

Übergangsmetallkatalysierte propargylische Substitutionen

Natalie Ljungdahl und Nina Kann*

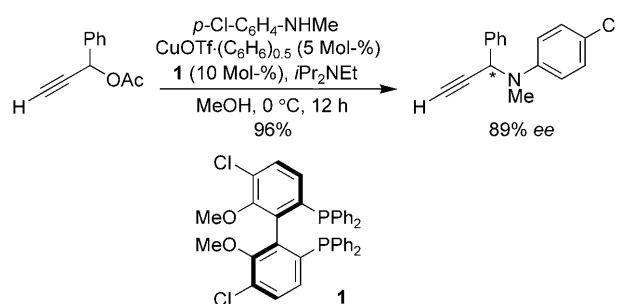
Alkine · Asymmetrische Katalyse · Nucleophile Substitutionen · Propargylische Substitutionen · Übergangsmetalle

Die nucleophile Substitution von Allylverbindungen unter Übergangsmetallkatalyse wurde ausgiebig untersucht,^[1] doch überraschenderweise war die entsprechende katalytische propargylische Substitution bis kürzlich nicht von gleichem Interesse. Die Nicholas-Reaktion, die eine nucleophile Substitution an Cobalt komplexierter Propargylalkohole umfasst, ermöglicht den Einbau unterschiedlicher funktioneller Gruppen durch den Einsatz verschiedener Nucleophile, erfordert jedoch eine stöchiometrische Menge an Metallkomplex.^[2] Aus diesem Grund werden katalytische Propargylierungsverfahren benötigt, bei deren Entwicklung mehrere Faktoren zu berücksichtigen sind: 1) die Art der Nucleophile; 2) Einschränkungen im Hinblick auf das Propargylsubstrat (terminal/intern, aliphatisch/aromatisch); 3) möglicherweise die Notwendigkeit einer vorausgehenden Aktivierung der Hydroxyfunktion; 4) das Risiko einer konkurrierenden Allenbildung; 5) der mögliche Ausbau als asymmetrische Variante. Hier diskutieren wir aktuelle Entwicklungen auf diesem Gebiet, wobei insbesondere asymmetrische Verfahren betrachtet werden. Organokatalytische Methoden wurden kürzlich von Kabalka und Yao^[3] abgehandelt und bleiben daher unberücksichtigt.

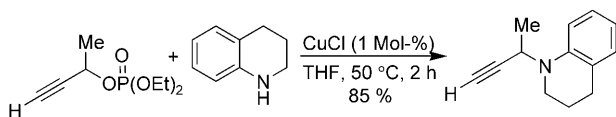
Die kupferkatalysierte Propargylierung wurde als eine der ersten übergangsmetallkatalysierten propargylischen Substitutionen im Jahr 1994 von Murahashi et al. beschrieben.^[4] Sie untersuchten mehrere Kupferkatalysatoren für die Reaktion von Propargylphosphaten mit Amin-Nucleophilen (Schema 1). Dabei wurden mit Kupfer(I)-chlorid die besten Ergebnisse erzielt. Mithilfe dieses Katalysators wurden Pro-

pargylamine in hohen Ausbeuten erhalten. Die Reaktion war auf terminale Alkine beschränkt, die allerdings sowohl mit aliphatischen als auch mit aromatischen Aminen umgesetzt werden können.

Nishibayashi et al. untersuchten die entsprechende asymmetrische kupferkatalysierte Propargylierung unter Verwendung von Kupfer(I)-triflat und chiralen Diphosphanliganden.^[5] Als Nucleophile wurden verschiedene Anilinderivate getestet, wobei mit chloresubstituiertem *N*-Methylanilin ein Produkt mit 89% *ee* gebildet wurde (Schema 2). Aliphatische Amin-Nucleophile ergaben geringere Enantioselektivitäten. Die Reaktion beschränkt sich auf terminale Propargylacetate mit aromatischen Substituenten; der Einsatz eines aliphatischen Propargylacetats blieb erfolglos.



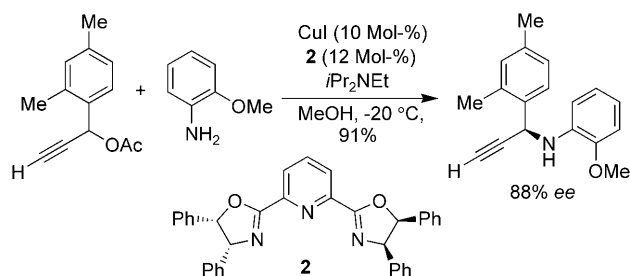
Schema 2. Kupferkatalysierte asymmetrische propargylische Aminierung mit dem Derivat **1** des biphep-Liganden. biphep = (6,6'-Dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphan), Tf = Trifluormethansulfonyl.



Schema 1. Ein frühes Beispiel: die kupferkatalysierte propargylische Aminierung.

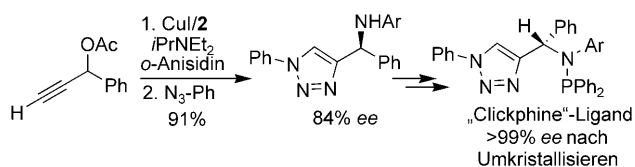
[*] Dr. N. Ljungdahl, Dr. N. Kann
Organic Chemistry
Department of Chemical and Biological Engineering
Chalmers University of Technology, 41296 Göteborg (Schweden)
Fax: (+46) 31-772-3858
E-Mail: kann@chalmers.se

Zur gleichen Zeit setzten van Maarseveen et al. chirale Bisoxazolinliganden (pybox) in kupferkatalysierten propargylischen Aminierungen ein.^[6] Es wurden vier verschiedene Kupferkomplexe sowie acht Pybox-Liganden in der propargylischen Substitution von terminalen Propargylacetaten mit Anilinderivaten untersucht. Die besten Ergebnisse lieferte die Kombination aus Kupfer(I)-iodid und dem Liganden **2**: Die Substitutionsprodukte wurden mit bis zu 88% *ee* gebildet (Schema 3). Dabei war die Art der Base nicht nur für die Reaktionsgeschwindigkeit, sondern auch für die Stereoselektivität entscheidend: Diisopropylamin erwies sich als optimal; stärkere Basen ergaben niedrigere Ausbeuten und



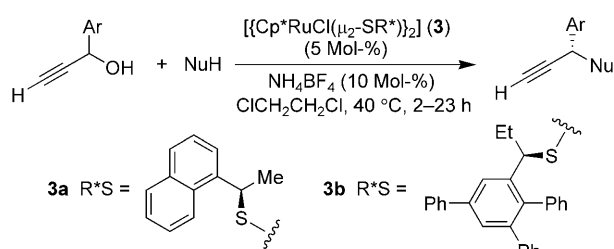
Schema 3. Kupferkatalysierte asymmetrische Propargylierung mit einem Pybox-Liganden **2**. pybox = Pyridin-2,6-bisoxazolin.

Enantioselektivitäten. Außerdem waren aliphatische Substrate mit dieser Methode nicht kompatibel, da die in diesem Fall für einen ausreichenden Umsatz notwendigen höheren Temperaturen die Enantioselektivität verringerten. Das Verfahren ist vermutlich auf terminale Alkine beschränkt: Beim Versuch der Umsetzung eines internen Alkins wurde keine Reaktion beobachtet. Diese Methode zur kupferkatalysierten propargylyschen Substitution wurde in der Synthese eines chiralen P,N-Liganden („Clickphine“) mit einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zu einem Eintopfprozess kombiniert (Schema 4).



Schema 4. Synthese eines chiralen P,N-Liganden durch eine Eintopfreaktion aus CuI-katalysierter asymmetrischer propargylyscher Substitution und Cycloaddition.

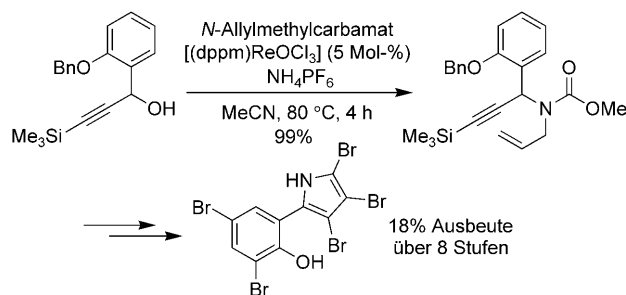
Der vermutlich wichtigste Beitrag auf dem Gebiet der katalytischen Propargylierung stammt von Nishibayashi, Uemura et al., die Thiolat-verbrückte Dirutheniumkomplexe in der nucleophilen Substitution von terminalen und internen Propargylalkoholen mit verschiedenen Nucleophilen untersuchten. Diese Methode wurde bereits in Übersichten besprochen,^[3,7] sodass wir uns hier auf die asymmetrische Variante konzentrieren. Dirutheniumkomplexe **3** mit chiralen Thiolat-Brückenliganden katalysierten die Reaktion des Nucleophils Aceton mit aromatischen Propargylalkoholen (Schema 5). Zunächst wurden mit dem Komplex **3a** nur mäßig



Schema 5. Asymmetrische propargylysche Substitution mit chiralen Thiolat-verbrückten Rutheniumkomplexen.

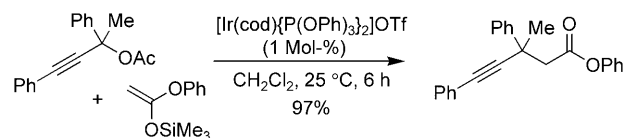
Enantioselektivitäten beobachtet;^[8a] doch die Modifizierung des Liganden (in **3b**) steigerte den Enantiomerenüberschuss des Produkts schließlich auf 82 % *ee*.^[8b] Mit aromatischen Nucleophilen wurden Produkte mit bis zu 95 % *ee* gebildet, wenn das Propargylsubstrat ebenfalls eine aromatische Gruppe enthielt.^[8c,d] Die Autoren nehmen an, dass π - π -Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Ringen des Substrats und des Liganden für die Stereoselektivität der Reaktion entscheidend sind.

Nicht nur Ruthenium- und Kupferkomplexe katalysieren die nucleophile propargylysche Substitution: Über eine palladiumkatalysierte propargylysche Aminierung wurde schon früh von Marshall und Wolf berichtet.^[9] Bei einer rhodiumkatalysierten Aminierung von Propargylcarbonaten verwendeten Evans und Lawler einen modifizierten Wilkinson-Katalysator.^[10] Toste et al. nutzten [(dppm)ReOCl₃] als Katalysator für die Kupplung von Alkoholen, Allylsilanen, aromatischen Verbindungen und elektronenarmen Aminen mit Propargylalkoholen.^[11] Die Aminierung wurde in der Synthese des marinen Antibiotikums Pentabrompseudilin angewendet, das die Lipogenase des menschlichen Organismus wirksam hemmt (Schema 6).^[11d]



Schema 6. Synthese des marinen Antibiotikums Pentabrompseudilin durch eine rhodiumkatalysierte propargylysche Aminierung. dppm = Ph₂PCH₂PPh₂.

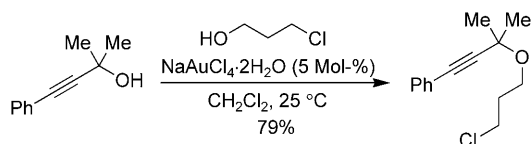
Eine iridiumkatalysierte Propargylierung wurde von Matsuda et al. beschrieben: [Ir(cod){P(OPh)₃}₂]OTf erwies sich nach Aktivierung mit H₂ in Reaktionen von internen Propargylestern mit Silylenolethern als effizienter Katalysator.^[12] Die besten Ergebnisse wurden mit tertiären Propargylacetaten erhalten (Schema 7), während primäre und sekundäre Substrate Diethylphosphat als Abgangsgruppe und eine höhere Reaktionstemperatur erforderlich machten.



Schema 7. Iridiumkatalysierte Substitution von Propargylacetaten. cod = 1,5-Cyclooctadien.

Auch Goldspezies erwiesen sich als leistungsfähige Katalysatoren für die propargylysche Substitution, was zuerst von Campagne et al. gezeigt wurde.^[13a] Besonders erfolgreich

waren dabei Gold(III)-Komplexe. Interne Propargylalkohole mit elektronenschiebenden Substituenten wurden mit verschiedenen Kohlenstoff- und Heteroatom-Nucleophilen umgesetzt, wobei Halogensubstituenten mit den Reaktionsbedingungen vereinbar waren (Schema 8). Dyker et al. nutzten die goldkatalysierte Propargylierung zum Aufbau von Heterocalixaren-Liganden, die Porphyrinen ähnlich sind.^[13b]



Schema 8. Gold(III)-katalysierte direkte Umwandlung eines tertiären Propargylalkohols in einen chlosubstituierten Ether.

Obleich bei der Entwicklung der katalytischen propargylichen Substitution Fortschritte gemacht wurden, sind immer noch etliche Probleme zu lösen. Viele der beschriebenen Methoden beschränken sich auf terminale Alkine. Die Umwandlungen mit zweikernigen Rutheniumkatalysatoren wurden bisher am intensivsten erforscht, doch selbst diese Verfahren sind nur auf bestimmte Substrate anwendbar: Tertiäre Propargylalkohole sind weniger reaktiv, und die Reaktion wird in einigen Fällen durch elektronische Einflüsse beeinträchtigt. Bemerkenswert an der rutheniumkatalysierten Methode ist jedoch, dass die Propargylalkohole direkt, ohne vorherige Umwandlung des Hydroxysubstituenten in eine bessere Abgangsgruppe, eingesetzt werden können. Propargylamine sind wichtige Zwischenstufen in der organischen Synthese und besitzen in einigen Fällen sogar selbst biologische Aktivität. Etliche Synthesemethoden für Propargylamine sind jedoch auf die Verwendung von Anilinen und/oder Sulfonamiden als Nucleophile beschränkt. Die kürzlich beschriebene katalytische asymmetrische propargyliche Substitution ist ein wichtiger Fortschritt, der neue Entwicklungen auf dem Gebiet erwarten lässt. Von besonderem Interesse ist der Einsatz von aromatischen Nucleophilen in der asymmetrischen Variante, da diese Umwandlung formell einer asymmetrischen Friedel-Crafts-Reaktion entspricht.^[14] Obleich noch immer einige Probleme bestehen, können katalytische propargyliche Substitutionen bereits sehr selektiv und effizient ausgeführt werden. In naher Zukunft sind

daher zahlreiche neue Anwendungen dieser vielseitigen Reaktionen vorstellbar.

Online veröffentlicht am 19. Dezember 2008

- [1] Eine neuere Übersicht zur asymmetrischen allylischen Substitution: G. Helmchen in *Asymmetric Synthesis—The Essentials* (Hrsg.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 95–99.
- [2] K. M. Nicholas, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207–214.
- [3] G. W. Kabalka, M. L. Yao, *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 28–32.
- [4] a) Y. Imada, M. Yuasa, I. Nakamura, S. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2282–2284; ein neueres Anwendungsbeispiel: b) Z. P. Zhan, S. P. Wang, X. B. Cai, H. J. Liu, J. L. Yu, Y. Y. Cui, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2097–2102.
- [5] G. Hattori, H. Matsuzawa, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3841–3843; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3781–3783.
- [6] R. J. Detz, M. M. E. Delville, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3837–3840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3777–3780.
- [7] Übersichten: a) Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 135–150; b) Y. Nishibayashi, S. Uemura in *Metal Vinylidenes and Allenylidenes in Catalysis: From Reactivity to Applications in Synthesis* (Hrsg.: C. Bruneau, P. H. Dixneuf), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, Kap. 7.
- [8] a) Y. Nishibayashi, G. Onodera, Y. Inada, M. Hidai, S. Uemura, *Organometallics* **2003**, *22*, 873–876; b) Y. Inada, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7893–7895; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7715–7717; c) H. Matsuzawa, K. Kanao, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5561–5564; d) H. Matsuzawa, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6608–6611; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6488–6491.
- [9] J. A. Marshall, M. A. Wolf, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3238–3239.
- [10] P. A. Evans, M. J. Lawler, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5092–5094; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4970–4972.
- [11] a) B. D. Sherry, A. T. Radosevich, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6076–6077; b) M. R. Luzung, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15760–15761; c) J. J. Kennedy-Smith, L. A. Young, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1325–1327; d) R. V. Ohri, A. T. Radosevich, K. J. Hrovat, C. Musich, D. Huang, T. R. Holman, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2501–2504.
- [12] I. Matsuda, K. Komori, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9072–9073.
- [13] a) M. Georgy, V. Boucard, J. M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14180–14181; b) J. Liu, E. Muth, U. Flörke, G. Henkel, K. Merz, J. Sauvageau, E. Schwake, G. Dyker, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 456–462.
- [14] T. B. Poulsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903–2915.