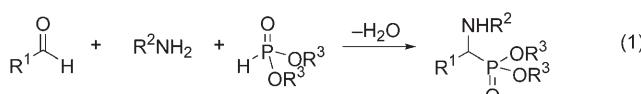


Direkte katalytische asymmetrische Kabachnik-Fields-Dreikomponentenreaktion**

Xu Cheng, Richard Goddard, Gernot Buth und Benjamin List*

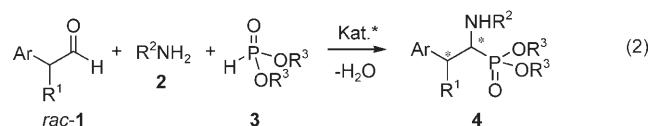
Die Reaktion einer Carbonylverbindung mit einem Amin und einem Phosphit durch Hydrophosphonylierung des *in situ* erzeugten Imins [Gl. (1)], häufig als Kabachnik-Fields-Reaktion bezeichnet, öffnet einen Zugang zu α -Aminophosphonaten.



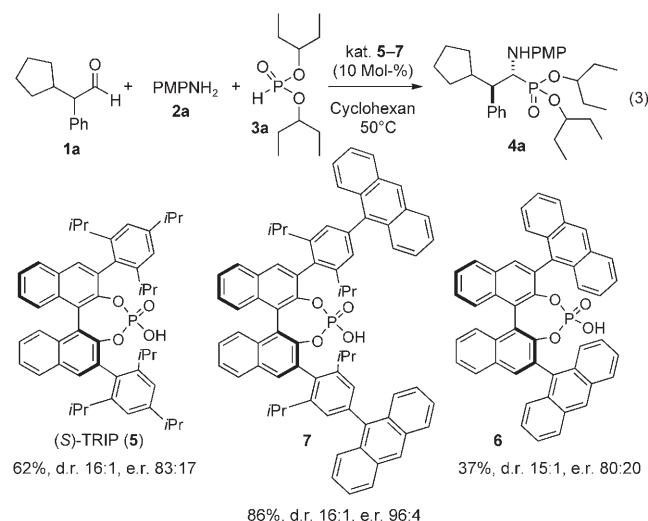
Als α -Aminosäuremimetika^[1] sind α -Aminophosphonate sehr vielversprechende Motive für antibakterielle^[2] und Anti-HIV-Wirkstoffe^[3] sowie für Proteaseinhibitoren.^[4,5] Folglich besteht ein erhebliches Interesse an ihrer enantioselektiven Synthese, insbesondere durch katalytische enantioselektive Hydrophosphonylierung vorab gebildeter Imine.^[6,7] Sowohl chirale Metallkomplexe^[8] als auch Organokatalysatoren wie die chiralen Thioharnstoffderivate von Jacobsen et al.,^[9] chirale Phosphorsäurederivate^[10] oder Chinin wurden bereits erfolgreich eingesetzt.^[11] Allerdings wurde unseres Wissens noch keine direkte katalytische asymmetrische Kabachnik-Fields-Reaktion beschrieben.^[12] Hier zeigen wir, dass sich racemische α -verzweigte Aldehyde in Gegenwart eines neuen chiralen Phosphorsäurekatalysators^[13] direkt mit *p*-Anisidin und einem Phosphit umsetzen lassen, wodurch β -verzweigte α -Aminophosphonate hoch diastereo- und enantioselektiv über eine dynamische kinetische Racematspaltung erhalten werden.

Unlängst beschrieben Akiyama et al.^[10] eine enantioselektive Hydrophosphonylierung von vorab gebildeten aro-

matischen und ungesättigten Iminen, die durch chirale Phosphorsäure-Binol-Ester aus ihrer Arbeitsgruppe sowie von Terada et al.^[13b] katalysiert wird. Wir haben eine hoch enantioselektive reduktive Aminierung von α -verzweigten Aldehyden über eine dynamische kinetische Racematspaltung (DKR) vorgestellt, die durch TRIP, ein von uns entwickeltes chirales Phosphorsäurederivat, katalysiert wird.^[13c,14,15] Die Anwendung dieser Strategie auf die Kabachnik-Fields-Reaktion zur direkten Synthese β -verzweigter α -Aminophosphonate **4** erschien uns möglich [Gl. (2)]. Analoge β -verzweigte α -Aminocarbonsäuren fanden bereits Beachtung als Peptidmimetika, da sie die konformative Flexibilität von Peptiden stark einschränken können.^[16] Unsere Strategie stellt eine besondere Herausforderung dar, weil sie eine dynamische kinetische Racematspaltung mit dem Aufbau eines zusätzlichen Stereozentrums kombiniert.



Die asymmetrische Kabachnik-Fields-Dreikomponentenreaktion von je einem Äquivalent Aldehyd **1a**, *p*-Anisidin (**2a**) und Di(3-pentyl)phosphit (**3a**)^[17] ergab das gewünschte Produkt **4a** mit hoher Diastereoselektivität (d.r. 16:1) und moderater Enantioselektivität (e.r. 83:17; 66% ee) [Gl. (3)]. Der Anthracenyl-substituierte Katalysator **6**, der bereits bei der Aktivierung von Iminen erfolgreich war, wurde ebenfalls



[*] Dr. X. Cheng, Dr. R. Goddard, Prof. Dr. B. List

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2999
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

Dr. G. Buth

ISS, Forschungszentrum Karlsruhe
Postfach 3640, 76021 Karlsruhe (Deutschland)

[**] Unser Dank gilt Alfred Deege und Heike Hinrichs für zahlreiche HPLC-Messungen. Wir danken der DFG (Schwerpunktprogramm „Organokatalyse“ SPP1179) für ihren Beitrag zur Finanzierung dieser Arbeit sowie der Max-Planck-Gesellschaft, Novartis (Young Investigator Award an B.L.), dem Fonds der Chemischen Industrie (Auszeichnung in Silber an B.L.) und AstraZeneca (Research Award in Organic Chemistry an B.L.) für ihre großzügige Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

getestet.^[18] Allerdings konnte die Enantioselektivität nicht verbessert werden, sodass wir neue Phosphorsäurederivate untersuchten. Dabei stießen wir auf das *p*-Anthracenyl-substituierte TRIP-Analogon **7**,^[19] das sich als äußerst effektiver Katalysator für diese Reaktion erwies. Das Phosphonat **4a** wurde in 86 % Ausbeute erhalten, und sowohl die Diastereoselektivität (d.r. 16:1) als auch die Enantioselektivität (e.r. 96:4) waren ausgezeichnet.

Im Verlauf der Optimierungsstudien bemerkten wir, dass die Phosphitkonzentration entscheidend war. Ein Überschuss an Phosphit **3a** verringerte die Enantioselektivität bei nur geringem Einfluss auf die Reaktivität. Der Einsatz von nur 0.9 Äquivalenten an Phosphit führte jedoch zu keiner weiteren Verbesserung des Enantiomerenverhältnisses. Des Weiteren war es wichtig, die Reaktion in entgastem Lösungsmittel unter Argonatmosphäre auszuführen, um der Oxidation des Phosphits zur entsprechenden Phosphorsäure vorzubeugen, welche die Reaktion nichtenantioselektiv katalysiert.

Unter optimierten Bedingungen und mithilfe des neuen, hoch selektiven Katalysators **7** wurde anschließend das Substratspektrum untersucht (Tabelle 1). Zuerst ermittelten wir systematisch den Effekt verschiedener Arylgruppen am Aldehyd **1** [R = Cyclopentyl (*c*Pent)]. Während die Ausbeuten und Diastereoselektivitäten unabhängig von den elektronischen Eigenschaften und ungeachtet des Substitutionsmusters der Arylgruppe konstant hoch blieben, war die Enantioselektivität im Fall von Substituenten in *o*- oder *m*-Position etwas geringer (Nr. 1–11). Als nächstes wurde der Effekt der Alkylgruppe (R) am Aldehyd **1** (Ar = Ph) untersucht. Schnell stellte sich heraus, dass weniger sperrige Alkylgruppen zu

Tabelle 1: Substratspektrum der direkten katalytischen asymmetrischen Kabachnik-Fields-Reaktion.

Nr.	R	Ar	Produkt	Ausb. [%]	d.r. ^[a]	e.r. ^[a]
1	<i>c</i> Pent	Ph	4a	86	16:1	96:4
2	<i>c</i> Pent	4-MeC ₆ H ₄	4b	85	22:1	96:4
3	<i>c</i> Pent	3-MeC ₆ H ₄	4c	77	14:1	93:7
4	<i>c</i> Pent	4-MeOC ₆ H ₄	4d	89	19:1	96:4
5	<i>c</i> Pent	3-MeOC ₆ H ₄	4e	74	16:1	92:8
6	<i>c</i> Pent	2-MeOC ₆ H ₄	4f	72	6.5:1	88:12
7	<i>c</i> Pent	4-ClC ₆ H ₄	4g	83	20:1	94:6
8	<i>c</i> Pent	3-ClC ₆ H ₄	4h	80	28:1	94:6
9	<i>c</i> Pent	4-BrC ₆ H ₄	4i	81	17:1	92:8
10	<i>c</i> Pent	2-Naphthyl	4j	64	17:1	92:8
11	<i>c</i> Pent	2-Thienyl	4k	61	20:1	97:3
12	Me	Ph	4l	63	3:2	51:49
						79:21
13	Et	Ph	4m	84	3:1	86:14
						92:8
14	iPr	Ph	4n	85	17:1	95:5
15	Cy	Ph	4o	86	16:1	95:5

[a] Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnisse wurden mit HPLC (an chiraler Phase) bestimmt.

deutlich niedrigeren d.r.- und e.r.-Werten führten. Während mit Methyl- und Ethylgruppen nur moderate Selektivitäten erzielt wurden, ergaben verzweigte Isopropyl- und Cyclohexylsubstituenten ausgezeichnete Diastereo- und Enantioselektivitäten (Nr. 12–15).

Zur Bestimmung der absoluten und relativen Konfiguration unserer Produkte wurden Kristalle des Produkts **4g** mithilfe von Röntgen- und Synchrotronstrahlung analysiert.^[20] Abbildung 1 zeigt die Struktur von **4g**. Die absolute

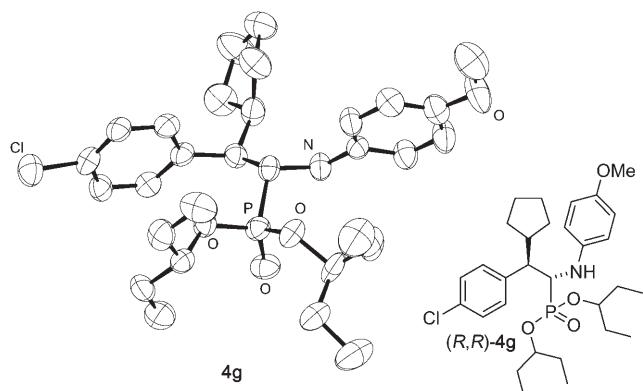
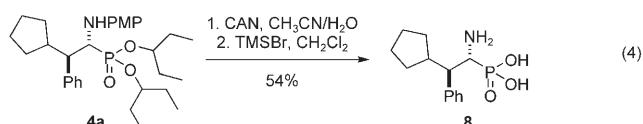


Abbildung 1. Absolut- und Relativkonfiguration des Kabachnik-Fields-Products **4g**.

Konfiguration wurde durch anomale Dispersion an zwei Kristallen der Probe bestimmt. Beide Chiralitätszentren an C1 und C2 haben *R*-Konfiguration. Im Festkörper bilden die Moleküle zentrosymmetrische Dimere, die durch zwei kurze P=O···H-N-Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden (O···N 2.895 Å).

Das Produkt **4a** konnte leicht in die entsprechende Aminophosphonsäure **8** überführt werden. Die Entfernung der PMP- und der Estergruppe mit CAN bzw. TMSBr gelang in einer Gesamtausbeute von 54 % [Gl. (4)].



Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die organokatalytische Kabachnik-Fields-Reaktion: **2a** (12.3 mg, 0.1 mmol), 5-Å-Molekularsieb (30 mg) und **7** (10.2 mg, 0.01 mmol) wurden unter Argon vorgelegt und mit entgastem Cyclohexan (1 mL), **1a** (0.02 mL, 0.1 mmol) und **3a** (0.023 mL, 0.1 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 168 h bei 50 °C gerührt, anschließend eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Silicagel60, Hexan/Ethylacetat 3:1). **4a** wurde als gelbliches Öl erhalten (44.3 mg, 86 %).

Eingegangen am 11. März 2008
Online veröffentlicht am 2. Juni 2008

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse ·
Chirale Phosphorsäurederivate ·
Dynamische kinetische Racematspaltung ·
Hydrophosphonylierung · Organokatalyse

- [1] A. B. Smith III, K. M. Yager, C. M. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10879.
- [2] a) J. G. Allen, F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, S. W. Holmes, R. W. Lambert, L. J. Nisbet, P. S. Ringrose, *Nature* **1978**, 272, 56; b) F. R. Atherton, C. H. Hassall, R. W. Lambert, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 29.
- [3] E. Alonso, A. Solis, C. del Pozo, *Synlett* **2000**, 698.
- [4] R. Hirschmann, A. B. Smith III, C. M. Taylor, P. A. Benkovic, S. D. Taylor, K. M. Yager, P. A. Sprengler, S. J. Benkovic, *Science* **1994**, 265, 234.
- [5] Weitere biologische Anwendungen von α -Aminophosphonsäuren: a) M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuch, R. Wade, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1652; b) J. Ding, M. E. Fraser, J. H. Meyer, P. A. Bartlett, M. N. G. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4610; c) W. W. Smith, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4622; d) J. Bird, R. C. D. Mello, G. P. Harper, D. J. Hunter, E. H. Karran, R. E. Markwell, A. J. Miles-Williams, S. S. Rahman, R. W. Ward, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 158.
- [6] Übersichten zu nichtkatalytischen Varianten: a) B. Dhawan, D. Redmore, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1987**, *32*, 119; b) V. P. Kukhar, V. A. Soloshonok, V. A. Solodenko, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *92*, 239; c) O. I. Kolodiazhnyi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1279. Beispiele für auxiliargesteuerte asymmetrische Hydrophosphonylierungen: d) D. Enders, L. Tedeschi, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4605; e) F. A. Davis, S. Lee, H. Yan, D. D. Titus, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1757.
- [7] Übersichten zu enantioselektiven katalytischen Hydrophosphonylierungen: a) H. Gröger, B. Hammer, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 943; b) F. Palacios, C. Alonso, J. M. De Los Santos, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 899.
- [8] a) H. Sasai, S. Arai, Y. Tahara, M. Shibusaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6656; b) H. Gröger, Y. Saida, H. Sasai, K. Yamaguchi, J. Martens, M. Shibusaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3089; c) S. Kobayashi, H. Kiyohara, Y. Nakamura, R. J. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6558.
- [9] G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102.
- [10] T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583.
- [11] a) D. Pettersen, M. Marcolini, L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, V. Sgarzani, A. Ricci, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6269; b) J. Wang, L. D. Heikkilä, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1052.
- [12] Eine Eintopfsequenz: B. Saito, H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1978.
- [13] Ausgewählte Veröffentlichungen zur Katalyse mit chiralen Phosphorsäurederivaten: a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356; c) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; d) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696; e) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84; f) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617; g) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796; h) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484; i) Q.-X. Guo, H. Liu, C. Guo, S.-W. Luo, Y. Gu, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790; j) Y.-X. Jia, J. Zhong, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5661; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5565; k) M. J. Wanner, R. N. S. van der Haas, K. R. de Cuba, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7485; l) Q.-S. Guo, D.-M. Du, J. Xu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 759; m) S.-M. Xu, Z. Wang, X. Zhang, X.-M. Zhang, K.-L. Ding, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2840; Übersicht: n) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.
- [14] S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074.
- [15] Weitere TRIP-katalysierte Reaktionen: a) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141; b) T. Akiyama, Europäisches Patent EP1623971, **2006**; c) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086; d) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292–293; asymmetrische Gegenanion-vermittelte Katalyse unter Einsatz von TRIP: e) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193; f) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368; g) J. Zhou, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7498; h) S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336; i) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496; j) X.-W. Wang, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1119; Übersicht zum Einsatz von TRIP in der Katalyse: k) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, im Druck.
- [16] a) X. Qian, M. D. Shenderovich, K. E. Kövér, P. Davis, R. Horváth, T. Zalewska, H. I. Yamamura, F. Porreca, V. J. Hruby, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7280; b) F. Huang, W. M. Nau, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2269; c) V. J. Hruby, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4215; d) B. D. Zlatopolksiy, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4718; e) T. Saito, N. Iwata, S. Tsubuki, Y. Takaki, J. Takano, S.-M. Huang, T. Suemoto, M. Higuchi, T. C. Saido, *Nat. Med.* **2005**, *11*, 434.
- [17] Bei den untersuchten alternativen Stickstoffquellen, die keine Umsetzung ergaben, handelt es sich beispielsweise um $BocNH_2$ (*O*-*tert*-Butylcarbamat), $CbzNH_2$ (*O*-Benzylcarbamat), Benzamid, Benzylamin, Dibenzylamin, Morpholin und Diphenylamin. Unter den getesteten Anilinen gab *p*-Anisidin höhere Enantioselektivitäten als *p*-Hydroxyanilin, *p*-Ethoxyanilin, *p*-Phenoxyanilin und *o*-Methoxyanilin. Es wurden auch weitere Phosphite wie Diethyl-, Diisopropyl- und Di(*o*-nitrobenzyl)phosphit untersucht. Mit Di(3-pentyl)phosphit wurden die höchsten Enantioselektivitäten erzielt.
- [18] a) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903; b) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070; c) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796; d) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254.
- [19] Details zu den Synthesen sind den Hintergrundinformationen zu entnehmen.
- [20] CCDC-679478 ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) und -679479 ($\lambda = 1.77121 \text{ \AA}$) (**4g**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.