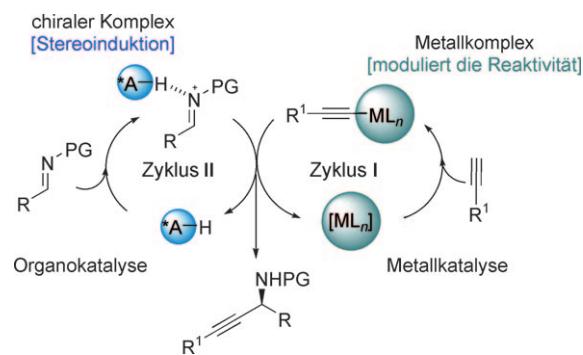


Asymmetrische Alkinylierung von Iminen durch Kooperation von Wasserstoffbrücken und Metallkatalyse**

Pedro de Armas, David Tejedor und Fernando García-Tellado*

Asymmetrische Katalyse · Brønsted-Säuren ·
Kooperative Katalyse · Organokatalyse ·
Übergangsmetalle

Chirale Propargylamine sind wichtige Bausteine bei der Totalsynthese von komplexen Naturstoffen,^[1] Pharmaka^[2] und Pflanzenpestiziden (Herbizide und Fungizide).^[3] Außerdem weisen einige Propargylaminderivate selbst auch interessante biologische Eigenschaften auf.^[4] Der schnellste Zugang zu diesen wichtigen Synthesebausteinen beruht auf der asymmetrischen Alkinylierung von Iminen. Trotz ihrer Bedeutung ist die Zahl der vorliegenden Herstellungsmethoden immer noch spärlich.^[5] Dabei handelt es sich hauptsächlich um metallorganische Verfahren mit Kupfer,^[6] Zink,^[7] Zirconium^[8] oder Bor^[9] und Lewis-Basen als chiralen Liganden, die typischerweise kompliziert aufgebaut und nur durch mehrstufige Synthesen zugänglich sind. Die Optimierung dieser Liganden durch strukturelle oder funktionelle Modifikationen ist häufig nicht einfach, da sie zeitaufwändige Manipulationen an funktionellen Gruppen erfordern. Daher wären Verfahren, die einfache, leichter erhältliche chirale Liganden nutzen, äußerst wünschenswert. Als eine solche Alternative erschienen nun kooperative Katalysemodelle, die auf chiralen Brønsted-Säuren und der Metallkatalyse beruhen. Wie neueste Untersuchungen zeigen,^[10,11] sind hoch enantioselektive Alkinylierungen von Iminen entsprechend des in Schema 1 gezeigten kooperativen Katalysemodells möglich. Das Modell umfasst zwei definierte, parallele Katalysezyklen: die Addition von Metallalkinyliden an Imin (Zyklus I)^[12] und die Anwendung chiraler Brønsted-Säuren als Imin-Aktivatoren (Zyklus II).^[13]



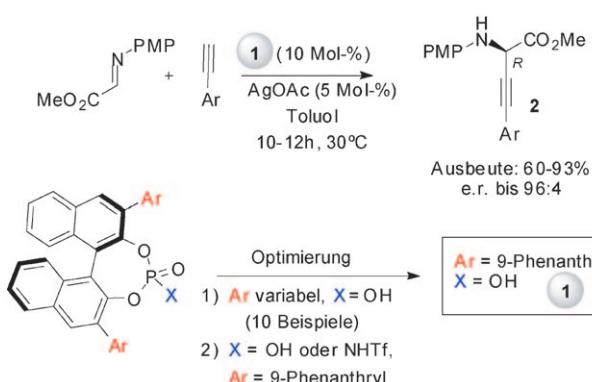
Schema 1. Kombinierte enantioselektive Brønsted-Säure- und metallkatalysierte Alkinylierung von Iminen. PG = Schutzgruppe.

Während dem metallorganischen Zyklus I die Aufgabe zukommt, den achiralen Alkinylmetall-Reaktanten bereitzustellen, erzeugt der organokatalytische Zyklus II das chirale Ionenpaar, das die aktivierte Imin-Komponente enthält. Die Reaktion dieser beider Komponenten sollte zu dem entsprechenden Propargylamin führen; dabei werden die Katalysatoren freigesetzt, und die Zyklen beginnen von neuem. Dieses Katalysemodell verfügt über zwei wichtige praktische Merkmale: Erstens ist der chirale Katalysator leicht zugänglich, weil eine große Auswahl an chiralen Brønsted-Säuren kommerziell verfügbar ist (Aminosäuren, natürliche Carbonsäuren, chirale Phosphorsäuren), und zweitens sind achirale Liganden wesentlich besser kommerziell erhältlich als ihre chiralen Entsprechungen, sodass die Reaktivität des Metallkomplexes sehr viel leichter abzustimmen ist. Trotz dieser offensichtlichen Vorteile wurden kooperative Katalysatoren, die sowohl Brønsted-Säuren als auch Metalle umfassen, kaum untersucht,^[14] und es wurden bisher nur wenige Systeme verwirklicht, die nach diesem Muster arbeiten.^[15]

Rueping et al.^[10] führten ein kooperatives Brønsted-Säure/Metall-System zur enantioselektiven Alkinylierung von α -Iminoestern ein (Schema 2). Die Reaktion von arylsubstituierten Alkinen und N-geschützten α -Iminoestern in Gegenwart von katalytischen Mengen eines Silbersalzes (5 Mol-%) sowie einer chiralen Phosphorsäure (10 Mol-%) erzeugt α -Aminopropargylsäuren **2** in guten Ausbeuten (60–93 %) und Enantioselektivitäten (e.r. bis 96:4). Für dieses System sind

[*] Dr. P. de Armas, Dr. D. Tejedor, Dr. F. García-Tellado
Departamento de Química Biológica y Biotecnología
Instituto de Productos Naturales y Agrobiología
Consejo Superior de Investigaciones Científicas Astrofísico
Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife (Spanien)
Fax: (+34) 922-260-135
E-Mail: fgarcia@ipna.csic.es
Homepage: <http://www.ipna.csic.es/departamentos/qbb/qb/>
Dr. P. de Armas, Dr. D. Tejedor, Dr. F. García-Tellado
Instituto Canario de Investigación del Cáncer (Spanien)
Homepage: <http://www.icic.es>

[**] Die Autoren danken dem spanischen MCINN (CTQ2008-06806-C02-02), MSC ICSIII (RETICS RD06/0020/1046) sowie FUNCIS (REDEFAC PI 01/06 und 35/06) für finanzielle Unterstützung.



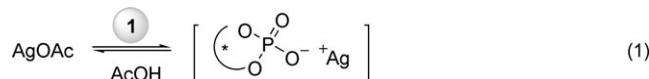
Schema 2. Katalytische enantioselektive Alkinierung von α -Imino-estern mit Arylalkinen. PMP = *para*-Methoxyphenyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

Silberalkinylide aus zwei Gründen optimal geeignet: 1) Sie werden durch den Phosphorsäure-Katalysator nicht hydrolysiert, und 2) sie addieren nicht an nichtaktiviertes Imin. ^[16] Diese beiden Eigenschaften gewährleisten die Unabhängigkeit der beiden Katalysezyklen und verstärken ihre Kooperativität.

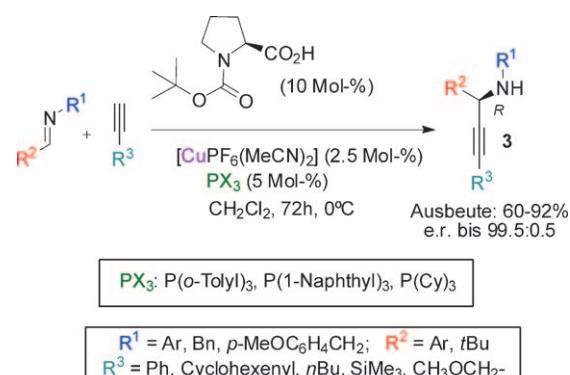
Schema 2 skizziert die besten experimentellen Bedingungen, die für dieses System gefunden wurden. Das Gegenion erwies sich als wichtig, um die Reaktivität des Alkinylids zu regulieren, wobei Silberacetat die besten Ergebnisse hinsichtlich Ausbeute und Enantioselektivität ergab. Silbernitrat, -triflat oder -tetrafluoroborat funktionierten weniger gut – vermutlich weil sie die Reaktion auch in Abwesenheit von Brønsted-Säuren katalysieren. ^[12,16] Ein Screening des Brønsted-Säure-Katalysators wurde mit 12 Binolderivaten durchgeführt, die unterschiedliche aromatische Substituenten am Binol-System sowie eine Phosphorsäure- oder eine Phosphoramid-Gruppe enthielten (Schema 2). Eine ausgedehnte Strukturvariation dieser Katalysatoren erfordert zeitaufwändige chemische Transformationen von kommerziell erhältlichen Binol-Vorstufen. Unter den überprüften chiralen Phosphorsäuren lieferte der Katalysator 1, mit chiralem Binol-Gerüst und einer Phosphorsäuregruppe, die von zwei sperrigen 9-Phenanthryl-Substituenten flankiert wird, in Hinblick auf Ausbeute und Enantioselektivität die besten Ergebnisse.

Die Autoren schlugen einen Mechanismus vor, der zwei unterschiedliche katalytische Prozesse vereint: 1) eine kooperative Katalyse durch eine chirale Brønsted-Säure und einen achiralen Metallkomplex (siehe Schema 1) und 2) eine Katalyse durch einen Komplex aus dem Metallion und einem chiralen Gegenion [Gl. (1)]. ^[17] der durch den Austausch von Acetat gegen das chirale Phosphat entstehen könnte. Ein solcher chiraler Silberkomplex würde wiederum in einem chiralen Silberalkinylid resultieren. Bemerkenswert ist hierbei, dass bei Verwendung chiraler Silber-Binol-Komplexe in Gegenwart von achiralen Diphenylhydrogenphosphaten racemische Aminosäuren erhalten wurden. Unabhängig von der Art des am Organometallzyklus I beteiligten Silbersalzes scheint somit ein asymmetrischer Organokatalysezyklus II für die Enantioselektivität erforderlich zu sein (Schema 1). Ließe sich dieses Modell bestätigen, würde das Phosphat seine Chiralität sowohl auf das Metallsalz (Zyklus I) als auch, über

einen Wasserstoffbrücken-Komplex, auf das Imin übertragen (Zyklus II). Es wäre ein schönes Beispiel für eine Reaktion, die von einem chiralen Metallkomplex in Verbindung mit einer chiralen Brønsted-Säure katalysiert würde. Um dies zu beweisen, sind allerdings weitere Experimente notwendig.



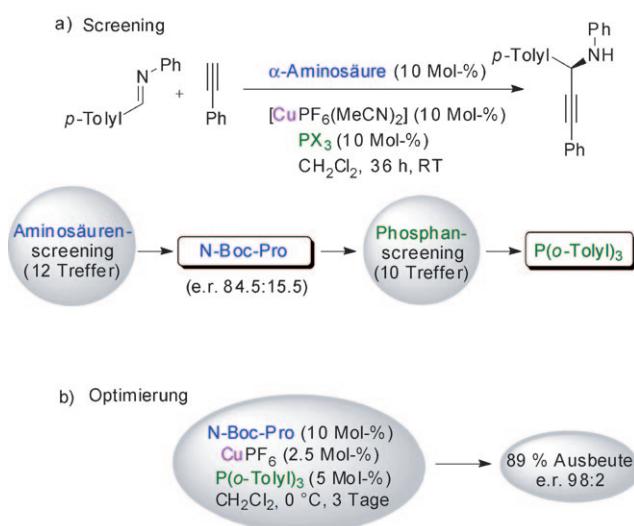
Arndtsen und Mitarbeiter berichteten vor kurzem über eine neue Entdeckung. ^[11] Sie führten ein kooperatives Katalysemodell ein, in dem α -Aminosäuren als chirale Katalysatoren, Kupferalkinylide als Nucleophile und N-geschützte Imine als Substrate dienen (Schema 3). Bei der Umsetzung



Schema 3. Asymmetrische Metallkatalyse mit α -Aminosäuren unter Beteiligung von Wasserstoffbrücken. Cy = Cyclohexyl, Bn = Benzyl.

geeigneter N- und C-Arylimine mit terminalen Alkinen in Gegenwart von katalytischen Mengen an N-Boc-Prolin (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl), Kupfersalzen und tertiären Phosphanen entstehen Propargylamine in Ausbeuten bis 92 % und mit hohen Enantioselektivitäten (e.r. bis 99.5:0.5). Der beschleunigende Einfluss der Aminosäure ermöglicht die Verwendung elektronenreicher N-Alkylimine, die bisher wegen ihrer herabgesetzten Elektrophilie als unreaktiv in Alkinierungen galten. Wie die Autoren berichten, katalysiert die Kombination von N-Boc-Prolin und $[\text{Cu}(\text{P}(1\text{-Naphthyl})_3)]\text{PF}_6$ die Reaktion von *N*-Benzyl-*p*-tolylimin und Ethylbenzol zu dem entsprechenden Propargylamin in hervorragender Ausbeute (92 %) und Enantioselektivität (e.r. 96.5:3.5).

Die wichtigsten Vorteile dieses Verfahrens liegen in seiner Flexibilität und praktischen Anwendbarkeit. Obwohl die α -Aminosäure als primäre Quelle der Stereoinduktion direkt an dem chiralen Wasserstoffbrücken-Komplex mit dem Imin beteiligt ist, nimmt auch der Raumbedarf des Kupferkatalysators einen erheblichen Einfluss auf die Stereoselektivität. Da zahlreiche α -Aminosäuren und tertiäre Phosphane kommerziell erhältlich sind, gestaltet sich die Suche nach der optimalen Katalysatorkombination für ein bestimmtes Substrat unkompliziert. Schema 4 stellt ein bemerkenswertes Beispiel vor: Das direkte Screening von 12 kommerziell er-

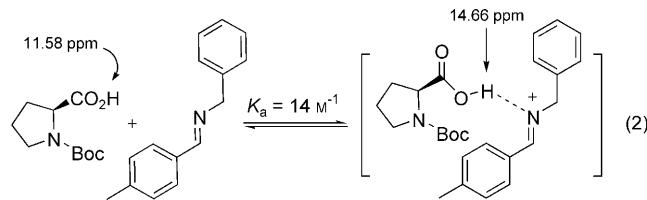


Schema 4. Screening und Optimierung der besten Katalysatorkombination.

hälftlichen N-Boc-geschützten α -Aminosäuren identifizierte N-Boc-Prolin als die optimale α -Aminosäure für diese Reaktion (Schema 4a). Wie die Autoren angeben, ist ein einziger Laborarbeitstag für dieses Screening ausreichend. Ebenso unkompliziert verlief das zweite Screening zur Ligandenoptimierung unter Verwendung von 10 käuflichen tertiären Phosphanen und N-Boc-Prolin als chiralem Imin-Aktivator. Aus diesem Screening ging $\text{P}(\text{o-Tolyl})_3$ als optimaler Ligand hervor (Schema 4a). Sobald die beste Katalysatorkombination gefunden war, machte es eine Optimierung der Reaktionsbedingungen möglich, das entsprechende Propargylamin in 89 % Ausbeute und 98:2 e.r. zu gewinnen (Schema 4b). Anders als bei Katalysatorsystemen, die Komplexe mit chiralen Liganden verwenden,^[5] kann im vorgestellten System nach dem Baukastenprinzip eine große Zahl verschiedener Katalysatoren aus den verfügbaren Aminosäuren und Phosphanen erzeugt werden. Hierbei ist das Screening häufig allein durch die Geschwindigkeit der HPLC-Analyse begrenzt.

Erste Studien zum Reaktionsmechanismus sprechen für eine Assoziation von α -Aminosäure und Imin während der Katalyse. Eine ¹H-NMR-Titration von N-Boc-Prolin mit (*p*-Tolyl)HC≡N(Bn) zeigte eine beträchtliche Tieffeldverschiebung des Protonensignals für $-\text{CO}_2\text{H}$ (von $\delta = 11.58$ zu 14.66 ppm), wie es für eine Wasserstoffbrücke zu erwarten ist [Gl. (2)]. Titrationsstudien ergaben eine Assoziationskonstante von 14 M^{-1} . Übereinstimmend mit dieser schwachen Wechselwirkung bei der Bildung des chiralen Wasserstoffbrücken-Komplexes im Verlauf der Katalyse (siehe Schema 1) zeigten kinetische Studien, dass die Reaktionsgeschwindigkeit erster Ordnung bezüglich N-Boc-Prolin (im Bereich von 3 bis 50 Mol-%) sowie unabhängig von der CuPF_6 -Konzentration ist (im Bereich von 10 bis 60 Mol-%). Diese Daten stützen das Modell in Schema 1, demzufolge zwei unterschiedliche Katalysezyklen ohne gegenseitige Beeinflussung parallel ablaufen. Obgleich in diesem Szenario eine sekundäre Koordination zwischen α -Aminosäure und Kupferzentrum zu erwarten ist, weist die beobachtete Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der CuPF_6 -

Konzentration (nullter Ordnung) darauf hin, dass Cu und α -Aminosäure separate Aufgaben erfüllen können. Es ist bemerkenswert, dass der Enantiomerenüberschuss im Bereich der verwendeten Konzentrationen konstant bleibt.



Die Rolle der α -Aminosäure wurde durch die Beobachtung einer Inhibition bestätigt, die nach der Zugabe von Triethylamin (20 Mol-%) zum Reaktionsgemisch eintritt. Erwartungsgemäß inhibiert die Säure-Base-Reaktion zwischen dieser Base und der α -Aminosäure den Zyklus II und somit die gesamte Katalyse. Dieser Befund ist in Übereinstimmung mit der niedrigen Produktausbeute (16 %), die bei einer Reaktion ohne Säurekatalysator erzielt wurde. Obwohl noch kein Modell für die beobachtete Stereoinduktion aufgestellt wurde, scheint die α -Aminosäure eine entscheidende Rolle zu spielen. Andere chirale Säuren, die H-Brücken bilden, waren ebenfalls in der Lage, die Reaktion zu katalysieren, jedoch mit verminderter Enantioselektivität: Beispiele hierfür sind (*S*)-Mandelsäure (e.r. 59.5:40.5) und *L*-2-Pyrrolidon-5-carbonsäure (e.r. 1:1).

Zusammenfassend eröffnen die beiden Systeme einen neuen Weg, um Chiralität in die Metallkatalyse einzubringen, und zwar durch die Bildung chiraler Wasserstoffbrücken-Komplexe zwischen einem chiralen Brønsted-Säure-Derivat und dem Imin-Substrat (Organokatalyse) in Gegenwart eines achiralen Metallalkinylids (Metallkatalyse). Unbeantwortet sind noch einige interessante Fragen hinsichtlich des Mechanismus, insbesondere was eine mögliche Beteiligung der Brønsted-Säure als chirales Gegenion im metallorganischen Katalysezyklus betrifft. Beide vorgestellten Beispiele zeigen, wie Entwicklungen in der Metall- und Organokatalyse kombiniert werden können, um einfache und hocheffiziente Katalysesysteme hervorzu bringen. Dabei ist die Verbindung von α -Aminosäure- und Metallkatalyse aufgrund ihrer Praktikabilität und Effizienz besonders aussichtsreich. Es wird interessant sein zu verfolgen, ob die zukünftigen Entwicklungen dieser Strategie eine Erweiterung des Anwendungsbereichs ermöglichen. Ohne Zweifel ist das neuartige kooperative Katalysemodell von nun an zu den leistungsfähigen Methoden der asymmetrischen Katalyse zu rechnen^[18].

Eingegangen am 26. Oktober 2009
Online veröffentlicht am 28. Dezember 2009

[1] Ausgewählte Beispiele: a) J. J. Fleming, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926–3927; b) B. Jiang, M. Xu, *Angew. Chem. 2004*, *116*, 2597–2600; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2543–2546; c) T. Yoon, M. D. Shair, S. J. Danishefsky, G. K. Shulte, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3752–3754, zit. Lit.

[2] Ausgewählte Beispiele: a) A. Hoepping, K. M. Johnson George, J. Flippen-Anderson, A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2064–2071; b) N. Miyachi, F. Kanda, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3511–3513; c) M. Shibasaki, Y. Ishida, G. Iwasaki, T. Iimori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3488–3489.

[3] C. Swithenbank, P. J. McNulty, K. L. Viste, *J. Agric. Food Chem.* **1971**, *19*, 417–4422.

[4] a) J. L. Wright, T. F. Gregory, S. P. Kesten, P. A. Boxer, K. A. Serpa, L. T. Meltzer, L. D. Wise, S. A. Espitia, C. S. Konkoy, E. R. Whittemore, R. M. Woodward, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3408–3419; b) P. H. Yu, B. Davis, A. A. Boulton, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3705–3713.

[5] Ausgewählte Übersichten: a) B. M. Trost, A. H. Weissie, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963–983; b) D. Tejedor, S. López-Tosco, F. Cruz-Acosta, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2124–2131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2090–2098.

[6] Ausgewählte Beispiele: a) M. Irmaka, M. M. K. Boysena, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 403–405; b) Z. Shao, J. Wang, K. Ding, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2375–2379; c) T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6097–6099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971–5973; d) N. Gommermann, C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5941–5944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763–5766; wegweisende Arbeiten zur enantioselektiven Cu-katalysierten Alkylierung von Iminen: C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638–5639.

[7] L. Zani, T. Eichhorn, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2587–2600.

[8] J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3273–3275.

[9] T. R. Wu, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 15–18.

[10] M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027–7030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903–6906.

[11] Y. Lu, T. C. Johnstone, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11284–11285.

[12] Eine Übersicht: L. Zani, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2006**, 4263–4275.

[13] Eine Übersicht: T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010.

[14] Neuere Übersichten: a) J.-K. Lee, M. C. Kung, H. H. Kung, *Top. Catal.* **2008**, *49*, 136–144; b) J. C. Mareque Rivas, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1434–1449.

[15] Ausgewählte neuere Beispiele: a) Z.-Y Han, H. Xiao, X.-H. Chen, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182–9183; b) W. Hu, X. Xu, J. Zhou, W.-J. Liu, H. Huang, J. Hu, L. Yang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782–7783; c) S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336–11337.

[16] a) U. Halbes-Letinois, J. M. Weibel, P. Pale, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 759–769. b) Während Silbernitrat und -triflat die Alkylierung von α -Iminoestern ohne Brønsted-Säuren katalysieren, führt Silberacetat auch nach längeren Reaktionszeiten nur zu einem geringen Umsatz: J.-X. Ji, T. T.-L. Au-Yeung, J. Wu, C.-W. Yip, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 42–44; die Ag-katalysierte Dreikomponentenreaktion von Aldehyden, cyclischen Dialkylaminen und terminalen Alkinen verläuft in Abwesenheit von Coaktivatoren in Wasser: C. Wei, Z. Li, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473–4475.

[17] Bezuglich neuerer Beispiele zu dieser Katalyse siehe Lit. [15c] und G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. MBA, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496–499; ein Perspektivartikel: J. Lacour, D. Linder, *Science* **2007**, *317*, 462–463.

[18] Z. Shao, H. Zhan, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745–2755.

Hinweis: An diesem Manuskript wurden seit seiner Veröffentlichung als Early View geringfügige Veränderungen vorgenommen.
Die Redaktion.