

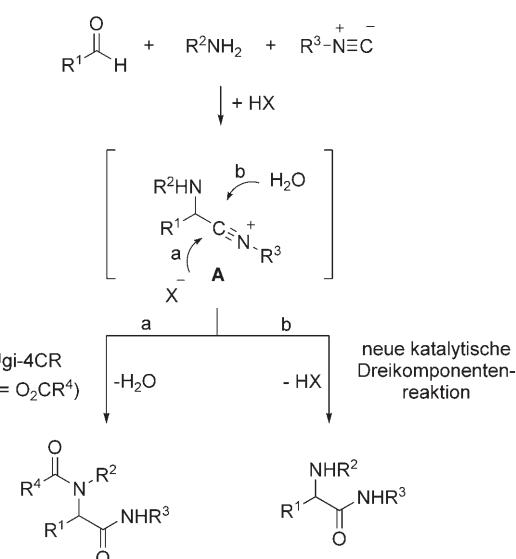
Katalytische Ugi-Dreikomponentenreaktion**

Subhas Chandra Pan und Benjamin List*

Professor Elias J. Corey zum 80. Geburtstag gewidmet

In Mehrkomponentenreaktionen (MCRs) reagieren drei oder mehr Substrate gleichzeitig miteinander.^[1] Solche Prozesse gewinnen immer mehr an Bedeutung, insbesondere beim Aufbau von Verbindungsbibliotheken. Die Ugi-Vierkomponentenreaktion (Ugi-4CR)^[2] ist ein Meilenstein auf diesem Gebiet. In dieser außergewöhnlichen Reaktion reagieren ein primäres Amin, eine Carbonylverbindung, eine Carbonsäure und ein Isocyanid zu einem α -Amidoamid. Es wurden große Anstrengungen unternommen, um das Potential der Ugi-4CR zu untersuchen.^[3] In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Varianten beschrieben, wobei das Substratspektrum erweitert wurde und intramolekulare Transformationen etabliert wurden.^[4]

Besonders die Arbeitsgruppen von Zhu^[5] und Dömling^[6] waren an der Weiterentwicklung dieser Reaktion beteiligt.^[7] Man nimmt an, dass die Ugi-Reaktion über ein Nitriliumion **A** verläuft, das durch die Addition des Isocyanids an ein in situ erzeugtes Iminiumion entsteht. Das Produkt wird durch die nucleophile Addition eines Carboxylations und eine anschließende Mumm-Umlagerung gebildet (Schema 1, Weg a). Es sollte aber auch möglich sein, das Nitriliumion **A** nicht mit einem Caboxylation sondern mit dem bei der Iminbildung freigesetzten Wassermolekül abzufangen. Bei diesem Ansatz, der das Potenzial der Säurekatalyse birgt, darf die Säure HX keine Carbonsäure sein (Schema 1, Weg b). Unseres Wissens ist eine solche Ugi-Dreikomponentenreaktion, die einen Aldehyd, ein primäres Amin und ein Isocyanid in ein α -Amidoamid überführt, nicht bekannt.^[8] Diese neue Reaktion fand unser Interesse, weil die Produkte zur Synthese von α -Aminosäuren und deren Derivaten verwendet werden können. Hier beschreiben wir die erste katalytische Ugi-Dreikomponentenreaktion, in der Wasser als internes Nucleophil wirkt. Es stellte sich heraus, dass Phenylphosphinsäure (**10**) der beste Katalysator für diese perfekt atomökonomische Reaktion ist. Phosphinsäuren stellen eine neue Katalysatorklasse in der Organokatalyse dar.



Schema 1. Ugi-4CR und die neue Dreikomponentenreaktion.

Die neue Reaktion läuft ohne Katalysator nicht ab: Die Reaktion von Benzaldehyd (**1a**), *p*-Anisidin (**2a**) und *tert*-Butylisocyanid (**3a**) bei Raumtemperatur in Toluol ergab nach drei Tagen keine detektierbaren Mengen des gewünschten Produkts **4a**; das Erwärmen auf 80 °C für 24 h war ebenso erfolglos. Daher testeten wir verschiedene Brønsted-Säure-Katalysatoren für diese Reaktion (Tabelle 1): *p*-Tolulsulfinsäure (**5**) ergab auch bei 80 °C keinen Umsatz zum gewünschten Produkt (Tabelle 1, Nr. 1). Ein geringer Umsatz wurde mit Phenylboronsäure (**6**) oder Diphenylphosphat (**7**) als Katalysator erhalten (Nr. 2 und 3). Auch Sc(OTf)₃ (**8**) vermittelte die Reaktion, allerdings wurde nur ein geringer Umsatz beobachtet (Nr. 4), und Phenylphosphonsäure (**9**) gab ebenfalls nur einen moderaten Umsatz (Nr. 5). Bemerkenswerterweise erwies sich Phenylphosphinsäure (**10**) als sehr aktiver Katalysator, der das gewünschte Produkt mit einem Umsatz von 95 % lieferte (Nr. 6).^[9] Diphenylphosphinsäure (**11**) und Diphenylphosphinoxid (**12**) waren hingegen inaktiv (Nr. 7 und 8). Eine Verringerung der Katalysatormenge auf 5 Mol-% **10** resultierte in deutlich niedrigeren Ausbeuten. Es wurden auch andere Lösungsmittel getestet, aber Toluol ergab im Allgemeinen die besten Ausbeuten (siehe die Hintergrundinformationen für Details).

Wir untersuchten die Anwendungsbreite der neuen Dreikomponentenreaktion mit Phosphinsäure (**10**) als Katalysator und Toluol als Lösungsmittel. Zunächst wurden verschiedene Aldehyde (**1**) mit *p*-Anisidin (**2a**) als Aminkomponente und *tert*-Butylisocyanid (**3a**) umgesetzt (Tabelle 2).

[*] S. C. Pan, 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

[**] Wir danken der DFG (Schwerpunktprogramm „Organokatalyse“ SPP1179) für ihren Beitrag zur Finanzierung dieser Arbeit, der Max-Planck-Gesellschaft, Novartis (Young Investigator Award an B.L.), dem Fonds der Chemischen Industrie 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.

Tabelle 1: Identifizierung eines effizienten Katalysators für die Ugi-Dreikomponentenreaktion.

			$\xrightarrow[\text{Toluol, 80 }^\circ\text{C, 24 h}]{\text{Katalysator (10 Mol-\%)}}$
1a	2a	3a	4a
5	6	7	8
9	10	11	12
Nr.	Katalysator		Umsatz [%] ^[a]
1	5		0
2	6		8
3	7		15
4	8		30
5	9		35
6	10		95
7	11		8
8	12		0

[a] Gaschromatographisch bestimmt.

Tabelle 2: Katalytische Ugi-Dreikomponentenreaktion von verschiedenen Aldehyden mit *tert*-Butylisocyanid und *p*-Anisidin.^[a]

			$\xrightarrow[\text{Toluol, 80 }^\circ\text{C}]{\text{10 (10 Mol-\%)}}$	
1	2a	3a		4
Nr.	R ¹	Produkt	t [h]	Ausbeute [%] ^[b]
1	Ph	4a	12	91
2	4-MeOC ₆ H ₄	4b	12	88
3	4-ClC ₆ H ₄	4c	20	78
4	2-ClC ₆ H ₄	4d	20	82
5	2-Naphthyl	4e	20	87
6 ^[c]	(E)-CH=CHPh	4f	20	83
7	3-Pyridyl	4g	20	51
8	iPr	4h	20	74
9	cHex	4i	20	81
10	tBu	4j	20	52
11	nBu	4k	20	61

[a] Reaktionsbedingungen: Aldehyd **1** (0.5 mmol), *p*-Anisidin (**2a**, 0.5 mmol), *tert*-Butylisocyanid (**3a**, 0.5 mmol) und Katalysator **10** (0.05 mmol) wurden bei 80 °C in Toluol (0.5 mL) gerührt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel. [c] 20 Mol-% Katalysator **10**.

Die Reaktionen verliefen für alle untersuchten Aldehyde effizient und in guten Ausbeuten. Besonders hohe Ausbeuten wurden mit aromatischen Aldehyden (Nr. 1–5) sowie mit einem α,β -ungesättigten Aldehyd (Nr. 6) erhalten. Der heteroaromatische 3-Pyridylcarbaldehyd kann in dieser Reaktion mit mittleren Ausbeuten eingesetzt werden (Nr. 7), und

auch α -verzweigte und α -unverzweigte aliphatische Aldehyde erzielten gute Ausbeuten (Nr. 8–11).

Weiterhin wurden verschiedene Amine in der Reaktion mit Benzaldehyd (**1a**) als Aldehydkomponente und *tert*-Butylisocyanid (**3a**) eingesetzt (Tabelle 3). Dabei ergaben ver-

Tabelle 3: Katalytische Ugi-Dreikomponentenreaktion von Benzaldehyd mit *tert*-Butylisocyanid und verschiedenen Aminen.^[a]

			$\xrightarrow[\text{Toluol, 80 }^\circ\text{C}]{\text{10 (10 Mol-\%)}}$	
1a	2	3a		4

Nr.	R ²	Produkt	t [h]	Ausbeute [%] ^[b]
1	2-Naphthyl	4l	20	83
2	4-CF ₃ C ₆ H ₄	4m	20	81
3	4-CO ₂ EtC ₆ H ₄	4n	20	88
4	3-ClC ₆ H ₄	4o	20	74
5	3-Pyridyl	4p	20	81
6	PhCH ₂	4q	20	42
7 ^[c]	(Ph) ₂ CH	4r	36	36
8	Allyl	4s	20	40
9	R ² NH=(Ph) ₂ NH	4t	36	41

[a] Reaktionsbedingungen wie in Tabelle 2. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel. [c] 20 Mol-% Katalysator **10**.

schiedene aromatische Amine die Produkte in hohen Ausbeuten (Nr. 1–4). Die elektronischen Eigenschaften des aromatischen Systems der Aminkomponente scheinen keinen Einfluss auf die Ausbeute zu nehmen. Auch das heteroaromatische Pyridylamin lieferte das gewünschte Produkt in guter Ausbeute (Nr. 5). Die Reaktion läuft auch mit Benzylamin und Benzhydrylamin ab, allerdings sind die Ausbeuten etwas geringer (Nr. 6 und 7). Darüber hinaus wurde ein Allylamin getestet, das moderate Ausbeuten lieferte (Nr. 8); mit einem sekundären Amin wurde das Produkt **4t** in 41 % Ausbeute erhalten (Nr. 9).

Die Isocyanidkomponente unserer Reaktion konnte problemlos variiert werden: Sowohl Cyclohexyl- als auch Benzylisocyanid ergaben die gewünschten Produkte in hohen Ausbeuten (Tabelle 4, Nr. 1 und 2), und langkettige Isocyanide

Tabelle 4: Katalytische Ugi-Dreikomponentenreaktion von Benzaldehyd mit *p*-Anisidin und verschiedenen Isocyaniden.^[a]

			$\xrightarrow[\text{Toluol, 80 }^\circ\text{C}]{\text{10 (10 Mol-\%)}}$	
1a	2a	3		4

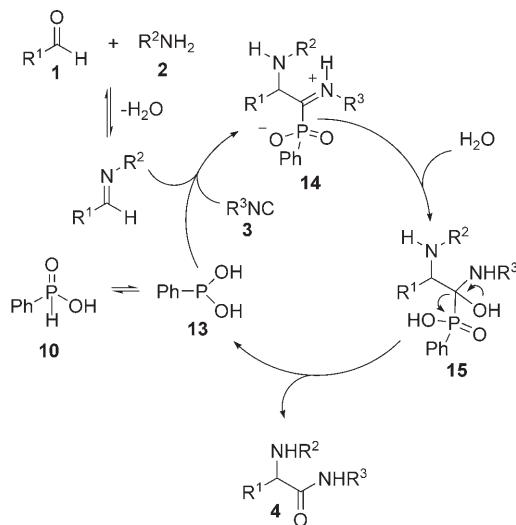
Nr.	R ³	Produkt	t [h]	Ausbeute [%] ^[b]
1	cHex	4u	20	78
2	Bn	4v	36	64
3	tBuCH ₂ C(Me) ₂	4w	20	62
4	EtO ₂ CCH ₂	4x	20	83
5	pTsCH ₂	4y	20	68

[a] Reaktionsbedingungen wie in Tabelle 2 beschrieben. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel.

nide (Nr. 3) lieferten ebenso gute Resultate wie funktionalisierte Isocyanide (Nr. 4 und 5).

Bisher wurden noch keine detaillierten mechanistischen Studien ausgeführt, doch es ist ein Katalysezyklus denkbar, der zum α -Aminoamid 4 führt (Schema 2). Phenylphosphin-

in der medizinischen Chemie und in der Synthese von Pflanzenschutzmitteln finden. Weitere Studien zur Entwicklung einer asymmetrischen katalytischen Variante^[12] und zur Rolle der Phosphinsäure sowie die Erforschung weiterer katalytischer Reaktionen mit Isocyaniden sind in Planung.



Schema 2. Vorschlag für den Mechanismus der katalytischen Ugi-Dreikomponentenreaktion.

säure (**10**) kann als Brønsted-Säure betrachtet werden, ihr Tautomer (**13**), die Phosphonige Säure, hingegen als Lewis-Base; beide Eigenschaften könnten für die effektive Katalyse notwendig sein. Ein möglicher Katalysezyklus beginnt mit der Protonierung des in situ erzeugten Imins. Anschließend wird das Nitriliumion, das durch die Addition des Isocyanids entsteht, vom nucleophilen Phosphinat anion unter Bildung des Intermediats **14** abgefangen. Dann reagiert das Wasser, das bei der Iminbildung freigesetzt wurde, mit **14** zur Zwischenstufe **15**, die in das α -Aminoamid **4** und den Katalysator **10** zerfällt. Zwar haben wir für diesen Mechanismus keine Beweise, doch Goulioukina et al.^[10] berichteten nach der Einreichung dieses Manuskripts über eine Studie zu Synthese von α -Iminophosphonaten, die für unsere Hypothese sprechen. Sie beobachteten die Hydrolyse eines α -Iminophosphonats zu dem entsprechenden Amid als ungewollte Nebenreaktion, was unseren Vorschlag in Hinsicht auf das α -Iminophosphinat **14** und dessen schnelle Hydrolyse zum Amid **4** über das Intermediat **15** stützt. Trotzdem können andere Reaktionsmechanismen nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend haben wir eine effiziente, durch Phosphinsäure katalysierte Ugi-Dreikomponentenreaktion entwickelt. Die Umsetzung von einfach verfügbaren Substraten mit dem Katalysator **10** führt in guten Ausbeuten zu den Produkten **4**. Durch die große Anwendungsbreite, die einfache präparative Ausführung und die milden Reaktionsbedingungen stellt dieser Ansatz eine aussichtsreiche Herstellungsmethode für unterschiedliche α -Aminoamide dar. Zusätzlich zum offensichtlichen Nutzen in der Synthese von α -Aminosäure-Derivaten könnte unsere Reaktion auch Anwendung beim Aufbau von Verbindungsbibliotheken^[11] sowie

Experimentelles

Aldehyd **1** (0.5 mmol), Amin **2** (0.5 mmol), Isocyanid **3** (0.5 mmol) und Katalysator **10** (10 Mol-%) wurden in einen trockenen Kolben gegeben und mit wasserfreiem Toluol (0.5 mL) versetzt. Nach 12–36 h bei 80°C wurde die Mischung direkt säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (Ethylacetat/Hexan), und sauberes Produkt **4** wurde erhalten.

Eingegangen am 30. Januar 2008
Online veröffentlicht am 28. März 2008

Stichwörter: α -Aminoamide · Mehrkomponentenreaktionen · Phosphinsäuren · Ugi-Reaktionen

- [1] a) *Multicomponent Reactions* (Hrsg.: J. Zhu, H. Bienaymé), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, zit. Lit.; b) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1628–1661; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602–1634; c) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133–1144; d) R. V. A. Orru, M. D. Greef, *Synthesis* **2003**, 1471–1499; e) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321–3329; f) L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 366–374.
- [2] I. Ugi, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9–22; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8–21.
- [3] a) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89; b) S. Marcaccini, T. Torroba, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 632–639; c) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300–3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210; d) I. Ugi, B. Werner, A. Dömling, *Molecules* **2003**, *8*, 53–56.
- [4] a) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123–131; b) L. Weber, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1241–1253; c) C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51–80.
- [5] a) X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877–880; b) G. Zhao, X. Sun, H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6700–6701; c) E. González Zamora, A. Fayol, M. B. Choussy, A. Chiaroni, J. Zhu, *Chem. Commun.* **2001**, 1684–1685; d) P. Cristau, J. P. Vors, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079–4082; e) P. Janvier, X. Sun, H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560–2567; f) A. Fayol, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3785–3787; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3633–3635; g) P. Janvier, H. Bienaymé, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4467–4470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4291–4294; h) P. Janvier, M. Bois-Choussy, H. Bienaymé, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 835–838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 811–814; i) A. Fayol, C. Housseman, X. Sun, P. Janvier, H. Bienaymé, J. Zhu, *Synthesis* **2005**, 161–165; j) A. Fayol, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 239–242; k) D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6926–6927; l) C. Housseman, J. Zhu, *Synlett* **2006**, 1777–1779; m) T. Pirali, G. C. Tron, J. Zhu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4145–4148; n) D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2537–2540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2485–2488; o) T. Ngouansavanh, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5877–5880; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5775–5778; p) J.-M. Grassot, G. Masson, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 961–964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 947–950.

- [6] a) B. Beck, M. Magnin-Lachaux, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2875–2878; b) B. Beck, G. Larbig, B. Mejat, M. Magnin-Lachaux, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1047–1050; c) J. Kolb, B. Beck, M. Almstetter, S. Heck, E. Herdtweck, A. Dömling, *Mol. Diversity* **2000**, 6, 297–313; d) B. Henkel, B. Westner, A. Dömling, *Synlett* **2003**, 2410–2412; e) B. Beck, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2004**, 6, 39–42; f) A. Dömling, K. Illgen, *Synthesis* **2005**, 662–667; g) A. Dömling, B. Beck, T. Fuchs, A. Yazbak, *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 872–880; h) A. Dömling, E. Herdtweck, S. Heck, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1745–1747; i) A. Dömling, B. Beck, U. Eichelberger, S. Sakamuri, S. Menon, Q-Z Chen, Y Lu, L. A. Wessjohann, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7393–7397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7235–7239.
- [7] Ausgewählte aktuelle Beiträge anderer Gruppen: a) C. Masdeu, E. Gómez, N. A. O. Williams, R. Lavilla, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3103–3106; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3043–3046; b) W.-M. Dai, H. Li, *Tetrahedron* **2007**, 63, 12866–12876; c) L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 8175–8178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7961–7964; d) L. El Kaïm, M. Gageat, L. Gaultier, L. Grimaud, *Synlett* **2007**, 500–502; e) G. B. Giovenzana, G. C. Tron, S. D. Paola, I. G. Menegotto, T. Pirali, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1117–1120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1099–1102; f) L. J. Diorazio, W. B. Motherwell, T. D. Sheppard, R. B. Waller, *Synlett* **2006**, 2281–2283; g) W. Keung, F. Bakir, A. P. Patron, D. Rogers, C. D. Priest, V. Darmohusodo, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 733–737; h) K. Rikimaru, A. Yanagisawa, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett* **2004**, 41–44.
- [8] Vorher wurden nur sekundäre Amine in einer nichtkatalytischen Variante genutzt: a) I. Ugi, C. Steinbrückner, DE 1103337, **1959**; b) I. Ugi, S. Cornelius, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 734–742; c) J. W. McFarland, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179–2181; d) N. Kreutzkamp, K. Lämmerhirt, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 394–395; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 372–373; e) Y. Tanaka, T. Hasui, M. Suginome, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4407–4410. Aktuelle Ugi-Dreikomponentenreaktionen mit Ammoniumchlorid: f) L. B. Mullen, J. D. Sutherland, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8209–8212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8063–8066.
- [9] Die neuesten Veröffentlichungen, in denen Phenylphosphinsäure als Brønsted-Säure-Katalysator eingesetzt wurde: a) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15696–15697; b) S. C. Pan, J. Zhou, B. List, *Synlett* **2006**, 3275–3276.
- [10] N. S. Goulioukina, G. N. Bondarenko, S. E. Lyubimov, V. A. Davankov, K. N. Gavrilov, I. P. Beletskaya, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 482–492.
- [11] Übersichten zum Aufbau von Verbindungsbibliotheken: a) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, 287, 1964–1969; b) P. Arya, D. T. H. Chou, M.-G. Baek, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 351–358; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 339–346; c) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 48–60; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46–58; d) P. Arya, R. Joseph, Z. Gan, B. Rakic, *Chem. Biol.* **2005**, 12, 163–180; e) D. S. Tan, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, 1, 74–84.
- [12] Mit der chiralen Phosphorsäure 3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)binaphthylhydrogenphosphat (10 Mol-%) als Katalysator wurde das Produkt **4a** in 15 % Ausbeute mit e.r. = 59:41 erhalten. Die neue chirale Phosphinsäure 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylidiphosphinsäure (10 Mol-%) als Katalysator ergab das Produkt **4a** in 90 % Ausbeute mit e.r. = 52:48.