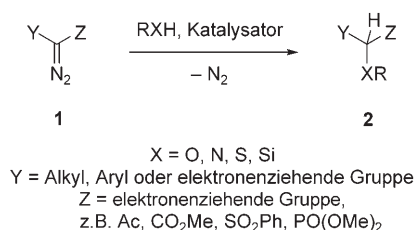


Enantioselektive Insertion von Metallcarbenen in N-H-Bindungen: ein potenziell vielseitiger Weg zu chiralen Aminderivaten

Christopher J. Moody*

Aminosäuren · Asymmetrische Synthesen · Carbene · Diazoverbindungen · Insertionen

Zu den fundamentalen Reaktionen der organischen Chemie zählt die Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfung. Eine vielversprechende Methode hierfür ist die Insertion von Metallcarbenen in X-H-Bindungen; entsprechende Metallcarbene lassen sich auf einfache Weise durch Übergangsmetall-katalysierte Umwandlungen von Diazoverbindungen **1** erhalten (Schema 1).^[1] Diese Reaktion ebnet den Weg zu einer breiten



Schema 1. Die X-H-Insertionsreaktion der Carbene und Metallcarbene.

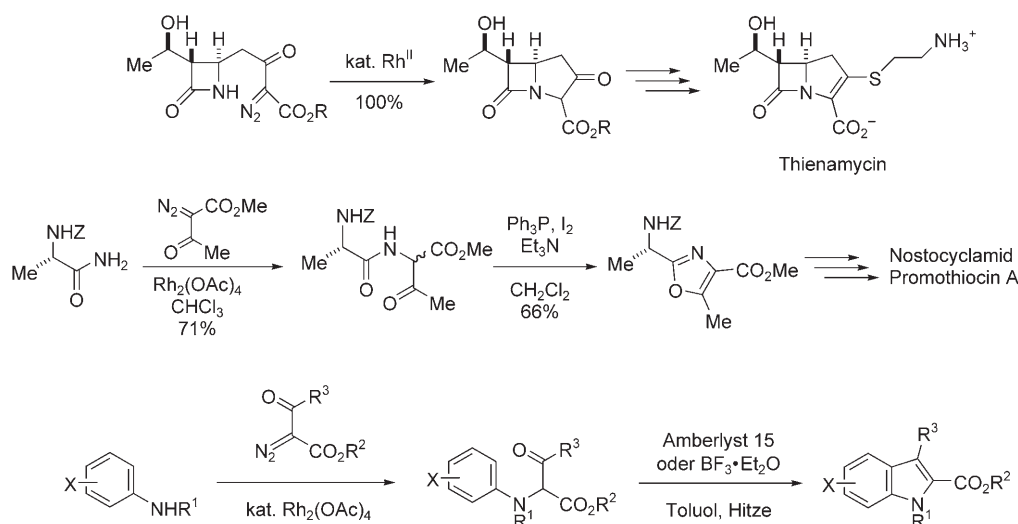
Palette funktionalisierter Verbindungen vom Typ **2**, darunter α -Alkoxyester, α -Aminophosphonate sowie α -Silylketone, und könnte beim Gelingen einer asymmetrischen Reaktionsführung noch größere Bedeutung erlangen. Während aber die asymmetrische Insertion von Metallcarbenen in C-H-Bindungen mittlerweile ein fester Bestandteil heutiger Synthesemethoden ist,^[2] sind bei den entsprechenden X-H-Bindungen bisher kaum Fortschritte zu verzeichnen. Einige Erfolge gibt es immerhin auf dem Gebiet der Si-H-Insertionen, die durch chirale Dirhodiumcarboxylate oder -carboxamine sowie durch Kupfer katalysiert werden.^[3] Die Tatsache, dass die Insertion von Metallcarbenen in C-H- und Si-H-Bindungen mithilfe chiraler Dirhodium- oder Kupferkatalysatoren hoch enantioselektiv verläuft, liegt wohl im Reaktionsmechanismus – einer konzertierten Insertion in eine X-H-Bin-

dung – begründet. Bei stärker polaren X-H-Bindungen treten komplexere Mechanismen auf; so kann beispielsweise ein freies Elektronenpaar des Heteroatoms am elektrophilen Metallcarben angreifen, worauf es zur Bildung eines Ylid-Intermediates kommt.^[4] Aufgrund dieser Komplexität sind die Fortschritte bei stereoselektiven S-H-Insertionen bisher gering,^[5] und obwohl die präparativ nützliche Insertion in O-H-Bindungen hervorragend untersucht ist,^[6] wurde erst vor kurzem eine enantioselektive Variante beschrieben. In diesem Bericht schildern Maier und Fu die O-H-Insertion von Metallcarbenen aus Aryldiazoacetaten **1** (Y = Ar, Z = CO₂Me) mithilfe eines Kupfer/Bisazaferrocen-Katalysators (bis zu 98 % *ee*).^[7] Angesichts der weiten Verbreitung von stereogenen Zentren mit Stickstoffatomen in biologisch aktiven Molekülen dürfte jedoch eine erfolgreiche enantioselektive N-H-Insertion die größte Wirkung entfalten.

Die Reaktion von Diazoverbindungen mit Aminen und ihren Derivaten unter Verlust von Stickstoff und Bildung des N-H-Insertionsproduktes hat eine lange Geschichte. Im Jahr 1888 berichtete Curtius, dass bei der Zersetzung von Ethyldiazoacetat in Gegenwart von Anilin *N*-Phenylglycinethylester entsteht,^[8] wenn er diese Reaktion auch nicht als Carbeninsertion in die N-H-Bindung formulierte. Die erste katalysierte N-H-Insertion, bei der Kupferbronze zum Einsatz kam, wurde von Yates vor über 50 Jahren beschrieben^[9a] und von Saegusa et al. weiterentwickelt.^[9b] Später erreichten Nicolaud und Kagan durch Verwendung chiraler Diazoester und Amine ca. 25 % *de* bei N-H-Insertionen.^[10] Seit 1974 erhöhte die Einführung von Dirhodium(II)-tetracarboxylat-Katalysatoren für N-H-Insertionen^[11] die Zahl der Synthesenanwendungen derartiger Reaktionen. Ein erwähnenswertes frühes Beispiel war die intramolekulare Insertion in die N-H-Bindung eines β -Lactams, die einer der Schlüsselschritte der Merck-Synthese von Thienamycin war (Schema 2).^[12] Während der letzten 25 Jahre sind N-H-Insertionen vermehrt zur Anwendung gekommen, insbesondere zur Synthese von Stickstoffheterocyclen. Schema 2 zeigt zwei Beispiele.^[13]

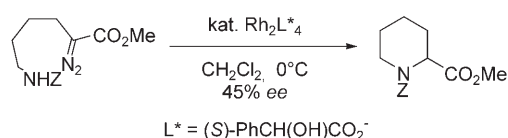
In den 1990er Jahren erforschten wir stereoselektive intermolekulare N-H-Insertionen mit chiralen Diazoverbindungen, chiralen N-H-Komponenten oder chiralen Dirhodium(II)-Katalysatoren; die Stereoselektivitäten blieben allerdings unbefriedigend (nur bis zu 37 % *de* oder 8 % *ee*).^[14] Andere Arbeitsgruppen waren in jüngerer Zeit erfolgreicher.

[*] Prof. Dr. C. J. Moody
School of Chemistry
University of Nottingham
University Park
Nottingham NG7 2RD (Großbritannien)
Fax: (+44) 115-951-3564
E-Mail: c.j.moody@nottingham.ac.uk



Schema 2. Dirhodium(II)-Carben-Insertionen in N-H-Bindungen bei der Synthese.

Mithilfe chiraler Aminderivate erzielten sie bei intramolekularen N-H-Insertionsreaktionen eine hohe Diastereoselektivität.^[15] Die ersten bedeutsamen Fortschritte in der chiralen Katalyse gelangen 1996 Garcia et al. in Form einer durch Dirhodiumtetra-(*S*)-mandelat katalysierten, intramolekularen N-H-Insertion zu *N*-*Z*-Pipicolinsäuremethylester (*Z* = Benzyloxycarbonyl) in 45 % *ee* (Schema 3).^[16] Acht

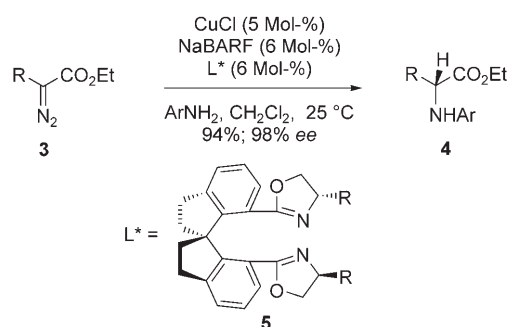


Schema 3. Intramolekulare asymmetrische N-H-Insertion mithilfe eines chiralen Dirhodium(II)-Tetracarboxylat-Katalysators.

Jahre später erhielten Jørgensen und Mitarbeiter Enantioselektivitäten von bis zu 28 % *ee* bei intermolekularen N-H-Insertionen mit von Alkyl- und Aryldiazoacetaten abgeleiteten Metallcarbenen, wobei chirale Kupfer(I)-bisoxazolin-Komplexe eingesetzt wurden.^[17] Mit den analogen Silber(I)-Komplexen wurden zwar höhere Enantioselektivitäten (bis zu 48 % *ee*), aber geringere Ausbeuten erhalten.

Eine bedeutende Entwicklung ist die kürzlich von Zhou und Mitarbeitern beschriebene enantioselektive N-H-Insertion von Metallcarbenen.^[18] Dabei wurden 2-Diazopropanoat **3** (*R* = Me) als Diazocarbonyl- und Anilin als N-H-Testsubstanz zusammen mit einem in situ aus $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ und dem Spirobisoxazolin-Liganden **5** (*R* = Ph) hergestellten Katalysator eingesetzt. Die Autoren hatten diesen Katalysator für kupferkatalysierte asymmetrische Cyclopropanierungen und allylische Oxidationen entwickelt.^[19] Das resultierende N-H-Insertionsprodukt, Ethyl-2-phenylaminopropoat (*N*-Phenylalaninethylester, **4**; *R* = Me, *Ar* = Ph) wurde in einer Ausbeute von 78 % mit einer Enantioselektivität von 43 % *ee* isoliert. Um den *ee*-Wert weiter zu erhöhen, wurde das große, nichtkoordinierende Gegenion Tetrakis[3,5-

bis(trifluormethyl)phenyl]borat (BARF^-) verwendet, was zusammen mit Ligand **5** (*R* = Ph) und CuCl zu einem N-H-Insertionsprodukt führte, das in einer Ausbeute von 94 % und mit 98 % *ee* als *R*-Enantiomer entstand (Schema 4).

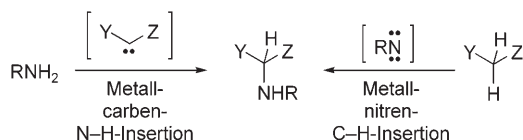


Schema 4. Enantioselektive N-H-Insertionen mithilfe der Kupferkomplexe von Spirobisoxazolin-Liganden.

Die Reaktion zu den entsprechenden *N*-Arylalaninethylestern **4** (*R* = Me) konnte an einer breiten Palette von Anilinen mit Enantioselektivitäten zwischen 85 und 98 % *ee* ausgeführt werden, wobei sich herausstellte, dass die Art der Alkoxygruppe des Esters nur einen vernachlässigbaren Effekt ausübt, wohingegen der andere Substituent am Diazooester den Reaktionsverlauf deutlich beeinflusst. So reagiert das Diazobutanoat **3** (*R* = Et) trotz gleich bleibender Enantioselektivität (94 % *ee*) langsamer und mit einer Ausbeute von nur 51 %; dagegen liefert das Diazophenylacetat **3** (*R* = Ph) gute Ausbeuten des (*N*-Phenyl)phenylglycinethylesters **4** (*R* = *Ar* = Ph), diese jedoch in nur mit geringer Selektivität (8 % *ee*). Entsprechend resultiert der Einsatz von Benzamid als N-H-Komponente in einem racemischen Gemisch, wohingegen Alkylamine wie Cyclohexylamin unter denselben Reaktionsbedingungen inert zu sein scheinen.

Es sind offensichtlich noch weitere Experimente erforderlich, um die Bandbreite der enantioselektiven N-H-In-

sertionsreaktionen zu erweitern und detaillierte Kenntnisse über den Reaktionsmechanismus zu erlangen. Interessanterweise trifft das gleiche auf eine weitere, eng verwandte Syntheseroute zu chiralen Aminen zu, nämlich die Insertion von Nitrenen (oder Metallnitrenen) in C-H-Bindungen, die kürzlich in einem Highlight besprochen wurde.^[20] Wie in Schema 5 gezeigt, sind die Reaktionswege zueinander komplementär und unterliegen derzeit denselben Begrenzungen. Bedenkt man aber die längere Geschichte der Metallocarben-Insertionen, könnte sich der N-H-Insertionsweg schließlich jedoch als der nützlichere erweisen.



Schema 5. Komplementäre Wege zu Aminen: Carbeninsertion in N-H- und Nitreninsertion in C-H-Bindungen.

Angesichts der Tatsache, dass viele der präparativ eingesetzten Metallocarben-Insertionen in N-H-Bindungen auf Dirhodium(II)-katalysierten Reaktionen von Diazocarbonylverbindungen beruhen (siehe Schema 2), ist es faszinierend, dass erst die Rückbesinnung auf die vor über 50 Jahren von Yates beschriebene Kupferkatalyse zum Durchbruch bei der Entwicklung einer asymmetrischen Reaktionsvariante geführt hat. Die hohen Enantioselektivitäten bei der Metallocarben-Insertion in die N-H-Bindung von Anilinen, erzielt durch Einsatz von Kupferkomplexen mit Spirobisoxazolin-Liganden, sind daher ein beachtlicher Fortschritt und zeigen eine neue Methode zur asymmetrischen Synthese von α -Aminosäure-Derivaten auf.

Will man jedoch das volle Potenzial dieser Methode ausschöpfen, muss man ihre Toleranz für Diazoester erhöhen. Ebenso muss aus der N-H-Komponente für eine allgemeine Anwendbarkeit ein „Ammoniak-Äquivalent“ werden; es ist etwas unglücklich, dass die Verwendung von RNH_2 -Verbindungen, bei denen R für potenzielle Abgangsgruppen wie 4-Methoxyphenyl oder Benzoyl steht, zu schlechteren Ergebnissen führt. Es wäre interessant zu untersuchen, welches Verhalten andere potenzielle Ammoniak-Äquivalente, z.B. Alkylcarbamate, unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zeigen. Eine weitere Frage lautet, wie leistungsfähig diese Katalysatoren bei O-H- oder S-H-Insertionen sind. Wir erwarten mit Interesse die weiteren Entwicklungen.^[21]

Online veröffentlicht am 24. Oktober 2007

- [1] M. P. Doyle, M. A. McKervy, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, **1998**.
- [2] H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
- [3] R. T. Buck, M. P. Doyle, M. J. Drysdale, L. Ferris, D. C. Forbes, D. Haigh, C. J. Moody, N. D. Pearson, Q.-L. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7631.
- [4] Z. H. Qu, W. F. Shi, J. B. Wang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 217.
- [5] H. Brunner, K. Wutz, M. P. Doyle, *Monatsh. Chem.* **1990**, *121*, 755.
- [6] D. J. Miller, C. J. Moody, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811.
- [7] T. C. Maier, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594.
- [8] T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1888**, *38*, 396.
- [9] a) P. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376; b) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi, K. Hirota, T. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 6131.
- [10] J.-F. Nicoud, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2065.
- [11] R. Paulissen, E. Hayez, A. J. Hubert, P. Teyssié, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 607.
- [12] R. W. Ratcliffe, T. N. Salzman, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 31.
- [13] C. J. Moody, M. C. Bagley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 601.
- [14] E. Aller, R. T. Buck, M. J. Drysdale, L. Ferris, D. Haigh, C. J. Moody, N. D. Pearson, J. B. Sanghera, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2879.
- [15] F. A. Davis, B. Yang, J. H. Deng, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5147.
- [16] C. F. García, M. A. McKervy, T. Ye, *Chem. Commun.* **1996**, 1465.
- [17] S. Bachmann, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3044.
- [18] B. Liu, S. F. Zhu, W. Zhang, C. Chen, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5834.
- [19] B. Liu, S. F. Zhu, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 634.
- [20] H. M. L. Davies, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6422.
- [21] Anmerkung bei der Korrektur: Vor kurzem berichteten Lee und Fu über einen bemerkenswerten Fortschritt bei der enantioselektiven Carben-N-H-Insertion (E. C. Lee, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12066): Mithilfe eines Katalysatorsystems aus einem Kupfersalz und einem planaren chiralen Ferrocen-Bipyridin wurden hervorragende Enantioselektivitäten mit *tert*-Butylaryldiazoacetaten und Benzyl- oder *tert*-Butylcarbamaten als N-H-Komponenten erhalten. Diese Entwicklung überwindet nun eine der Einschränkungen der zuvor genannten Arbeit von Zhou et al. insofern, als der N-Substituent (Boc oder Z) nun einfach durch Standardentschützungsverfahren entfernt ist. So kann eine Reihe von Boc- oder Z-geschützten Arylglycintert-butylestern in 80–98% ee durch katalytische asymmetrische N-H-Insertion hergestellt werden.