

C-H-Aktivierung

**Eine enantioselektive, Kupfer(I)-katalysierte
Drei-Komponenten-Reaktion zur Synthese von
Propargylaminen****

Nina Gommermann, Christopher Koradin,
Kurt Polborn und Paul Knochel*

Die katalytische, enantioselektive Knüpfung von C-C-Bindungen ist eine wichtige Reaktionsklasse.^[1] Besonders attraktiv sind Mehrkomponenten-Reaktionen, die den Aufbau von mehreren Bindungen inklusive neuer C-C-Bindungen in einer Eintopfprozedur erlauben.^[2] Um eine optimale Atomökonomie^[3] zu erreichen und die Bildung von Metallsalzen als Nebenprodukten in stöchiometrischen Mengen zu vermeiden, wurde von uns^[4] und anderen^[5] der Einsatz von Alkinen als nucleophile Reaktionskomponente untersucht. Alkine vom Typ **1** können mit einem Caesiumsalz als Base in situ katalytisch deprotoniert und mit Aldehyden und Ketonen zu Propargylalkoholen umgesetzt werden.^[6] Kürzlich konnten wir zeigen, dass eine Vielzahl von Enaminen mit terminalen Alkinen in Gegenwart von Kupfer(I)-Salzen und Quinap (**2**)^[7] reagieren und dabei Propargylamine mit bis zu 90% *ee* liefern.^[4] Um die Synthese der empfindlichen Enamine zu vermeiden und den Anwendungsbereich dieser Propargylaminsynthese auf nichtenolisierbare Aldehyde, d.h. Aldehyde, von denen keine Enamine generiert werden können, zu erweitern, haben wir eine Drei-Komponenten-Reaktion^[8] zwischen einem Alkin **1**, einem Aldehyd **3** und einem sekundären Amin **4** untersucht. Dabei fanden wir, dass

[*] Prof. Dr. P. Knochel, Dipl.-Chem. N. Gommermann, Dr. C. Koradin,
Dr. K. Polborn
Department Chemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77680
E-mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken der Chemetall GmbH (Frankfurt), der Degussa AG (Frankfurt) und der BASF AG (Ludwigshafen) für Chemikalienspenden. N. G. dankt der DFG für ein Stipendium im Rahmen des SPP 1118 „Sekundäre Wechselwirkungen als Steuerungsprinzip zur gerichteten Funktionalisierung reaktionsträger Substrate“.

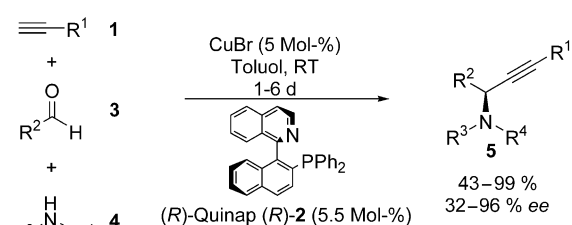


Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Propargylamine vom Typ **5** in Toluol in Gegenwart von CuBr (5 Mol-%), (*R*)-Quinap ((*R*)-**2**) (5.5 Mol-%) und 4-Å-Molekularsieb in exzellenten Ausbeuten (bis 99%) und guten Enantioselektivitäten (bis 96% *ee*) gebildet werden (Schema 1 und Tabelle 1).

Die Reaktionsdauer beträgt üblicherweise zwischen einem halben und zwei Tagen für die Reaktion ohne den chiralen Liganden und zwischen einem und sechs Tagen für die enantioselektive Reaktion. In den meisten Fällen sind die Ausbeuten hoch. Das Alkin kann Aryl- ($R^1 = \text{Ph}$) oder Alkylsubstituenten ($R^1 = \text{Bu}$) enthalten (Einträge 1 und 2 in Tabelle 1). Die resultierenden Propargylamine **5a** und **5b** wurden in 98 bzw. 85% Ausbeute und 86 bzw. 82% *ee* erhalten. Verzweigte aliphatische Aldehyde wie Isobutyraldehyd führten zu den erwarteten Propargylaminen, z. B. **5c** und **5d** in 60 bzw. 99% Ausbeute und 84 bzw. 83% *ee* (Einträge 3 und 4). Mit Trimethylsilylacetylen wird die Enantioselektivität der Reaktion mit verzweigten Aldehyden noch besser: Die Propargylamine **5e–g** entstanden in 72–99% Ausbeute und 92–96% *ee* (Einträge 5–7). Ebenso können aromatische Aldehyde eingesetzt werden, wobei weder Elektronen schiebende noch Elektronen ziehende Substituenten in *para*-Position einen deutlichen Einfluss auf die Enantioselektivität haben (Einträge 8–10). Dagegen beeinflussen sie die Ausbeute deutlich: **5j** ($R = \text{CF}_3$) wird mit 43%, **5i** ($R = \text{OMe}$) mit 76% Ausbeute erhalten. Sterische Einflüsse sind deutlich wichtiger; so führt ein *ortho*-Substituent im Aldehyd (2-Methylbenzaldehyd) zu einer drastischen Abnahme des Enantiomerenüberschusses (**5k**: 84%, 32% *ee*, vgl. Einträge 8 und 11). Heterocyclische Aldehyde wie Benzothienyl-3-formaldehyd und 3-Furfural sind ebenso einsetzbar – die entsprechenden Propargylamine **5l** und **5n** entstanden in 80 (78% *ee*) bzw. 55% Ausbeute (64% *ee*).

Bemerkenswerterweise ist diese Reaktion hoch diastereoselektiv, wenn ein chirales Amin oder ein chiraler Aldehyd eingesetzt wird (Schema 2): Die Reaktion des Prolinderivats **6** mit aromatischen oder aliphatischen Aldehyden und Phenylacetylen zu den Propargylaminen **7** in guten Diastereoselektivitäten^[9] belegt dies ebenso wie die



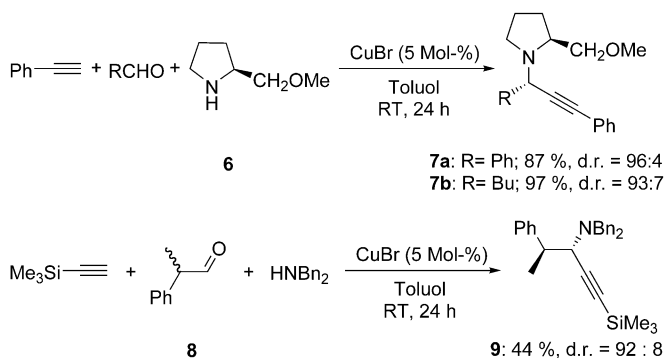
Schema 1. Enantioselektive Drei-Komponenten-Reaktion zur Synthese von Propargylaminen.

Tabelle 1: Enantioselektive, Kupfer(I)-katalysierte Drei-Komponenten-Synthese von Propargylaminen **5**.

Nr.	R^1	R^2	R^3	5	Ausbeute (%) ^[a]	% <i>ee</i> ^[b]
1	Ph	<i>i</i> Bu	Bn	5a : $R = \text{Ph}$	98	86
2	<i>n</i> Bu	<i>i</i> Bu	Bn	5b : $R = n\text{Bu}$	85	82
3	Ph	<i>i</i> Pr	Bn	5c : $R = \text{Ph}$	60	84
4	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr	Bn	5d : $R = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$	99	83
5	SiMe ₃	<i>i</i> Pr	Bn	5e : $R = \text{SiMe}_3$	87	92 ^[c]
6	SiMe ₃	<i>c</i> -Hex	Bn	5f	99	92 ^[c]
7	SiMe ₃	1-Ethylpropyl	Bn	5g	72	96 ^[c]
8	Ph	Ph	Allyl	5h : $R = \text{H}$	91	70
9	Ph	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	Allyl	5i : $R = \text{OMe}$	76	60
10	Ph	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	Allyl	5j : $R = \text{CF}_3$	43	63
11	Ph	<i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	Allyl	5k	84	32
12	Ph		Allyl	5l : $R = \text{Ph}$	80	78
13	<i>c</i> -Hex		Allyl	5m : $R = c\text{-Hex}$	61	74
14	Ph		Allyl	5n	55	64 ^[d]

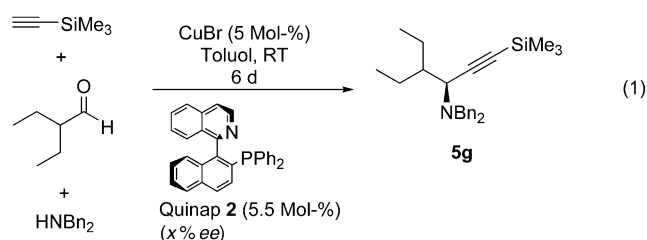
[a] Ausbeute an analytisch reinem Produkt. [b] Durch HPLC an einer Chiracel-OD-H-Säule (*n*-Heptan:*i*PrOH) bestimmt. [c] Der *ee*-Wert wurde nach Desilylierung bestimmt. [d] Der *ee*-Wert wurde nach Entschützen zum einfach desilylierten Derivat bestimmt.

Umsetzung des racemischen Aldehyds **8** zum Propargylamin **9**. Die relative Konfiguration von **9** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt.^[10]



Schema 2. Diastereoselektive Variante der Drei-Komponenten-Reaktion.

Erste mechanistische Untersuchungen [Gl. (1)] haben gezeigt, dass die enantioselective Reaktion einen starken



positiven nichtlinearen Effekt aufweist (Abbildung 1). Dies deutet auf einen dimeren Cu/Quinap-Komplex als katalytisch aktive Spezies hin und ist in Einklang mit der kürzlich

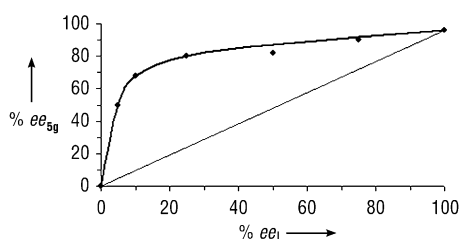
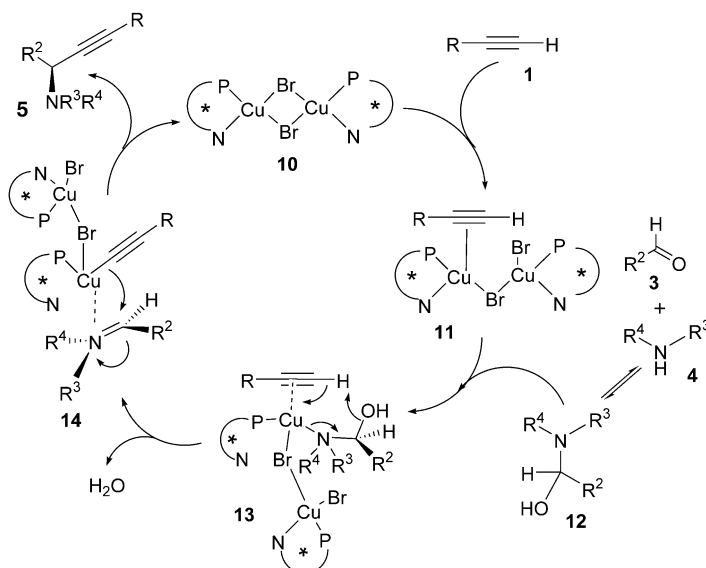


Abbildung 1. Nichtlineare Effekte in der Drei-Komponenten-Synthese von **5g** [Gl. (1)]. % ee_l steht für den Enantiomerenüberschuss des Liganden, % ee_{sg} für den des Produkts.

beschriebenen Struktur des [CuBr{(R)-Quinap}]₂-Komplexes im Kristall.^[11] Der heterochirale Komplex [Cu₂Br₂{(R)/(S)-Quinap}] reagiert deutlich langsamer als der homochirale Komplex [Cu₂Br₂{(R)/(R)-Quinap}]. Dies erklärt die starke positive Verstärkung. Daher führt der Einsatz eines Liganden mit einem Enantiomerenüberschuss von 10 % ee zur Bildung des Propargylamins **5g** in 68 % ee. Bei einem niedrigeren ee-Wert des Liganden sind Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute geringer.

In Schema 3 wird ein denkbarer Mechanismus für die Reaktion beschrieben. Der dimere,^[11] chirale Kupferkomplex **10** könnte das Alkin **1** unter Bildung des Side-on-Komplexes



Schema 3. Denkbarer Mechanismus der Drei-Komponenten-Reaktion.

11 komplexieren. Die Bindung des intermediären Amins **12** (erhalten durch Reaktion des Amins **4** mit dem Aldehyd **3**) an **11** lieferte dann den Komplex **13**. Abspaltung von Wasser aus diesem Komplex ergäbe **14**, ein End-on-Kupferacetylid mit koordiniertem Iminium-Ion. Die Addition des Acetylids an das Iminium-Ion in der Koordinationssphäre des chiralen Kupfer(I)-Komplexes führte schließlich zur Bildung und Abspaltung des chiralen Propargylamins **5** und regenerierte den Katalysator **10**.

Wir haben hier eine Eintopf-Drei-Komponenten-Synthese einer Vielzahl chiraler Propargylamine in guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen vorgestellt. Weitere Anwendungen in der Naturstoffsynthese und mechanistische Studien der Reaktion sind im Gange.

Experimentelles

(–)-*N,N*-Dibenzyl-5-methyl-1-phenyl-1-hexin-3-amin ((–)-**5a**): In einem 10-mL-Schlenk-Rohr wurden unter Argon CuBr (3.6 mg, 0.025 mmol, 5 Mol-%) und (*R*)-(+)-Quinap (12.1 mg, 0.0275 mmol, 5.5 Mol-%) in Toluol (2 mL) suspendiert. Die Mischung wurde 30 min bei Raumtemperatur (RT) gerührt. 4-Å-Molekularsieb (0.3 g) und *n*-Decan (30 mg, interner Standard) wurden zugefügt, gefolgt von Phenylacetylen (51 mg, 0.5 mmol), 3-Methylbutanal (43 mg, 0.5 mmol) und Dibenzylamin (99 mg, 0.5 mmol). Anschließend wurde 70 h bei RT gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Molekularsiefs wurde mit Diethylether gewaschen. Die im Vakuum eingeeengte Lösung wurde säulenchromatographisch auf Kieselgel gereinigt (Pentan:Diethylether = 98:2) und lieferte das Propargylamin (–)-**5a** als farbloses Öl (180 mg, 98 %, 86 % ee).

Eingegangen am 6. August 2003 [Z52578]

Online veröffentlicht am 11. November 2003

Stichwörter: Alkine · Asymmetrische Katalyse · C-H-Aktivierung · Mehrkomponenten-Reaktionen · Propargylamine

- [1] a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, Weinheim, **1994**; b) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Houben-Weyl: Stereoselective Synthesis*, Thieme, Stuttgart, **1996**; c) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**; d) R. A. Aitken, S. N. Kilényi, *Asymmetric Synthesis*, Blackie A&P, London, **1992**.
- [2] Für kürzlich beschriebene Drei-Komponenten-Reaktionen siehe: a) S. Kamijo, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11940; S. Kamijo, T. Jin, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9453; b) F. Bertozzi, M. Gustafsson, R. Olsson, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4333; c) G. W. Kabalka, Z. Wu, Y. Ju, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3415; d) T.-P. Loh, S.-L. Chen, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3647; e) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168; f) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827; g) U. Bora, A. Saikia, R. C. Boruah, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 435; h) R. Dhawan, R. D. Dghaym, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1474; i) C. Cao, Y. Shi, A. L. Odom, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2880; j) S. J. Patel, T. F. Jamison, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1364; k) J. R. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409.
- [3] a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259; b) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [4] a) C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2651; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2535; b) C. Koradin, N. Gommermann, K. Polborn, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2797.
- [5] a) C. M. Wei, C. J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638; b) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687; c) E. El-Sayed, N. K. Anand, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3017; d) D. E. Frantz, R. Faessler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373; e) D. E. Frantz, R. Faessler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806; f) K. C. Brannock, R. D. Burpitt, J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1462; g) J. J. McNally, M. A. Youngman, S. L. Dax, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 967; M. A. Youngman, S. L. Dax, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6347.
- [6] a) D. Tzalis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1463; b) D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6193.
- [7] a) J. M. Valk, G. A. Whitlock, T. P. Layzell, J. M. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2593; b) E. Fernandez, K. Maeda, M. W. Hooper, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1840.
- [8] a) Während der Arbeit an diesem Manuskript wurde eine analoge, racemische, Gold-katalysierte Reaktion beschrieben: C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584; b) für eine analoge, racemische, Iridium-katalysierte Reaktion siehe: S. Sakaguchi, T. Kubo, Y. Ishii, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2534; c) für eine Drei-Komponenten-Reaktion an der Festphase zur Synthese von racemischen Propargylaminen siehe: J. J. McNally, M. A. Youngman, S. L. Dax, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 967; A. B. Dyatkin, R. A. Rivero, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3647; d) für eine Mikowellen-vermittelte, heterogene Drei-Komponenten-Reaktion siehe: G. W. Kabalka, L. Wang, R. M. Pagni, *Synlett* **2001**, 676.
- [9] Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich mit einer bekannten Verbindung bestimmt (siehe Hintergrundinformationen).
- [10] Die Struktur im Kristall ist in den Hintergrundinformationen abgebildet. Röntgenstrukturdaten (außer Strukturfaktoren) für die in dieser Zuschrift gezeigte Struktur wurden beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. CCDC 216200 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [11] Nach der Röntgenstrukturanalyse liegt Quinap-CuBr als dimerer Komplex vor (siehe Lit. [4]).