezeichneten Ausbeuten, sind hoch enantioselektiv und scheinen auf eine Vielzahl von Aldehyden und Azodicarboxylaten anwendbar zu sein. Auch α,α -disubstituierte Aldehyde wurden als geeignete Substrate genannt, obwohl die Selektivitäten bestenfalls mäßig waren.^[29]

Der Mechanismus dieser Umwandlung zeigt eine sehr interessante Kinetik.^[30] Eine kalorimetrische Untersuchung enthüllte sowohl einen nichtlinearen Effekt als auch einen Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit im Verlauf der Reaktion, was charakteristisch für einen autokatalytischen Prozess ist, bei der die Enantioselektivität mit jedem Katalysezyklus zunimmt. Die Zugabe von Produkt zur Reaktionsmischung beschleunigt die Umsetzung, und auch durch das Mischen von Prolin und Produkt vor der Reaktion entstand ein neuer Katalysator (oder Präkatalysator), der eine deutlich höhere Reaktionsgeschwindigkeit ergab. Die Autoren charakterisierten ein Oxazolidinon (**37**), das zu dieser Beschleunigung führt. Der Mechanismus dieses „verbesserten“ Katalysators ist noch nicht genau bekannt: Es könnte eine Prolin-Spezies mit besserer Löslichkeit entstehen, die sofort in den Katalysezyklus eintreten kann, da sie nicht wie Prolin in organischen Lösungsmitteln wie Chloroform nur wenig löslich ist. Als mögliche Erklärung für die Autokatalyse wurde auch vorgeschlagen, dass die Löslichkeit von Prolin durch die Bildung von Wasserstoffbrücken mit einem geeigneten Produktmolekül erhöht wird.^[30b]



Ein neuerer Beitrag von Jørgensen und Mitarbeitern zu diesem Thema beschreibt ein von Chinidin abgeleitetes Alkaloid (β -Isocupreidin, β -ICD) als effizienten Katalysator bei der α -Aminierung von α -Cyanacetaten und β -Dicarbonylverbindungen [Gl. (15)].^[31] Mit 5 Mol-% β -ICD liefert diese hoch effiziente Reaktion bei einer Vielzahl von arylsubstituierten α -Cyanacetaten und einigen β -Dicarbonylverbindungen das erwartete Produkt mit ausgezeichneter Enantioselektivität (Tabelle 8 und Schema 7). Es wurden keine

re elektrophile Stickstoff- und Sauerstoffquellen sowie eine Erweiterung der Substratbreite willkommene Verbesserungen bedeuten. Das Forschungsgebiet entwickelt sich rasch, und sowohl beim Katalysatordesign als auch bei der Aufklärung der Mechanismen sind weitere Fortschritte in Kürze zu erwarten.

Eingegangen am 14. Oktober 2004

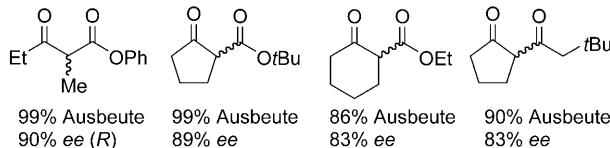
Online veröffentlicht am 9. Juni 2005

Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

Tabelle 8: β -Isocupreidin-katalysierte α -Aminierung von α -Cyanacetaten.

(15)

Nr.	Ar	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Ph	99	> 98
2	2-F-C ₆ H ₄	99	98
3	3-Me-C ₆ H ₄	99	97
4	4-Cl-C ₆ H ₄	99	98
5	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	99	91
6	4-MeO-C ₆ H ₄	95	89
7	2-Naphthyl	99	98
8	2-Thienyl	99	97



Schema 7. α -Aminierungen von β -Dicarbonylverbindungen.

Vorschläge zum Mechanismus angeboten, in Anbetracht der hohen Acidität der Substrate und der Basizität des Katalysators ist ein Enolat mit einem chiralen Ammonium-Gegenion (β -ICD-H⁺) aber eine wahrscheinliche Zwischenstufe.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Mit der katalytischen asymmetrischen α -Aminierung und α -Oxygenierung von Carbonylverbindungen stehen leistungsfähige neue Synthesemethoden zur Verfügung. Bei ihrer Entwicklung sind bereits große Fortschritte erzielt worden, es bleiben jedoch noch viele Fragen offen. Ein tieferes Verständnis des Mechanismus und der Faktoren, die über O- und N-Selektivität bei Nitrosoverbindungen entscheiden, wird das Katalysatordesign voranbringen und diese Methode zu einem robusten und effizienten Zugang zu wertvollen enantiomererenreinen Bausteinen für die Synthese biologisch wichtiger Verbindungen heranreifen lassen. Zudem würden geeignete

- [1] Übersichten zur elektrophilen Aminierung: a) G. Boche in *Stereoselective Synthesis*, Vol. 9 (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, 1996, S. 5133–5157; b) C. Greck, J. P. Genet, *Synlett* **1997**, 741–748; diastereoselektive Aminierungen: c) D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395–6397; d) D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5525–5540; e) L. A. Trimble, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6397–6399; f) C. Gennari, L. Colombo, G. Bertolini, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6394–6395; g) W. Oppolzer, O. Tamura, G. Sundarababu, M. Signer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5900–5902; h) J. M. Harris, R. McDonald, J. C. Vederas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 2669–2674.
- [2] Wichtige Beiträge hierzu: a) R. M. Moriarty, B. A. Berglund, R. Pennasta, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6065–6068; b) T. Shono, Y. Matsamura, K. Inoue, F. Iwasaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 73–77; c) G. Tsuichihashi, K. Maniwa, S. Iiuchijama, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4280–4283.
- [3] F. A. Davis, C. Bang-Chi, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919–934.
- [4] a) K. Morikawa, J. Park, P. G. Andersson, T. Hashiyama, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8463–8464; b) T. Hashiyama, K. Morikawa, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067–5068; eine Route über Sharpless-Epoxydierung: c) A. Paju, T. Kanger, T. Pehk, M. Lopp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 7321–7326.
- [5] a) W. Adam, R. T. Fell, V. R. Stegmann, C. R. Saha-Möller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 708–714; b) W. Adam, R. T. Fell, C. Mock-Knoblauch, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6531–6534; c) T. Fukuda, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4389–4392; d) D. R. Reddy, E. R. Thornton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 172–173.
- [6] a) Y. Zhu, Y. Tu, H. Yu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7819–7822; b) W. Adam, R. T. Fell, C. R. Saha-Möller, C. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 397–401.
- [7] Neuere Übersichten: a) P. Merino, T. Tejero, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3055–3058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2995–2997; b) R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1005–1008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975–978.
- [8] a) H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1531–1532; b) S. France, H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, T. R. Wagerle, M. H. Shah, C. L. Dusich, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4245–4255; c) M. Marigo, N. Kumaragurubaran, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2133–2137; d) L. Hintermann, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2425–2435; Lewis-Base-katalysierte Varianten: e) M. Marigo, S. Bachmann, N. Halland, A. Braunton, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5623–5626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5507–5510; f) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108–4109; g) N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790–4791; katalytische asymmetrische Fluorierungen: h) L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4530–4533; *Angew. Chem.*

- Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359–4362; i) R. Frantz, L. Hintermann, M. Perseghini, D. Broggini, A. Togni, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1709–1712; j) D. Y. Kim, E. J. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 545–547; k) Y. Hamashima, K. Yagi, H. Takano, L. Tamás, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530–14531.
- [9] a) N. Momiyama, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3112–3114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2986–2988; b) N. Momiyama, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3579–3582.
- [10] J. W. Lewis, P. L. Myers, J. L. Ormerod, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1972**, *20*, 2521–2524.
- [11] N. Momiyama, H. Torii, S. Saito, H. Yamamoto, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5374–5378.
- [12] B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209–2218.
- [13] N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6038–6039.
- [14] N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5360–5361.
- [15] D. A. Evans, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452–6453.
- [16] K. Juhl, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420–2421.
- [17] M. Marigo, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1405–1407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1367–1369.
- [18] D. A. Evans, D. S. Johnson, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 595–598.
- [19] J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325–335.
- [20] Y. Yamamoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4128–4129.
- [21] M. Kitamura, M. Tsukamoto, Y. Bessho, M. Yoshimura, U. Kobs, M. Widhalm, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649–6667.
- [22] a) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4379–4382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247–4250; b) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808–10809; c) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293–8296.
- [23] A. Córdova, H. Sundén, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8914–8915.
- [24] a) A. Bøgevig, H. Sundén, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1129–1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109–1112; b) A. Córdova, H. Sundén, A. Bøgevig, M. Johansson, F. Himo, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3673–3684; c) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1132–1135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112–1115.
- [25] Y. Yamamoto, N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5962–5963.
- [26] a) P. Ha-Yeon, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13912–13913; ausgewählte Übersichten zu Prolin-Katalyse und Mechanismen: b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; c) C. Allemand, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558–569; d) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557; e) B. List, *Synlett* **2001**, 1675–1686; f) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; g) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904–1905.
- [27] S. P. Mathew, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3379–3383; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3317–3321.
- [28] 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.
- [29] H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2003**, 2448–2449.
- [30] a) H. Iwamura, S. P. Mathew, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11770–11771; b) H. Iwamura, D. H. Wells, Jr., S. P. Mathew, M. Klussmann, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312–16313.
- [31] S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8120–8121.