

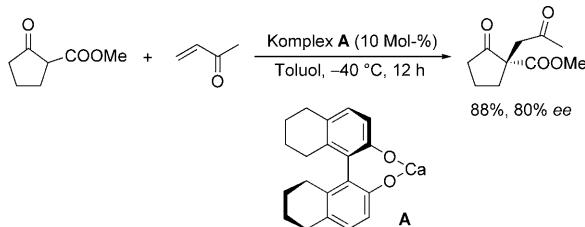
Erdalkalimetall-katalysierte direkte Michael-, Aldol- und Mannich-Additionen

Uli Kazmaier*

Aldolreaktionen · Erdalkalimetalle · Homogene Katalyse · Mannich-Basen · Michael-Additionen

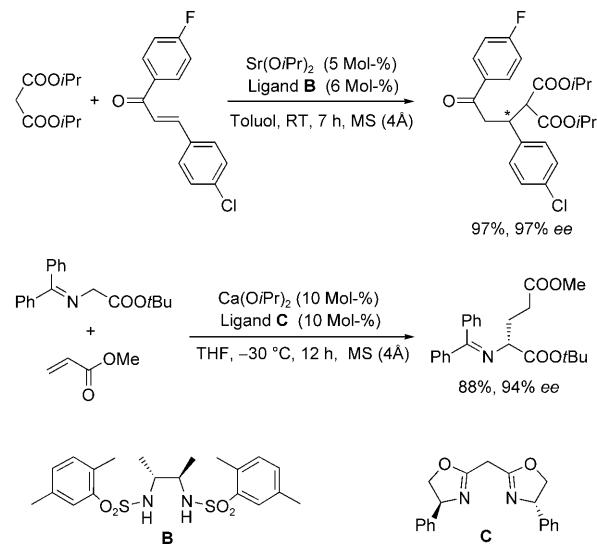
Erdalkalimetalle sind gut verfügbar, kostengünstig und relativ untoxisch – umso erstaunlicher ist die Tatsache, dass es bisher kaum Beispiele für Erdalkalimetall-katalysierte Prozesse gibt.^[1] Evans und Nelson waren die Ersten, die über die Verwendung chiraler Magnesiumbissulfonamid-Komplexe als Katalysatoren zur enantioselektiven Aminierung von *N*-Acyloxazolidinonen berichteten.^[2] Dieser Ansatz eröffnete einen stereoselektiven Zugang zu Arylglycinen.

Da Erdalkalimetalle sowohl Lewis-saure als auch Brønsted-basische Eigenschaften zeigen, sind sie geradezu prädestinierte Katalysatoren für Enolatadditionen.^[3] So berichteten Kumaraswamy et al. über asymmetrische Michael-Additionen diverser Malonate und β-Ketoester an α,β-ungesättigte Ketone in Gegenwart von Binol-Calcium-Komplexen (Schema 1; Binol = 1,1'-2-Binaphthol).^[4] Die besten Ergebnisse wurden dabei mit Octahydrobinol-Komplexen (**A**) erhalten.



Schema 1. Calciumkatalysierte asymmetrische Michael-Additionen nach Kumaraswamy et al.

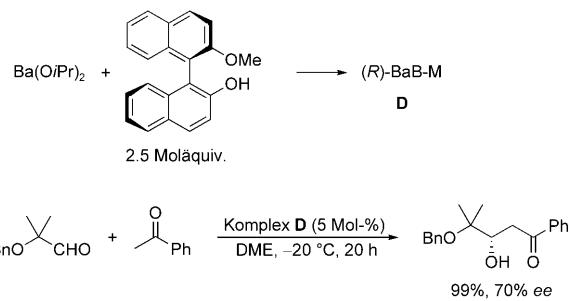
Kobayashi et al. konnten zeigen, dass neben Binol-Liganden auch andere zweizähnige Liganden, wie die Evanschen Bissulfonamide (**B**)^[2] oder Bisoxazoline (**C**), zur asymmetrischen Reaktionsführung geeignet sind. Während die Sulfonamide die besten Ergebnisse bei der strontium-katalysierten Addition von Malonaten liefern,^[5] sind die Bisoxazoline die Liganden der Wahl für die Addition von Glyciniminen (Schema 2).^[6] Diese ermöglichen die Synthese



Schema 2. Erdalkalimetall-katalysierte asymmetrische Michael-Addition nach Kobayashi et al.

auch hoch funktionalisierter Aminosäuren aus achiralen Vorstufen.

Shibasaki und Yamada fanden heraus, dass sich neben Lanthanoid-Komplexen^[3b] auch chirale Barium-Komplexe als Katalysatoren für asymmetrische Aldolreaktionen eignen.^[7] Der Katalysator **D**, hergestellt aus Ba(O*i*Pr)₂ und Binol-methylether (Schema 3), ermöglicht die direkte Addition von Methylketonen an diverse Aldehyde (auch mit α-H-Atom!). Dabei koordinieren beide Reaktionspartner – das Keton-enolat und der Aldehyd – an das chiral modifizierte Barium-Ion. Da die besten Ergebnisse mit mehr als zwei Äquivalenten

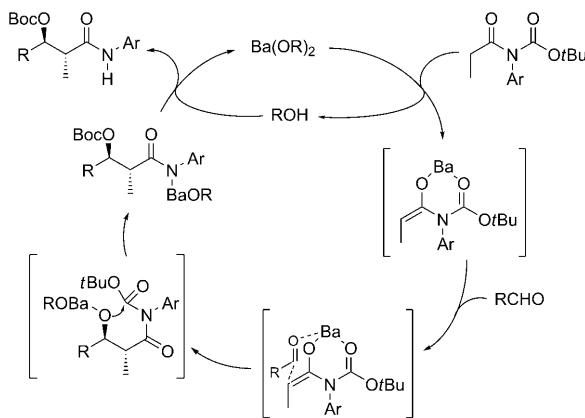


Schema 3. Asymmetrische bariumkatalysierte Aldolreaktionen nach Shibasaki et al. Bn = Benzyl, DME = 1,2-Dimethoxyethan.

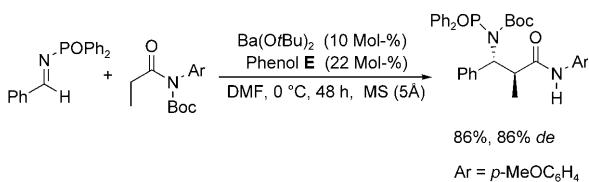
[*] Prof. Dr. U. Kazmaier
Institut für Organische Chemie, Universität des Saarlandes
66123 Saarbrücken (Deutschland)
Fax: (+49) 681-302-2409
E-Mail: u.kazmaier@mx.uni-saarland.de
Homepage: <http://www.uni-saarland.de/fak8/kazmaier>

ten Ligand (relativ zu Ba^{2+}) erzielt werden, geht man davon aus, dass im Übergangszustand der Reaktion zwei Moleküle Ligand an das katalytisch aktive Barium-Ion koordinieren. Ähnliche Ergebnisse erhält man auch mit Calcium/Hydrobenzoin-Komplexen.^[8]

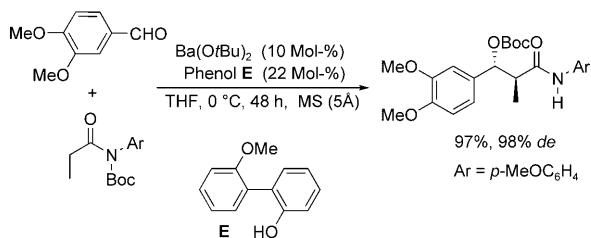
Das von Shibasaki et al. für Ketone entwickelte Konzept wurde vor kurzem von Kobayashi et al. auch auf Carbonsäurederivate übertragen. Dies ist nicht trivial, da die gängigen Carbonsäurederivate, z.B. Ester, deutlich höhere pK_s -Werte aufweisen als Ketone und daher nicht in direkten Aldolreaktionen eingesetzt werden können. Dieses Problem lässt sich jedoch durch Verwendung von Diacylaniliden umgehen,^[9] da die Enolatbildung wegen Chelatisierung durch die zweite Acylgruppe begünstigt wird. Von den verwendeten Erdalkalimetallen ergeben Bariumalkoxide die besten Resultate, während z.B. Seltenerdmetalle katalytisch inaktiv sind. Als Protonenquelle haben sich *o*-substituierte Phenole (**E**) bewährt. Prinzipiell lassen sich sowohl aromatische als auch aliphatische Aldehyde (auch mit α -H-Atom) umsetzen, wobei die aromatischen jedoch deutlich bessere Ausbeuten ergeben (Schema 4). Die beobachteten Diastereoselektivitä-



Schema 5. Mechanismus der bariumkatalysierten Aldoladdition.



Schema 6. Bariumkatalysierte Mannich-Additionen von Amiden.



Schema 4. Bariumkatalysierte direkte Aldolreaktionen von Amiden.
Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

ten sind durchweg exzellent, wobei das Boc-geschützte *anti*-Aldolprodukt bevorzugt gebildet wird. Durch Verwendung chiraler Binol-Liganden lässt sich die Reaktion prinzipiell enantioselektiv gestalten, allerdings konnte ein *ee*-Wert von 33 % bisher nicht übertroffen werden.

Die Reaktion läuft wohl so ab, dass sich aus dem Boc-geschützten Anilid mit dem Bariumalkoxid *in situ* ein Chelatverbrücktes (*E*)-Bariumenolat bildet (Schema 5). Der Aldehyd koordiniert ebenfalls an das Metallion, wird dadurch aktiviert und anschließend über einen sesselförmigen Übergangszustand zum *anti*-Aldolprodukt umgesetzt. Das primär gebildete Bariumalkoholat greift die *N*-Boc-Gruppe an, sodass der Aldolreaktion noch eine Schutzgruppenwanderung folgt.

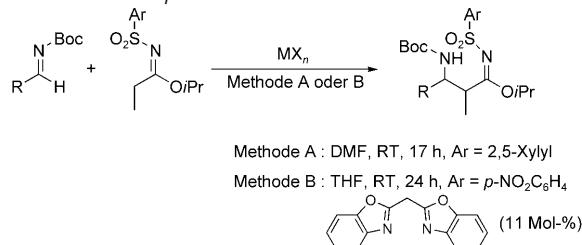
Dieses Reaktionsprinzip lässt sich problemlos auch auf Mannich-Reaktionen übertragen, die einen eleganten Zugang zu β -Aminosäuren eröffnen.^[10] Während *N*-alkylierte Imine keine Reaktion eingehen, lässt sich die Imin-Reaktivität durch Einführung elektronenziehender Gruppen deutlich erhöhen.^[11] Die besten Ausbeuten werden dabei mit den entsprechenden *N*-Diphenylphosphinoyl-Iminen in DMSO und DMF erhalten. Nach dem zur Aldolreaktion analogen Mechanismus wird auch hier das *anti*-Produkt bevorzugt gebildet, und die *N*-Boc-Schutzgruppe wandert vom Acyl- zum Phosphinoyl-Stickstoffatom (Schema 6).

Als Alternative zu den *N*-Boc-Aniliden stellten Kobayashi et al. unlängst die Gruppe der Sulfonylimide vor. Auch sie sind an der α -Position so acide, dass sie sich z.B. mit katalytischen Mengen an 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), aber nicht NEt_3 , deprotonieren lassen.^[12] Da die Hydrolyse der Sulfonylimide ebenfalls durch DBU katalysiert wird, ermöglicht dieser Ansatz die direkte Bildung *N*-geschützter β -Aminosäurederivate im Eintopfverfahren. Auch erlaubt die relativ hohe Acidität die Verwendung von Alkoxiden als Base. Ein Screening der verschiedenen Erdalkalialkoxide ergab durchweg gute bis sehr gute *anti*-Selektivitäten in der Mannich-Reaktion, wobei mit $\text{Mg}(\text{OtBu})_2$ in DMF die beste Ausbeute erhalten wurde (Tabelle 1, Nr. 1).^[13] Die Ergebnisse sind vergleichbar zu denen der DBU-katalysierten Reaktion,^[12] was darauf schließen lässt, dass die Reaktion über ein „nacktes“ Enamid-Anion erfolgt, dessen Bildung durch das polare Lösungsmittel DMF begünstigt wird.

Da es prinzipiell möglich sein sollte, die absolute Konfiguration der Mannich-Produkte durch Verwendung chiraler Liganden zu steuern, ist solch ein Verlauf natürlich nicht wünschenswert. Daher wurde versucht, die Mannich-Reaktion auch in weniger polaren Lösungsmitteln durchzuführen, um die Wechselwirkung zwischen dem Enolat und dem Metallion zu verstärken. Interessanterweise erhält man in THF bevorzugt das *syn*-Produkt, vor allem in Gegenwart eines zusätzlichen Bisoxazolin-Liganden. Von allen verwendeten Alkoxiden liefert $\text{Sr}(\text{OtPr})_2$ die beste *syn*-Selektivität, allerdings nur in mäßiger Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 2–4).

Die Ausbeute ließ sich jedoch durch Verwendung der stärkeren Base $\text{Sr}(\text{HMDS})_2$ problemlos steigern (Tabelle 1, Nr. 5; HMDS = Hexamethyldisilazid). Somit stehen nun zwei unterschiedliche Methoden zur Verfügung, um gezielt zum *anti*- oder zum *syn*-Produkt zu gelangen. Die *anti*-Mannich-

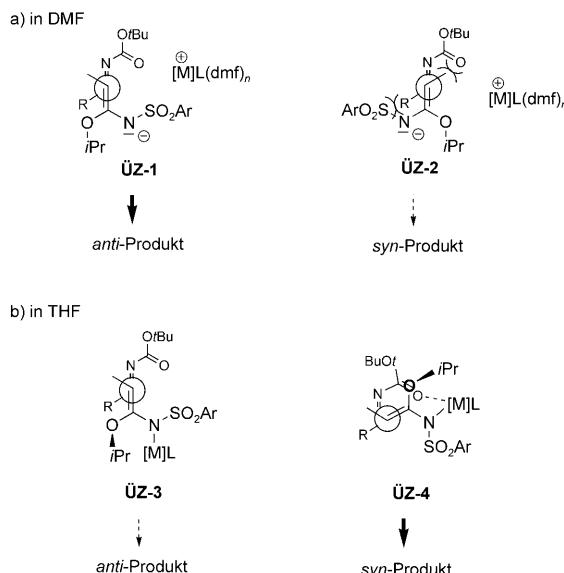
Tabelle 1: Anti- und syn-selektive Mannich-Reaktionen.



Nr.	R	MX _n	Methode	Ausb. [%]	anti/syn
1	Ph	Mg(OtBu) ₂	A	94	96:4
2	Ph	Ca(OiPr) ₂	B	68	11:89
3	Ph	Sr(OiPr) ₂	B	45	7:93
4	Ph	Ba(OiPr) ₂	B	65	9:91
5	Ph	Sr(HMDS) ₂	B	92	7:93
6	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Mg(OtBu) ₂	A	92	95:5
7	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Sr(HMDS) ₂	B	99	5:95
8	2-Furyl	Mg(OtBu) ₂	A	90	96:4
9	2-Furyl	Sr(HMDS) ₂	B	95	6:94
10	2-Thienyl	Mg(OtBu) ₂	A	96	98:2
11	2-Thienyl	Sr(HMDS) ₂	B	99	7:93
12	Cyclopropyl	Mg(OtBu) ₂	A	94	85:15
13	Cyclopropyl	Sr(HMDS) ₂	B	99	15:85

Produkte erhält man mit Mg(OtBu)₂ in DMF unter Verwendung der 2,5-Xylylsulfonylimidoester (Methode A) und die *syn*-Produkte mit Sr(HMDS)₂ in THF unter Verwendung der *p*-Nitrophenylsulfonylimidoester (Methode B).

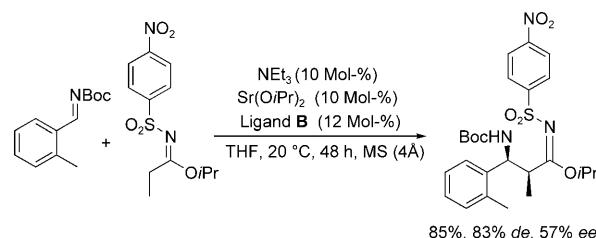
Die unterschiedlichen Reaktionsverläufe lassen sich anhand der potenziellen Übergangszustände erklären (Schema 7): In DMF liegt das Metallion sehr wahrscheinlich solvatisiert vor, und das kinetisch bevorzugte „nackte“ (*Z*)-Enamidenolat reagiert mit dem Imin über den sterisch weniger gehinderten offenen Übergangszustand (**ÜZ-1**) bevorzugt zum *anti*-Produkt. Anders sieht die Situation in THF aus. Hier liegt wahrscheinlich eine mehr oder minder kovalente



Schema 7. Mechanismus der bariumkatalysierten Mannich-Addition.
Details siehe Text.

Metall-Enamid-Struktur vor, wobei hier ein cyclischer Übergangszustand (**ÜZ-4**), bei dem das Boc-Imin ebenfalls an das Metallzentrum koordiniert, bevorzugt zum *syn*-Produkt führt.

Dass eine asymmetrische Reaktionsführung prinzipiell ebenfalls möglich ist, zeigt die Umsetzung in Gegenwart des zweizähnigen chiralen Bissulfonamidliganden **B**, der auch schon bei den Michael-Additionen zum Einsatz kam (Schema 8).^[5] Die erzielten 57 % ee sind zwar noch ausbaufähig,



Schema 8. Asymmetrische strontiumkatalysierte Mannich-Reaktionen.

zeigen aber bereits das große Potenzial, das in den Erdalkalimetall-katalysierten Reaktionen steckt.

Eingegangen am 6. März 2009
Online veröffentlicht am 28. Mai 2009

- [1] a) G. Doddi, G. Ercolani, P. La Pegna, P. Mencarelli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1239–1240; b) Z. Tang, X. Chen, Q. Liang, X. Bian, L. Yang, L. Piao, X. Jing, *J. Polym. Sci. Part A* **2003**, 41, 1934–1941.
- [2] D. A. Evans, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6452–6453.
- [3] Aktuelle Übersichten: a) B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595–1601; b) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187–2210; c) M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989–1999.
- [4] a) G. Kumaraswamy, M. N. V. Sastry, N. Jena, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8515–8517; b) G. Kumaraswamy, N. Jena, M. N. V. Sastry, M. Padmaja, B. Markondaiah, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 867–871.
- [5] M. Agostinho, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2430–2431.
- [6] a) S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5364–5365; b) S. Kobayashi, T. Tsubogo, S. Saito, Y. Yamashita, *Org. Lett.* **2008**, 10, 807–809.
- [7] Y. M. A. Yamada, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5561–5564.
- [8] T. Suzuki, N. Yamagawa, Y. Matsuo, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4669–4671.
- [9] S. Saito, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8704–8705.
- [10] Übersichten: a) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1096–1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044–1070; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069–1094; c) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102–112.
- [11] S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2007**, 1236–1237.
- [12] R. Matsubara, F. Berthiol, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1804–1805.
- [13] H. V. Nguyen, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2009**, DOI: 10.1002/ange.200900309; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, DOI: 10.1002/anie.200900309.