

Duale Katalyse: eine kombinierte enantioselektive Brønsted-Säure- und metallkatalysierte Reaktion – Metallkatalyse mit chiraalem Gegenion**

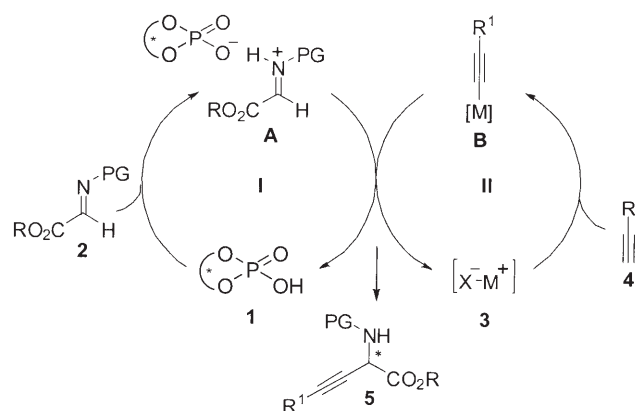
Magnus Rueping,* Andrey P. Antonchick und Claus Brinkmann

Chirale Brønsted-Säuren finden immer mehr Anwendungen in der asymmetrischen Katalyse.^[1–3] So wurde eine Reihe von hoch enantioselektiven, metallfreien Reaktionen entwickelt, die meist auf der Aktivierung des Elektrophils durch Protonierung und Bildung eines chiralen Ionenpaares basieren. Durch diese Katalyse mit chiralen Ionenpaaren konnten bereits verschiedenste Nucleophile enantioselektiv an Aldimine und Ketimine addiert werden.^[2–3] Wir konnten zudem zeigen, dass in doppelt Brønsted-Säure-katalysierten Reaktionen sowohl Elektrophil als auch Nucleophil aktiviert werden können; dies führte zur Entwicklung der ersten Brønsted-Säure-katalysierten Mannich- und Domino-Mannich-Michael-Reaktionen.^[2g–j] Kürzlich gelang uns zudem erstmals eine Brønsted-Säure-katalysierte Aktivierung von „reinen“ Carbonylverbindungen, was in der ersten organokatalytischen, enantioselektiven Nazarov-Cyclisierung resultierte.^[2k] Aufbauend auf diesen Arbeiten haben wir nun eine neuartige, duale Katalyse entwickelt, in der eine enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Aktivierung mit einer metallkatalysierten Alkinylierung kombiniert wird.

Die enantioselektive Addition von metallorganischen Verbindungen an Imine ist einer der besten Wege zur Synthese chiraler Amine.^[4] Dies gilt auch für die Alkinylierung von Nitronen, Enaminen und Aldiminen, die zu den entsprechenden Propargylaminen führt.^[5–6] Während in den letzten Jahren die ersten metallkatalysierten, enantioselektiven Alkinadditionen an Aldimine zu verzeichnen waren, wurde die enantioselektive Alkinylierung von α -Iminoestern vernachlässigt, ungeachtet der Bildung der biologisch interessanten Aminosäuren.^[5l] Dies hängt mit den häufig zu basischen Reaktionsbedingungen und dem damit einhergehenden Verlust an Enantioselektivität zusammen.

Vor diesem Hintergrund entschieden wir uns, die Brønsted-Säure-katalysierte Alkinylierung von α -Iminoestern zu untersuchen. Basierend auf unseren früheren Arbeiten^[2] zur asymmetrischen Ionenpaarkatalyse nahmen wir an, dass eine

Kombination aus einem chiralen Brønsted-Säure-Katalysator und einem Metallkatalysator die wertvollen α -Alkinylamino-säuren liefern sollte. Unser Konzept beruht dabei auf zwei parallel verlaufenden Katalysezyklen **I** und **II**, in denen gleichzeitig eine durch eine chirale Brønsted-Säure (**1**) katalysierte Aktivierung des Elektrophils **2** und eine durch ein Metallsalz (**3**) katalysierte Aktivierung des Nucleophils **4** erfolgt (Schema 1). Dabei bilden sich intermediär ein chirales



Schema 1. Kombinierte, enantioselektive Brønsted-Säure- und metallkatalysierte Alkinylierung von α -Iminoestern.

Ionenpaar **A** und ein achiraler Metallkomplex **B**, die nachfolgend unter Regeneration der Katalysatoren zur gewünschten Aminosäure **5** reagieren.

In vorhergehenden Arbeiten hatten wir gezeigt, dass chirale Binolhydrogenphosphate (**1**; Binol = 1,1'-Bi-2-naphthyl) exzellente Brønsted-Säure-Katalysatoren für die Katalyse mit chiralen Ionenpaaren sind. Daher beschlossen wir, sie als chirale Katalysatoren für die Aktivierung des α -Iminoesters **2** (Katalysezyklus **I**) zu verwenden. Als Metallsalz **3** für die Aktivierung des Alkins **4** im Katalysezyklus **II** entschieden wir uns für Silbersalze, da frühere Studien gezeigt hatten, dass Alkynyl-Silber-Derivate in protischen Medien im Allgemeinen stabil sind und dass sie nur in Gegenwart starker Säuren wie Salzsäure, Salpetersäure oder Trifluormethansulfonsäure hydrolysiert werden.^[7]

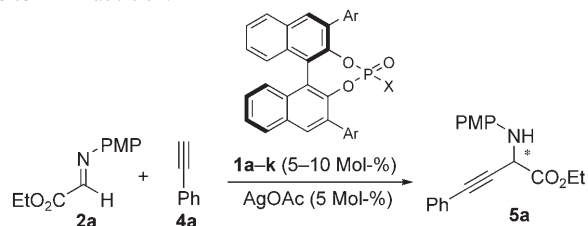
Dementsprechend führten wir die ersten enantioselektiven Alkinylierungen des α -Iminoesters **2a** mit Phenylacetylen (**4a**) in Gegenwart von 5 Mol-% Silberacetat^[8] und verschiedenen Binolphosphaten **1a–i** oder -triflylphosphoramiden **1j/k** (5–10 Mol-%) durch (Tabelle 1). Dabei lieferten die chiralen Binolphosphate **1g** und **1i** die Aminosäure **5a** mit

[*] Prof. M. Rueping, Dr. A. P. Antonchick, Dipl.-Chem. C. Brinkmann
Degussa-Stiftungsprofessur
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Max-von-Laue-Straße 7, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)
Fax: (+49) 69-798-29248
E-Mail: M.rueping@chemie.uni-frankfurt.de

[**] Die Autoren danken der Degussa AG und der DFG (Schwerpunktprogramm Organokatalyse) für finanzielle Unterstützung.

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

Tabelle 1: Chirale Brønsted-Säuren in der enantioselektiven silberkatalysierten Alkinaddition.



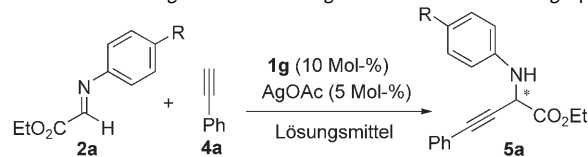
Nr. ^[a]	1	Ar	X	1 [Mol-%]	e.r. ^[b]
1	1a	Phenyl ^[c]	OH	10	57:14
2	1b	4-Biphenyl	OH	5	55:45
3	1c	1-Naphthyl ^[c]	OH	10	55:45
4	1d	2-Naphthyl	OH	10	54:46
5	1e	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	OH	5	62:38
6	1f	3,5-(tBu) ₂ PMP	OH	5	49:51
7	1g	9-Phenanthryl	OH	5	86:14
8	1g	9-Phenanthryl	OH	10	91:9
9	1h	[H] ₈ Ph ₃ Si	OH	5	69:31
10	1i	9-Anthracenyl	OH	10	91:9
11	1j	9-Phenanthryl ^[d]	NHTf	10	41:59
12	1k	9-Anthracenyl ^[d]	NHTf	10	31:69

[a] Reaktionsbedingungen: **2a**, **4a**, 5–10 Mol-% **1**, 5 Mol-% AgOAc bei Raumtemperatur in Toluol. [b] Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase bestimmt. [c] Bei 45 °C. [d] In CHCl₃. PMP = *p*-Methoxyphenyl, Tf = Triflat, [H]₈ = (*R*)-3,3'-Bis(triphenylsilyl)octahydrobinol-phosphat.

den besten Enantiomerenverhältnissen (e.r. 91:9; Tabelle 1, Nr. 8 und 10). Die Triflylphosphoramide **1j** und **1k** hingegen ergaben schlechtere Selektivitäten (Tabelle 1, Nr. 11/12).

In weiteren Experimenten wurden Lösungsmittel und Schutzgruppe variiert (Tabelle 2). So kann die kombinierte

Tabelle 2: Evaluierung von Lösungsmittel und Schutzgruppe.



Nr. ^[a]	Lösungsmittel	R	e.r. ^[b]
1	Benzol	OMe	86:14
2	Toluol	OMe	91:9
3	<i>p</i> -Xylol	OMe	84:16
4	CH ₂ Cl ₂	OMe	76:24
5	CHCl ₃	OMe	53:47
6	(<i>n</i> Bu) ₂ O	OMe	73:27
7	Toluol	OEt	82:18
8	Toluol	OPentyl	88:12
9	Toluol	OCF ₃	58:42
10	Toluol	OPh	76:24

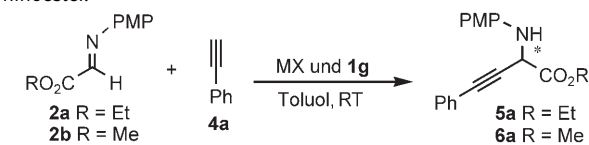
[a] Reaktionsbedingungen: **2a**, **4a**, 10 Mol-% **1g**, 5 Mol-% AgOAc bei Raumtemperatur. [b] Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase bestimmt.

Brønsted-Säure- und silberkatalysierte Alkinaddition in verschiedenen aromatischen oder halogenierten Lösungsmitteln durchgeführt werden (Tabelle 2, Nr. 1–6), wobei die besten

Selektivitäten in Toluol erzielt wurden (Tabelle 2, Nr. 2). Die Variation der Schutzgruppe durch das Einbringen sterisch anspruchsvoller Reste in 4-Position resultierte in ausgeglicheneren Enantiomerenverhältnissen (Tabelle 2, Nr. 7–10).

Nachdem wir nun die besten Bedingungen im Hinblick auf Lösungsmittel, Temperatur, Schutzgruppe und chirale Brønsted-Säure ermittelt hatten, wurden zur weiteren Reaktionsoptimierung unterschiedliche Metallsalze und Katalysatorbeladungen untersucht (Tabelle 3). Die Alkinylierung

Tabelle 3: Variation der Metallsalze, Katalysatorbeladung und *N*-PMP-Iminoester.

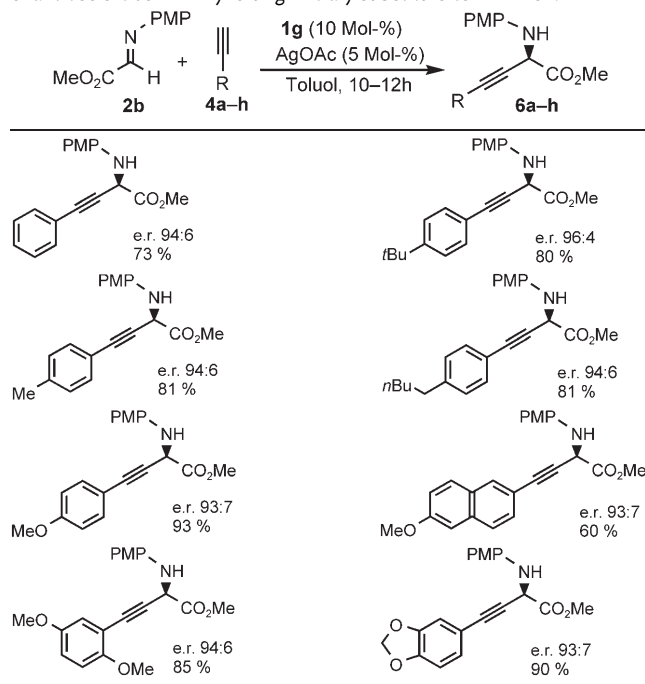


Nr. ^[a]	MX	MX [Mol-%]	1g [Mol-%]	R	e.r. ^[b]
1	–	–	10	Et	n.b. ^[c]
2	AcOAc	10	–	Et	n.b. ^[c]
3	AgOAc	5	2	Et	76:24
4	AgOAc	5	5	Et	86:14
5	AgOAc	5	10	Et	91:9
6	AgOAc	5	10	Me	94:6
7	AgOAc	5	20	Et	87:13
8	AgOBz	5	5	Et	65:35
9	Ag ₂ O	2.5	5	Et	55:45
10	Ag ₂ CO ₃	2.5	5	Et	73:27
11	AgCO ₂ CF ₃	5	10	Et	85:15
12	AgSO ₃ CF ₃	5	10	Et	72:28
13	AgNO ₃	5	10	Et	81:19
14	AgBF ₄	5	10	Et	79:21
15	CuOAc	5	10	Et	92:8
16	Cu(OAc) ₂	5	10	Et	93:7

[a] Reaktionsbedingungen: **2a**, **4a**, **1g**, AgOAc in Toluol bei Raumtemperatur. [b] Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase bestimmt. [c] Nicht bestimmt. OBz = Benzoat.

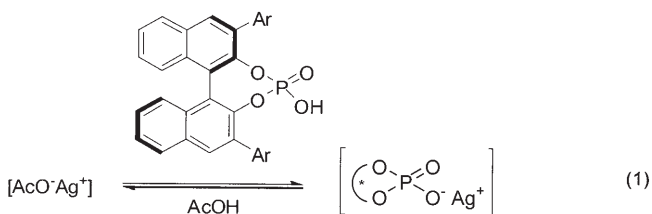
konnte mit verschiedensten Silbersalzen (Tabelle 3, Nr. 7–14) und Kupferacetaten (Tabelle 3, Nr. 15/16) durchgeführt werden. Die Kombination von 5-Mol-% Silberacetat und 10 Mol-% **1g** lieferte das Produkt **5a** mit einem Enantiomerenverhältnis von e.r. 91:9 (Tabelle 3, Nr. 5).^[9] Die Verwendung von sowohl geringeren als auch höheren Mengen der Brønsted-Säure **1g** resultierte in einem Verlust an Enantioselektivität (Tabelle 3, Nr. 3, 4 und 7). Keine Produktbildung wurde beobachtet, wenn ausschließlich die Brønsted-Säure **1g** oder Silberacetat als Metalkatalysator eingesetzt wurden (Tabelle 3, Nr. 1/2). Kupferacetate konnten ebenfalls verwendet werden, zeigten allerdings beträchtlich geringere Reaktivitäten und Ausbeuten als die Silbersalze (Tabelle 3, Nr. 15/6). Das höchste Enantiomerenverhältnis (e.r. 94:6) wurde schließlich mit dem α -Iminomethylester **2b** unter Verwendung von Silberacetat und **1g** erzielt (Tabelle 3, Nr. 6). Unter den optimierten Bedingungen setzten wir unterschiedlich arylsubstituierte Alkine in der kombinierten Katalyse ein, wobei die Produkte **6a–h** nun erstmals in guten Ausbeuten und mit guten Enantiomerenverhältnissen erhalten werden konnten (Tabelle 4).^[10]

Tabelle 4: Produkte (mit e.r.-Werten und Ausbeuten) der katalytischen enantioselektiven Alkinylierung mit arylsubstituierten Alkinen.^[a,b]



[a] Reaktionsbedingungen: **2b**, **4a-h** (2 Äquiv.), 10 Mol-% **1g**, 5 Mol-% AgOAc bei 30°C in Toluol. [b] Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase bestimmt.^[13]

Bezüglich des Reaktionsmechanismus können wir einen Austausch des Metallgegenions, der zu einem chiralen Silberkomplex führt, nicht ausschließen [Gl. (1)]. Dieser ist



vermutlich bevorzugt und ergäbe somit das erste Beispiel einer durch einen chiralen Metallkomplex in Kombination mit einer chiralen Brønsted-Säure katalysierten Reaktion.^[11,12]

Wir berichten hier erstmals von einer neuartigen dualen Katalyse, bei der eine enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Aktivierung mit einer metallkatalysierten Alkinylierung kombiniert wird. Besonders hervorzuheben sind die milden Reaktionsbedingungen und die einfache Reaktionsführung, bei der keine vorangehende Bildung eines chiralen Katalysatorkomplexes benötigt wird. Die so entstehenden neuartigen Aminosäuren können in guten Ausbeuten und hervorragenden Enantioselektivitäten (bis e.r. 96:4) isoliert werden. Darüber hinaus entspricht die hier vorgestellte Re-

aktion der ersten Addition metallorganischer Verbindungen an durch Binolphosphat aktivierte Aldimine, wobei sowohl die Brønsted-Säure als auch das Metallsalz in katalytischen Mengen eingesetzt werden. Bezüglich des Reaktionsmechanismus ist die Bildung eines chiralen Silber-Binolphosphat-Komplexes anzunehmen, was in einer neuartigen, durch ein chirales Gegenion und durch einen chiralen Metallkomplex katalysierten Reaktion resultiert.

Weiterführende Untersuchungen zur dualen Katalyse, zur Metallkatalyse mit chiralem Gegenion sowie zu möglichen Anwendungen finden derzeit statt.^[14]

Eingegangen am 5. Juni 2007

Online veröffentlicht am 10. August 2007

Stichwörter: Alkine · Asymmetrische Katalyse · Binolphosphate · Silber

- [1] Übersichtsartikel: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289; b) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062; c) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffrers, L. Zani, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758; d) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924; e) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
- [2] a) M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367; b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; c) M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *Synlett* **2006**, 1071; d) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683; e) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751; f) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617; g) M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832; h) M. Rueping, E. Sugiono, T. Theissmann, A. Kuenkel, A. Köckritz, A. Pews Davtyan, N. Nemati, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1065; i) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2007**, 144; j) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 759; k) M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097; l) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562.
- [3] Übersichtsartikel: T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999; 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) M. Terada, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Synlett* **2006**, 13; d) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254; e) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193; f) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796; g) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626; h) A. Hasegawa, Y. Naganawa, M. Fushimi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3175; i) S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074; j) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368; k) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070; l) X.-H. Chen, X.-Y. Xu, H. Liu, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802; m) H. Liu, L.-F. Cun, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023; n) M.

- Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292; o) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484; p) G. Li, Y. Liang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5830.
- [4] D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895.
- [5] a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245; b) D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373; c) C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2651; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2535; d) R. Fässler, D. E. Frantz, J. Oetiker, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3054; e) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638; f) T. F. Knöpfel, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6054; g) N. Gommermann, X. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5941; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763; h) C. Koradin, N. Gommermann, K. Polborn, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2797; i) C. Fischer, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1497; j) N. Gommermann, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2324; k) N. Gommermann, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2005**, 4175; l) J. X. Ji, J. Wu, A. S. C. Chan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 11196; m) T. F. Knöpfel, P. Zarotti, T. Ichikawa, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9682; n) P. Aschwanden, C. R. J. Stephenson, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2437; o) L. Zani, T. Eichhorn, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2587.
- [6] Ein aktueller Übersichtsartikel: L. Zani, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2006**, 4263.
- [7] U. Halbes-Letinois, J. M. Weibel, P. Pale, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 759.
- [8] Die Verwendung von Silberacetat bei der Alkinylierung von α -Iminoestern führt nur zu geringem Umsatz nach längerer Reaktionszeit: G. Lu, X. S. Li, Y. M. Li, F. Y. Kwong, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1926.
- [9] Die schlechteren Enantioselektivitäten im Vergleich zu AgOAc lassen sich dadurch erklären, dass Silbersalze wie AgNO₃ oder AgOTf in der Lage sind, die Reaktion ohne Zugabe einer Brønsted-Säure zu katalysieren (siehe Lit. [6–8]).
- [10] Dies ist das erste Beispiel, in dem Phenylacetylen und seine Derivate in der enantioselektiven Alkinylierung eingesetzt wurden, während alkylsubstituierte Alkine bereits in Lit. [51] beschrieben wurden.
- [11] a) H. Alper, N. Hamel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2803; b) M. C. Pirrung, J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987; c) J. Inanaga, H. Furuno, T. Hayano, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2211; d) J. Lacour, V. Hebbe-Viton, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 373; e) M. C. Lacasse, C. Poulard, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12440; f) V. Komanduri, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16448.
- [12] Versuche mit chiralen Silber-Binol-Komplexen in Kombination mit der achiralen Brønsted-Säure Diphenylhydrogenphosphat ergaben das Produkt nur in racemischer Form.
- [13] Experimente zur Bestimmung der absoluten Konfiguration sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [14] **Anmerkung bei der Korrektur** (31. Juli 2007): Nach der Annahme unseres Manuskripts erschien ein weiterer Artikel zur Metalkatalyse mit chiralen Gegenionen: G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496.