

# Asymmetrische reduktive Aminierung durch kombinierte Brønsted-Säure- und Übergangsmetallkatalyse

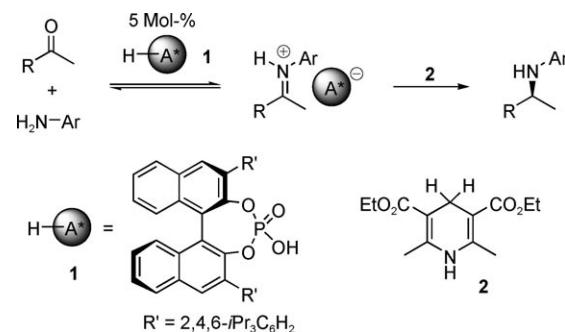
Martin Klussmann\*

Aminierungen · Asymmetrische Katalyse ·  
Hydrierungen · Organokatalyse · Übergangsmetalle

**C**hirale Amine sind wichtige Synthesebausteine für pharmazeutische und agrochemische Anwendungen, und an der Entwicklung effizienter Methoden für ihre Synthese wird intensiv gearbeitet. Die katalytische Reduktion von Ketimenen ist ein möglicher Weg zur asymmetrischen Synthese von Aminen. Attraktiver ist aber die direkte reduktive Aminierung, da sie zwei Schritte kombiniert: die Bildung der Iminzwischenprodukte aus einfachen Ausgangsstoffen (Ketonen und Aminen) und ihre Hydrierung.<sup>[1]</sup> Im Vergleich zu anderen Methoden, wie der Addition von Organometallverbindungen an Imine, ist diese Methode auch potentiell atomökonomischer und leichter durchzuführen. Trotz des stetigen Interesses in diesem Bereich wurden bis jetzt relativ wenige Methoden für die asymmetrische Reduktion von vorgebildeten Iminen oder die direkte asymmetrische reduktive Aminierung entwickelt.

Organokatalytische Methoden sind als leistungsfähige Methoden für die asymmetrische Transferhydrierung von Iminen mit dem Hantzsch-Ester **2** als Wasserstoffquelle bekannt geworden.<sup>[2–4]</sup> Imine, entweder vorgebildet oder *in situ* aus Ketonen und aromatischen Aminen hergestellt,<sup>[3,4]</sup> werden von einer Brønsted-Säure wie **1** protoniert und anschließend über einen Wasserstofftransfer durch den Hantzsch-Ester **2** reduziert (Schema 1). Stereoselektivität wird durch die chirale Brønsted-Säure induziert, die als chirales Gegenion zum protonierten Imin fungiert.<sup>[5]</sup> Hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten konnten mit einer Reihe von  $\alpha$ -verzweigten Arylalkyl- und Dialkylmethylaminen mit einer geringen Katalysatorbeladung von 1 Mol-% erreicht werden. Ein Nachteil dieser Transferhydrierungen im Vergleich zu übergangsmetallkatalysierten Reduktionen mit Wasserstoff ist die geringere Atomökonomie.

Die Übergangsmetallkatalyse erlaubt zwar die perfekte Atomökonomie mit elementarem Wasserstoff, aber Imine waren bislang eine im Vergleich zu Ketonen und Olefinen unterentwickelte Substratkasse. Kürzlich wurden einige



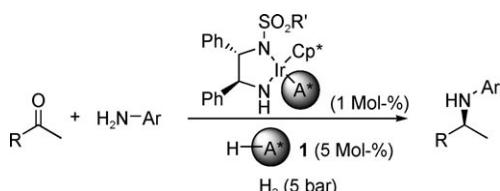
**Schema 1.** Organokatalytische Brønsted-Säure-katalysierte asymmetrische reduktive Aminierung mit dem Hantzsch-Ester **2**.

Fortschritte in diesem Bereich durch die Entwicklung von chiralen Ir-Katalysatoren für die asymmetrische Reduktion von vorgebildeten cyclischen und acyclischen Iminen gemacht.<sup>[6]</sup> Acyclische Arylalkyl- oder Dialkylimine konnten mit hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten durch einen Ir-Katalysator hydriert werden, der sowohl einen chiralen Liganden als auch ein chirales Phosphat-Gegenion als Strukturmerkmal aufweist; beide chiralen Strukturmerkmale waren für eine hohe Stereoselektivität notwendig.<sup>[6b]</sup> Zusätzlich wurde eine katalytische Menge der entsprechenden Phosphorsäure zugegeben, um die Ausbeute zu erhöhen. Ein Nachteil dieser Reaktionen ist die Notwendigkeit, in einem zusätzlichen Syntheseschritt die Imine herstellen zu müssen, aber auch die direkte übergangsmetallkatalysierte asymmetrische Aminierung von Ketonen leidet nach wie vor an einer begrenzten Substratbreite und Leistungsfähigkeit.<sup>[7]</sup>

J. Xiao et al. haben nun über eine Kombination dieser Katalysekonzepte berichtet. Sie verwendeten einen Übergangsmetallkomplex und die Brønsted-Säure **1**, um die direkte reduktive Aminierung von Ketonen mit Anilinen unter Verwendung von Wasserstoff zu ermöglichen (Schema 2).<sup>[8]</sup> Das Konzept nutzt je zwei Merkmale aus beiden Bereichen: ein chirales Phosphat-Gegenion und einen chiralen Liganden am Metall, um hohe Stereoselektivitäten zu erreichen, eine chirale Brønsted-Säure **1**, um die In-situ-Bildung der protonierten Imine aus Ketonen und primären Aminen zu mitteln, und ein Übergangsmetall zur Aktivierung von H<sub>2</sub>.

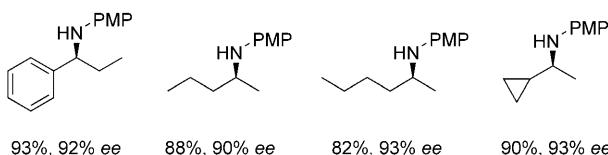
[\*] Dr. M. Klussmann

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)  
Fax: (+49) 208-306-2980  
E-Mail: klusi@mpi-muelheim.mpg.de  
Homepage: <http://www.kofo.mpg.de/klussmann/>



**Schema 2.** Kombinierte Übergangsmetall- und Brønsted-Säure-katalysierte asymmetrische reduktive Aminierung mit Wasserstoff.  
 $\text{Cp}^* = 1,2,3,4,5\text{-Pentamethylcyclopentadienyl}$ .

Der Anwendungsbereich, die Ausbeute und die Stereo-selektivität stellen eine große Verbesserung gegenüber den bereits bestehenden metallkatalysierten reduktiven Aminierungen dar. Nicht nur Arylmethylketone können als Substrate verwendet werden, sondern auch anspruchsvolle Substrate wie Arylethylketone und Dialkylketone (Schema 3).



**Schema 3.** Ausgesuchte Produktbeispiele mit Angabe der Ausbeuten und Enantioselektivitäten. PMP = *para*-Methoxyphenyl.

Bei den letztgenannten Substraten war eine Modifikation der Sulfonylgruppe des Diaminliganden notwendig, um die hohen Stereoselektivitäten aufrechtzuerhalten. Die Ausbeuten sind stets hoch, und die Enantioselektivitäten liegen zwischen 81 und 97 %. Interessant ist, dass bei den Dialkylketonen kein zusätzlicher Brønsted-Säure-Katalysator benötigt wird.

Es wird interessant sein, ob Weiterentwicklungen dieser Strategie eine Erweiterung des Anwendungsbereichs auf andere synthetisch interessante Verbindungen wie Diarylketone oder Ketoester oder auf andere Aminierungskomponenten wie *N*-Benzylamine oder Ammoniak ermöglichen werden.

Einige Fragen bezüglich des Mechanismus bleiben noch offen. Es wird angenommen, dass die Phosphorsäure drei Rollen erfüllt: Sie katalysiert als Brønsted-Säure die Bildung der Imine, und sie tritt als chirales Gegenanion sowohl für den Ir-Katalysator als auch für das Iminiumion auf. Die Ergebnisse von Xiao et al. zeigen, dass das Zusammenspiel des chiralen Diaminliganden und des chiralen Phosphat-Gegenions im Ir-Komplex von entscheidender Bedeutung für hohe Stereoselektivitäten ist.<sup>[6b,8]</sup> Die Berichte über organokatalytische reduktive Aminierungen oder Iminreduktionen hingegen offenbaren, dass ein chirales Gegenanion ausreichend

ist, um hohe *ee*-Werte in den Produkten zu erlangen.<sup>[2–4]</sup> Es scheint daher möglich, eine Kombination aus Übergangsmetall- und Brønsted-Säure-Katalysator zu entwerfen, die aus einer chiralen und einer achiralen Einheit besteht. Eine solche Kombination wäre noch einfacher und billiger einzusetzen. Allerdings könnte im System von Xiao et al. gerade die Kombination von zwei chiralen Katalysatoren für die stetig hohen *ee*-Werte über ein breites Substratspektrum verantwortlich sein.

Der Bericht von Xiao et al. ist ein weiteres Beispiel dafür, wie Entwicklungen in der Metall- und Organokatalyse gewinnbringend vereint werden können, um einen Fortschritt im Bereich der Katalyse im Allgemeinen zu erreichen.<sup>[9]</sup> Diese Entwicklungen zeigen, dass die Organokatalyse in nur wenigen Jahren bis zu einem Punkt gereift ist, an dem sie nicht länger exotisch erscheint, sondern ihren Platz im Repertoire der asymmetrischen Katalyse wohl verdient hat. Die Zukunft wird ohne Zweifel mehr dieser Kombinationen hervorbringen, die die Grenzen beider Disziplinen überschreiten.

Eingegangen am 9. Juli 2009  
Online veröffentlicht am 28. August 2009

- [1] a) V. I. Tararov, A. Börner, *Synlett* **2005**, 203–211; b) R. P. Tripathi, S. S. Verma, J. Pandey, V. K. Tiwari, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1093–1115.
- [2] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783.
- [3] S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590–7593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427.
- [4] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86.
- [5] Für Beispiele asymmetrischer Brønsted-Säure-Katalyse und Ge-nioneneffekte in Organo- und Metallkatalyse siehe: a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; b) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195; c) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496–499; d) S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336–11337, zit. Lit.
- [6] Für aktuelle Beispiele siehe: a) C. Li, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13208–13209; b) C. Li, C. Wang, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450–14451; c) G. Hou, F. Gosselin, W. Li, J. C. McWilliams, Y. Sun, M. Weisel, P. D. O’Shea, C.-y. Chen, I. W. Davies, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9882–9883, jeweils zit. Lit.
- [7] Für ein aktuelles Beispiel siehe: L. Rubio-Pérez, F. J. Pérez-Flores, P. Sharma, L. Velasco, A. Cabrera, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 265–268, zit. Lit.
- [8] C. Li, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967–6969.
- [9] Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745–2755.