

# Enantioselektive katalytische Hydroaminierung von Alkenen

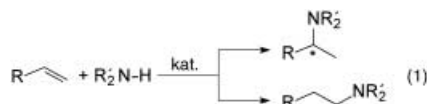
Peter W. Roesky\* und Thomas E. Müller\*

## Stichwörter:

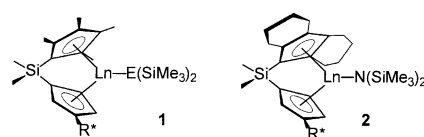
Asymmetrische Synthesen · Chirale Liganden · Homogene Katalyse · Hydroaminierungen · Iridium · Lanthanoide

Die katalytische Addition einer  $R_2N$ -H-Bindung an ein Alken oder Alkin (Hydroaminierung) zur Synthese einer organischen Stickstoffverbindung ist aus Sicht der Grundlagen- und anwendungsorientierten Forschung von großer Bedeutung. Da die meisten Amine ausschließlich durch Mehrstufensynthesen zugänglich sind, wäre die Hydroaminierung eine äußerst attraktive alternative Syntheseroute. Es ist bekannt, dass die Hydroaminierung durch Übergangsmetalle (d- und f-Block) und Alkalimetalle katalysiert werden kann.<sup>[1]</sup> Je nach Katalysatorsystem wird dabei entweder die C-C-Mehrfachbindung oder die N-H-Bindung aktiviert. Bei der Aktivierung von Alkenen und Alkinen durch späte Übergangsmetalle wird in der Regel die C-C-Mehrfachbindung an das Metallzentrum koordiniert. Die Aminogruppe kann demgegenüber durch Alkali- oder frühe Übergangsmetalle unter Bildung einer Amidospezies oder durch oxidative Addition an elektronenreiche Übergangsmetalle aktiviert werden. In Abhängigkeit von Substrat und Katalysator entsteht entweder das Markownikow- oder das Anti-Markownikow-Produkt

[Gl. (1)]. Die Anwendungsgebiete der katalytischen Hydroaminierung wurden kürzlich in einigen Übersichtsartikeln zusammengefasst.<sup>[1–6]</sup>



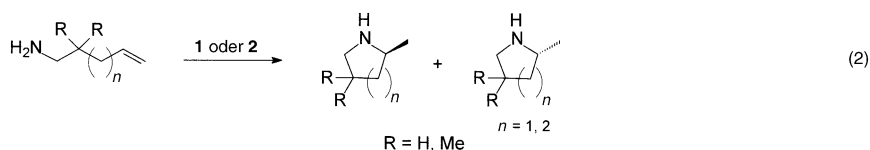
Gegenwärtig werden fast alle chiralen Verbindungen mit einer Aminfunktionalität auf klassischen stöchiometrischen Reaktionswegen synthetisiert, wobei entweder chirale Auxiliare oder enantiomerenreine Ausgangsstoffe verwendet werden.<sup>[7]</sup> Aufgrund des wachsenden Interesses an der Hydroaminierung haben einige Arbeitsgruppen damit begonnen, die enantioselektive Addition von  $R_2N$ -H-Bindungen an C-C-Doppelbindungen zu untersuchen. Im Bereich der Chemie früher Übergangsmetalle haben Marks et al.  $C_1$ -symmetrische Organolanthanoid-Ansametallo-cenkatalysatoren der allgemeinen Formel  $[Me_2Si(\eta^5-C_5Me_4)(\eta^5-C_5H_3R^*)-LnE(SiMe_3)_2]$  (**1**)<sup>[8–10]</sup> ( $R^* = (-)$ -Menthyl,  $(+)$ -Neomenthyl,  $(-)$ -Phenylmenthyl;  $Ln = La, Nd, Sm, Y, Lu$ ;  $E = CH, N$ ) und  $[Me_2Si(\eta^5-OHF)(\eta^5-C_5H_3R^*)-LnN(SiMe_3)_2]$  (**2**)<sup>[11]</sup> ( $OHF =$  Octahydrofluorenyl;  $R^* = (-)$ -Menthyl;  $Ln = Sm, Y, Lu$ ) in die enantioselektive und diastereoselektive Hydroaminierung/Cyclisierung von Aminoalkenen einge-



führt. Die Komplexe **1** und **2** katalysieren unter anderem den Ringschluss von 1-Amino-4-penten zu 2-Methylpyrrolidinen und von 1-Amino-5-hexenen zu 2-Methylpiperidinen. Dabei wird ein neues asymmetrisches Zentrum, das sich neben dem heterocyclischen Stickstoffatom befindet, erzeugt [Gl. (2)].

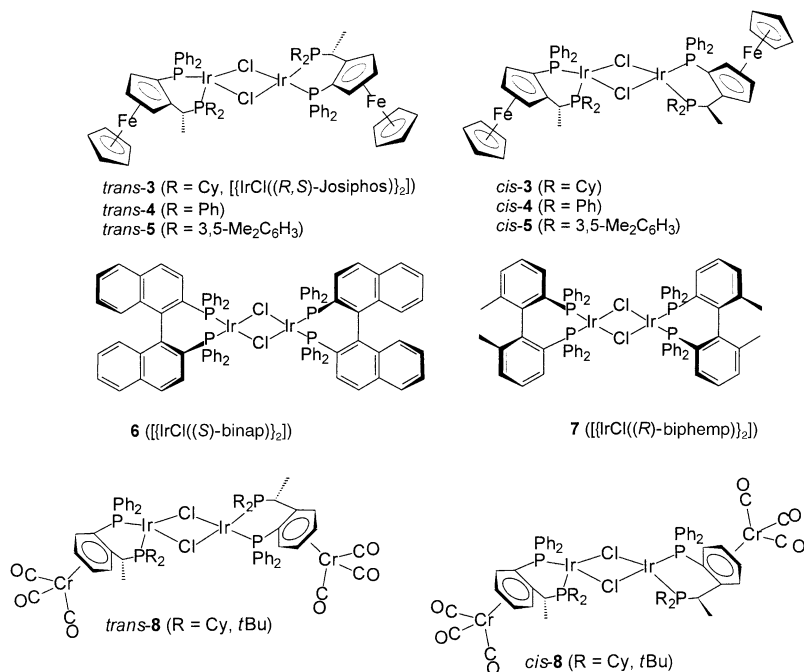
Unter Verwendung von **1** als Katalysator wird z. B. 2,2-Dimethyl-1-aminopent-4-en bei 25 °C mit 53 % ee (74 % ee bei –30 °C) und Umsatzfrequenzen von bis zu 93 h<sup>–1</sup> cyclisiert. Im Allgemeinen sinkt die Umsatzfrequenz mit abnehmendem Ionenradius des Metalls. Die Konfiguration des Produkts und der Enantiomerenüberschuss hängen sowohl von der chiralen Gruppe  $R^*$  als auch vom Ionenradius des Lanthanoids ab. Die Stereochemie des Produkts lässt sich damit erklären, dass während der Insertion des Olefins ein siebengliedriger Ring als Übergangszustand gebildet wird.

Mit dem Komplex **2** wurden bei der Cyclisierung von 1-Amino-5-hexenen zu 2-Methylpiperidinen Enantiomerenüberschüsse bis zu 67 % beobachtet. Anders als **1** führt **2** ausschließlich bei sterisch anspruchsvollen Substraten zu



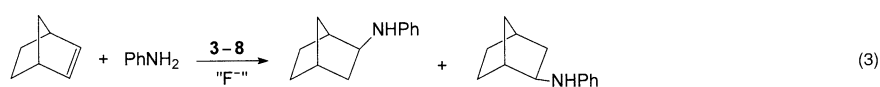
[\*] Prof. Dr. P. W. Roesky  
Institut für Chemie  
Freie Universität Berlin  
Fabeckstraße 34–36, 14195 Berlin  
(Deutschland)  
Fax: (+49) 30-838-52440  
E-mail: roesky@chemie.fu-berlin.de

Dr. T. E. Müller  
Institut für Technische Chemie II  
Technische Universität München  
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching  
(Deutschland)  
Fax: (+49) 89-289-13544  
E-mail: thomas.mueller@ch.tum.de

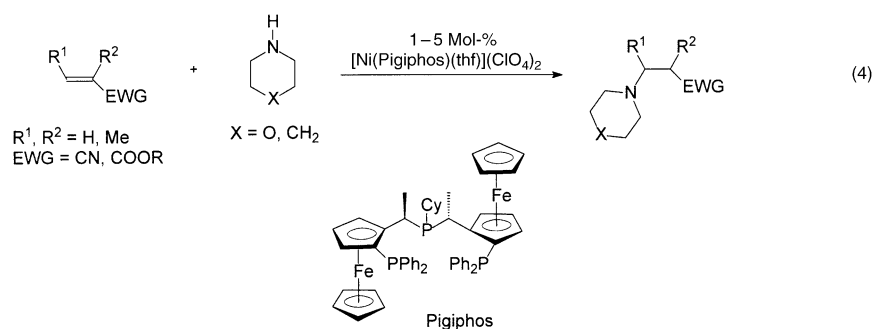


höheren Enantiomenüberschüssen. In beiden Fällen ist die Reaktion für die Dauer von mindestens drei Halbwertszeiten nullter Ordnung bezüglich des Substrats und erster Ordnung in Bezug auf den Katalysator. Diese Kinetik ist mit einer Aktivierung des Amins und Insertion der Alkengruppe im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt konsistent.<sup>[12]</sup> Komplex **2** ( $Ln = Sm$ ) wurde neben den genannten Reaktionen auch als Katalysator für die Hydroaminierung/Cyclisierung von Aminodienen verwendet. Ersten Studien zufolge verläuft die Cyclisierung von 1-Amino-5,7-octadien zum entsprechenden Piperidin mit bis zu 69 % *ee*.<sup>[13]</sup>

Togni et al.<sup>[14,15]</sup> entwickelten eine enantioselektive Variante der bekannten Iridium-katalysierten Hydroaminierung.<sup>[16,17]</sup> Dazu wurden die zweikernigen chloridverbrückten Komplexe **3–7**, die sich durch ein chirales chelatisierendes Diphosphan in der Koordinationssphäre auszeichnen, synthetisiert. Die nicht weiter aufgetrennten *cis/trans*-Gemische dieser Verbindungen wurden als Katalysatorvorstufen für die intramolekulare Hydroaminierung von Norbornen mit Anilin verwendet [Gl. (3)].



Durch Zusatz von Fluoridionen (in Form von 1,1,1,3,3,3-Hexakis(dimethylamino)diphosphazenumfluorid) als Co-



katalysator konnten höhere Aktivitäten und Enantioselektivitäten erhalten werden. Bei Verwendung von **6** als Katalysator wurden Enantiomenüberschüsse bis zu 95 % beobachtet. Die höchste Umsatzfrequenz ( $3.4\text{ h}^{-1}$ ) wurde mit dem Katalysator **3** erzielt. Die genannten Reaktionen wurde ohne Lösungsmittel und mit Katalysatorkonzentrationen von 1 oder 2 Mol-% Ir ausgeführt.

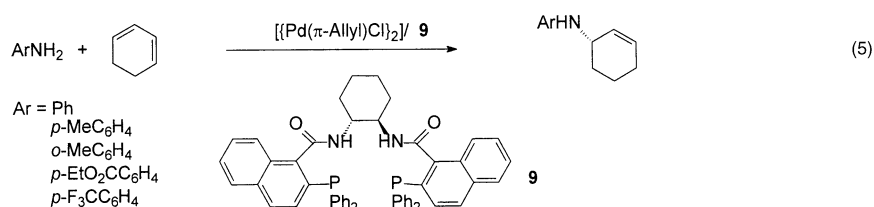
In einem ähnlichen Ansatz wurden planar-chirale Arenchromtricarbonyl-Komplexe  $[[\eta^6\text{-}(pR,R)[(PR_2)CHMe]\text{-}C_6H_4PPh_2]Cr(CO)_3]$  ( $R = Cy, Ph$ ) als Liganden für die zweikernigen chlorid-

verbrückten Iridiumkomplexe **8** verwendet.<sup>[18,19]</sup> Die Katalysatoren **8** wurden (als nicht trennbares *cis/trans*-Gemisch) für die intramolekulare Hydroaminierung von Norbornen mit Anilin verwendet und mit den analogen ferrocenhaltigen Josiphos-Komplexen **3** sowie dem *t*Bu-Derivat verglichen. Die Reaktionen wurden in Anilin mit 0.1 Mol-% Katalysator bei 60 °C (96 h) ausgeführt. Mit **8** wurden, bei allerdings sehr geringen Ausbeuten, höhere Enantiomenüberschüsse (bis zu 70 %) als mit den Ferrocenylkomplexen (13 % bzw. 64 % *ee*) erzielt.

Anders als mit Iridium konnten mit dem zweizähligen Josiphos-Liganden keine aktiven Nickel-Katalysatoren erhalten werden. Dagegen katalysieren  $Ni^{II}$ -Komplexe mit dem chiralen dreizähligen Pigiphos-Liganden, z.B.  $[Ni(\text{Pigiphos})(thf)](ClO_4)_2$ , die enantioselektive Hydroaminierung von aktivierten Olefinen mit Anilinen und aliphatischen Aminen bei Raumtemperatur [Gl. (4), EWG = elektronenziehende Gruppe].<sup>[20]</sup> Das bemerkenswerteste Er-

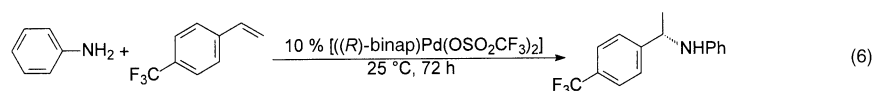
gebnis in diesem Bereich ist die Hydroaminierung von Methacrylnitril mit Morpholin, bei der 69 % *ee* bei quantitativer Ausbeute erzielt wurden.

Die palladiumkatalysierte Hydroaminierung von Anilinen mit 1,3-Dienen wurde von Hartwig et al. untersucht,<sup>[21]</sup> die eine Vielzahl von potenziellen Hydroaminierungskatalysatoren durch eine kolorimetrische Methode bewerteten, bei der die Menge an nicht-umgesetztem Anilin am Ende der Reaktion sehr rasch bestimmt werden kann. Dabei reagieren Anilin (Ausgangsstoff), nicht jedoch allylische Amine (Produkt) mit Furfural zu einem roten Farbstoff. Den Reihenuntersuchungen zufolge sind Komplexe, die in situ aus  $[[Pd(\pi\text{-Allyl})Cl]_2]$  und  $PPh_3$  erhalten wurden, in Gegenwart von 10-proz. Trifluoressig-



säure (TFA) hoch aktive Katalysatoren in der Hydroaminierung von aromatischen Aminen. Ersetzen von  $\text{PPh}_3$  durch optisch aktive Phosphane führt zwar zu guten Umsätzen, aber schlechten Stereoselektivitäten. Die gleiche Reaktion mit unterschiedlichen Arylaminen und Cyclohexadienen in Gegenwart des chiralen Phosphanliganden **9**, jedoch ohne Säure als Cokatalysator, ergab bei etwas niedrigeren Reaktionsgeschwindigkeiten gute Stereoselektivitäten und Ausbeuten [Gl. (5)].

$[\{((R)\text{-binap})\text{Pd}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2\}]$  katalysierten Reaktion von Anilin mit  $p$ -Trifluormethylstyrol bei 25 °C das Additionsprodukt in 81 % Ausbeute und 81 % Enantioselektivität erhalten [Gl. (6)]. Eine Analyse der Enantioselektivität über den gesamten Verlauf der Reaktion ergab sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Umsätzen einen konstanten Wert. Die Reaktion von Vinylnaphthalin mit Anilin führte bei 45 °C mit dem gleichen Katalysator zu quantitativen Ausbeuten und 64 % Enantioselektivität.



Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnten so Enantioselektivitäten bis zu 95 % beobachtet werden. In einer detaillierten Studie wurde der Einfluss der Säure näher untersucht. In Gegenwart von Säure, dem Katalysator  $[\{\text{Pd}(\pi\text{-Allyl})\text{Cl}\}_2]$  und **9** findet am Metall ein Austausch zwischen dem Produkt und freiem Amin mit der gleichen Geschwindigkeit statt, mit der auch das Produkt gebildet wird. Die optische Aktivität geht somit verloren. Das bedeutet, dass die kinetische Selektivität der Reaktion mit und ohne Säurezusatz vermutlich gleich und die Abnahme der Selektivität offenbar auf den Austauschprozess zurückzuführen ist.<sup>[22]</sup>

Die enantioselektive Addition von Anilin an Vinylarene kann auch mit Palladiumkatalysatoren ausgeführt werden.<sup>[23]</sup> Wie oben beschrieben, setzt dies die irreversible Addition des Amins an das Olefin voraus. So wird bei der durch

Die enantioselektive katalytische Hydroaminierung ist eine der großen Herausforderungen der synthetischen Organischen und Metallorganischen Chemie. Die enantioselektive Hydroaminierung eröffnet einen äußerst attraktiven Zugang zu chiralen Aminen. Wie dieses Highlight zeigt, sind nur wenige Katalysatoren mit bislang begrenzten Anwendungsmöglichkeiten für die enantioselektive Hydroaminierung bekannt. Durch die in jüngster Zeit stark zunehmende Forschungstätigkeit im Bereich der enantioselektiven katalytischen Hydroaminierung ist zu erwarten, dass in naher Zukunft neue und spektakuläre Beispiele dieser Reaktion entdeckt werden.

[1] T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675–703.

- [2] M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689–1708.
- [3] D. M. Roundhill, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1–27.
- [4] T. E. Müller in *Encyclopedia of Catalysis* (Hrsg.: J. T. Horváth), Wiley, New York, **2002**.
- [5] J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 795–813.
- [6] M. Nobis, B. Drießen-Hölscher, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4105–4108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3983–3985.
- [7] F. J. Sardina, H. Rapoport, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1825–1872.
- [8] M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. Sabat, A. L. Rheingold, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10212–10240.
- [9] M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10241–10254.
- [10] M. R. Gagné, L. Brard, V. P. Conticello, M. A. Giradello, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1992**, 11, 2003–2005.
- [11] M. R. Douglass, M. Ogasawara, S. Hong, M. V. Metz, T. J. Marks, *Organometallics* **2002**, 21, 283–292.
- [12] M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 275–294.
- [13] S. Hong, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7886–7887.
- [14] R. Dorta, P. Egli, F. Zürcher, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10857–10858.
- [15] N. Bieler, P. Egli, R. Dorta, A. Togni, M. Eyer (Lonza AG), EP 0909762A2, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 305622].
- [16] A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6738–6744.
- [17] M. Aizenberg, D. Milstein, T. H. Tulip, *Organometallics* **1996**, 15, 4093–4095.
- [18] D. Vasen, A. Salzer, F. Gerhards, H.-J. Geis, R. Stürmer, N. H. Bieler, A. Togni, *Organometallics* **2000**, 19, 539–546.
- [19] S. E. Gibson, H. Ibrahim, *Chem. Commun.* **2002**, 21, 2465–2473.
- [20] L. Fadini, A. Togni, *Chem. Commun.* **2003**, 30–31.
- [21] O. Löber, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4366–4367.
- [22] J. Pawlas, Y. Nakao, M. Kawasura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3669–3679.
- [23] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9546–9547.