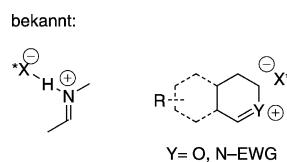


Asymmetrische Brønsted-Säure-Katalyse von Hydroaminierungen mit Dienen und Allenen^{**}

Isabelle Dion und André M. Beauchemin*

Chirale Brønsted-Säuren · Enantioselektivität ·
Heterocyclen · Hydroaminierung · Organokatalyse

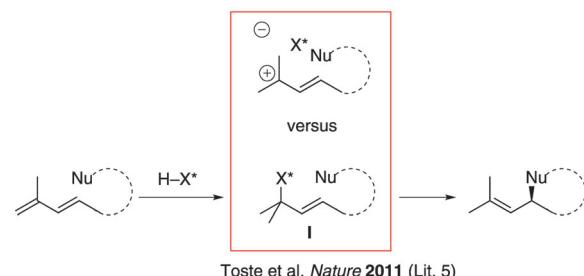
Die Koordination von Substraten an Brønsted- oder Lewis-Säuren führt in zahlreichen Reaktionen mit ungesättigten Systemen zu einer wesentlichen Reaktionsbeschleunigung durch die Bildung von elektrophileren Komplexen oder geladenen Intermediaten. Der prochirale Charakter dieser Reaktionsintermediate ebenso wie der Wunsch nach dem Zugang zu einzelnen Enantiomeren lieferten die Motivation zur Entwicklung effizienter chiraler Katalysatoren. Während katalytische Reaktionen mit chiralen Lewis-Säuren schon weit entwickelt sind, kommen Katalysestrategien unter Beteiligung von Wasserstoffbrücken oder chiralen Brønsted-Säuren gerade erst als neue Strategien auf, mit denen sich Stereoselektivität durch Assoziation oder Ionenpaarbildung induzieren lässt.^[1] Richtungweisende Arbeiten von Jacobsen und Sigman in der Organokatalyse unter Verwendung starker Wasserstoffbrückendonoren, z.B. chiralen Thioharnstoffen, und Arbeiten von Akiyama et al. sowie Terada und Uraguchi über chirale Phosphorsäurekatalysatoren haben bereits eine intensive Forschung angeregt; diese Strategien sind breit anwendbar für Heteroatom-haltige π -Systeme (Schema 1).^[2,3a,b]



Schema 1. Frühere Beispiele für die Katalyse mit chiralen Brønsted-Säuren. EWG = elektronenziehende Gruppe.

Dagegen ist die asymmetrische Brønsted-Säure-Katalyse von Reaktionen, an denen C=C-Bindungen beteiligt sind, eine anspruchsvolle Aufgabe, mit der wichtige präparative Anwendungen verbunden sind.^[4a] Unlängst veröffentlichten Toste et al. einen neuen Weg für die asymmetrische Brønsted-

Säure-Katalyse von Reaktionen mit Dienen oder Allenen (Schema 2) und beschrieben hocheffiziente intramolekulare Hydroaminierungen und Hydroarylierungen.^[5]



Schema 2. Aktivierte Intermediate in enantioselektiven Reaktionen: Reaktionspfade für Diene unter Verwendung chiraler Brønsted-Säuren (H-X*). Nu = Nucleophil.

Organokatalytisch wirkende chirale Brønsted-Säuren aktivieren normalerweise ungesättigte Kohlenstoff-Heteroatom-Systeme und induzieren Stereoselektivität durch Ionenpaarbildung. Beispielsweise können Wasserstoffbrückendonoren, wie chirale Thioharnstoffe, zum einen das Nucleophil oder Gegenanion des positiv geladenen Intermediats komplexieren oder zum anderen als Brønsted-Säuren fungieren;^[6] diese verschiedenen Aktivierungswege werden bei effizienter Übertragung der stereochemischen Information durchlaufen. Dagegen haben chirale Phosphorsäuren sowohl saure als auch Lewis-basische Eigenschaften und ermöglichen die Aktivierung beider Reaktionspartner und/oder die zweizähnige Komplexierung. Sterisch eingeschränkte Binol-haltige Phosphorsäuren (Binol = 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl) und ihre Derivate lieferten ausgezeichnete Ergebnisse in der asymmetrischen Katalyse von Reaktionen mit prochiralen Iminen.^[3c,7]

In der Arbeit von Toste et al. wurden Binol-substituierte Dithiophosphorsäuren als chirale Katalysatoren für die Cyclisierung von Nucleophilen mit aktivierten Allylintermediaten verwendet. Die beobachteten hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten brachten die Frage nach dem Mechanismus im Vergleich zu dem ähnlicher, auf Ionenpaarbildung beruhender Reaktionen auf.^[8] Weitere Untersuchungen zeigten, dass sich die Dithiophosphorsäure an das Diensubstrat addiert und zum Intermediat I führt (Schema 2). Die

[*] I. Dion, Prof. A. M. Beauchemin

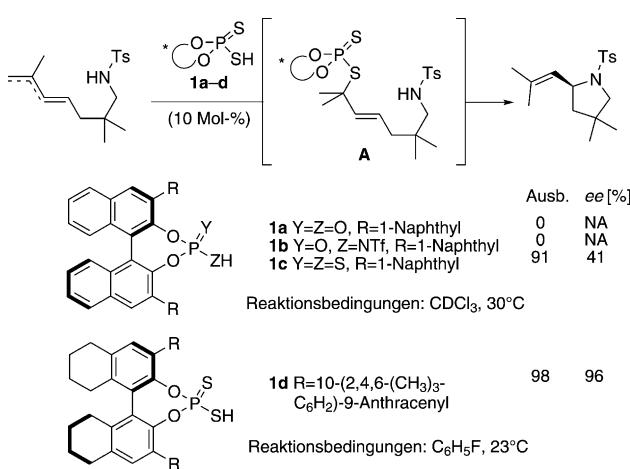
Centre for Catalysis Research and Innovation
Department of Chemistry, University of Ottawa
10 Marie-Curie, Ottawa, ON K1N 6N5 (Kanada)
E-Mail: andre.beauchemin@uottawa.ca

[**] Wir danken dem NSERC für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit über metallfreie Aminierungen und für ein PGS-D-Graduiertenstipendium (I.D.).

kurzzeitige Positionierung der chiralen konjugierten Base am Substrat bewirkt vermutlich einen effizienten Chiralitätstransfer während ihrer $S_{N}2'$ -Verdrängung durch ein internes Nucleophil. Auf diese Weise stünde die Stereoinduktion in diesem System konzeptionell mit der asymmetrischen Enamin- oder Iminiumkatalyse in Zusammenhang, wo der Katalysator kurzzeitig durch kovalente Bindung verknüpft ist und ein aktiviertes Substrat bildet. Dieser neue Stereoinduktionsweg wurde durch Nachweis des Intermediats **A** (Schema 3) mit TOF-MS sowie durch Reaktionen mit ge-

schiedenartige Systeme angewendet werden könnte. Diese Befunde sprechen dafür, dass Dithiophosphorsäuren zu Brønsted-Säure-Standardkatalysatoren bei der Entwicklung, Durchmusterung und Optimierung von Reaktionen an π -Systemen werden sollten.

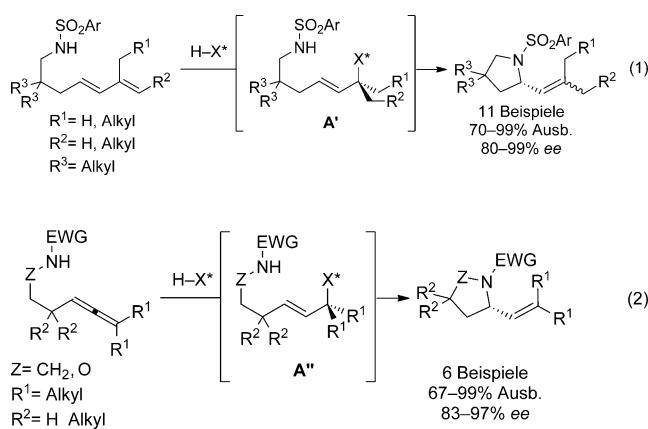
Die Hydroaminierung kann an Dienen [Gl. (1)] oder Allenen [Gl. (2)] mit hohen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen durchgeführt werden. Verschiedene Sulfonamid- und Phosphoramid-Schutzgruppen werden am nucleophilen Stickstoffatom toleriert. Außerdem ermöglichen die milden Reaktionsbedingungen das Vorhandensein einer primären *tert*-Butyldimethylsilylether-Gruppe. Auch kann das distale Alken an beiden Positionen substituiert sein. In den meisten Fällen befinden sich *gem*-Dialkylgruppen an der Hauptkette des Substrats und begünstigen vermutlich wegen des Thorpe-Ingold-Effekts die Cyclisierung. Allerdings sind diese Substituenten für Allensubstrate nicht erforderlich. *O*-Alkylhydroxylamine können ebenfalls als Nucleophile verwendet werden und eröffnen so den Zugang zu enantiomerenangereicherten Isoxazolidinen. Weiterhin wurde die Reaktion auch mit einem elektronenreichen Indol ausgeführt, das sich an das angebundene Allen addierte und so mit vergleichbarer Effizienz einen anellierten, sechsgliedrigen Carbocyclohexen bildete (ein Hydroarylierungsbeispiel).



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus und Katalysatoroptimierung. Tf = Trifluormethansulfonyl, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

spannten Substraten bestätigt, bei denen die Addition und $S_{N}2'$ -Verdrängung *syn*-stereospezifisch erfolgen. Wie im Originalbeitrag diskutiert, gibt es keinen sicheren Beleg dafür, ob die Reaktion über einen formalen $S_{N}2'$ -Mechanismus oder über ein allylisches Carbokation unter Ionenpaarbildung mit der chiralen konjugierten Base verläuft (Schema 2).^[5] Falls in der Tat die Ionenpaarbildung stattfände, wäre die Effizienz der Stereoinduktion durch das chirale Gegenion bemerkenswert.

Phosphorsäure- und Phosphoramid-Katalysatoren, die normalerweise für die asymmetrischen Katalyse unter Ionenpaarbildung verwendet werden, waren für die gewünschte Hydroaminierung ungeeignet.^[3c,4b] Daher wurde die chirale Brønsted-Säure umfassend optimiert, um hohe Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse zu erzielen. Es zeigte sich, dass die P=S-Bindung für den Ablauf der Reaktion unentbehrlich war (Schema 3, Y = S) und bessere Ergebnisse mit Dithiophosphorsäure **1d** erhalten wurden. Die Polarisierbarkeit des Schwefelatoms führt zu einer erhöhten Acidität von Dithiophosphorsäure, verwandelt das Anion in ein gutes Nucleophil und ermöglicht damit die Bildung des Intermediats **A**. Zudem verbesserten sperrige Binol-Substituenten wesentlich den Enantiomerenüberschuss, vermutlich weil sich der stereochemische Einfluss dieser sperrigen Gruppen bis hin zur Position des $S_{N}2'$ -Angiffs erstreckt. Eine weitere Optimierung führte zu einer ausgezeichneten Enantioinduktion (96 % ee). Toste et al. demonstrierten die einzigartige Reaktivität der Dithiophosphorsäure-Katalysatoren in einer Assoziations-Verdrängungs-Sequenz, die auf ver-



Bezüglich der Hydroaminierung ist diese Arbeit wegweisend; es ist die einzige effiziente, metallfreie katalytische Variante, die enantiomerenangereicherte Pyrrolidine liefert. Hoch enantioselektive intramolekulare Hydroaminierungen sind selten, erfordern Metallkatalyse und werden häufig durch den Thorpe-Ingold-Effekt ermöglicht.^[9] Diese Einschränkungen stehen vermutlich im Zusammenhang mit dem neueren Bericht von Hartwig et al. über die Thermoneutralität von intermolekularen Hydroaminierungen.^[10] Tatsächlich führt der Einfluss des Thorpe-Ingold-Effekts auf die Alkensubstrate zu einer günstigeren Reaktion, die streng unter kinetischer Kontrolle abläuft und damit die Reversibilität oder mögliche Beeinträchtigung des Enantiomerenüberschusses minimiert. Allene haben einen höheren Grundzustand, und ihre Reaktionen werden gewöhnlich stärker begünstigt (kinetisch und thermodynamisch).

Auf den ersten Blick scheint die Anwendungsbreite der Reaktion bezüglich der Dien- und Allensubstitution einge-

schränkt zu sein. Diese Spezifität ermöglicht jedoch die Bildung von hoch symmetrischen aktivierten Intermediaten [**A'** und **A''**, Gl. (1) und (2)] durch chemo- und regioselektiven Einbau von HX. Solche Intermediate sind ideal positioniert für den effizienten Transfer der Chiralität im S_N2' -Schritt, in dem die Konfiguration des Allylamins festgelegt wird. Dieser Schritt führt auch zur Extrusion der Dithiophosphorsäure, was die Bedeutung des selektiven Einbaus von HX und der effizienten Substitution für den Katalysatorumsatz illustriert. Dieses durchdachte Substratdesign war sicher erforderlich für den generellen Nachweis der Anwendbarkeit dieser Strategie in der asymmetrischen Katalyse; bei der weiteren Entwicklung der Reaktion wird man aber zweifellos daran arbeiten, die Anwendungsbreite für die Synthese zu vergrößern. Die bisherigen Ergebnisse deuten bereits an, dass die Cyclisierung verschiedener Nucleophile und intermolekulare Varianten dieser Reaktion zu einer Vielfalt an enantiomerenangereichten Molekülen führen werden.

Jenseits der traditionellen Chemie der Ionenpaarbildung hat diese neue Strategie in der asymmetrischen Katalyse zu effizienten metallfreien intramolekularen Hydroaminierungen von Dienen und Allenen geführt. Die Reaktion mit chiraler Brønsted-Säure umfasst vermutlich eine kurzzeitige kovalente Verknüpfung einer chiralen Abgangsgruppe mit dem Allylsystem und ermöglicht eine effiziente Stereoinduktion. Allgemein ebnen C_2 -symmetrische Dithiophosphorsäuren, wie **1d** (Schema 3), den Weg für eine neue Fa-

milie katalytischer Umsetzungen unter Beteiligung chiraler Brønsted-Säuren.

Eingegangen am 7. April 2011
Online veröffentlicht am 14. Juli 2011

- [1] D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 395–456.
- [2] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901–4902.
- [3] a) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356–5357; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1592–1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566–1568; c) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982.
- [4] a) H. Ishibashi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11122–11123; b) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626–9627.
- [5] N. D. Shapiro, V. Rauniar, G. L. Hamilton, J. Wu, F. D. Toste, *Nature* **2011**, 470, 245–249.
- [6] a) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743; b) H. Yamamoto, C. H. Cheon in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 119–162.
- [7] S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4193–4195.
- [8] G. Pousse, A. Devineau, V. Dalla, L. Humphreys, M.-C. Lasne, J. Rouden, J. Blanchet, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10617–10622.
- [9] T. E. Müller, K. C. Hultzsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795–3892.
- [10] A. M. Johns, N. Sakai, A. Ridder, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9306–9307.