

C-H-Aminierungen

Fortschritte bei katalytischen intramolekularen C-H-Aminierungen

Huw M. L. Davies* und Matthew S. Long

Stichwörter:

Aminierungen · C-H-Aktivierung · Insertionen · Synthesemethoden · Übergangsmetalle

Die Einführung einer Amin-Funktion ist ein grundlegender Vorgang in der organischen Synthese. Sie kann auf viele Arten erfolgen, aber letztlich beruhen die meisten Methoden auf der Reaktion eines Stickstoff-Nucleophils mit einem elektrophilen Kohlenstoffzentrum. Unter strategischen Gesichtspunkten wäre die Herstellung von Aminen durch die Aminierung von C-H-Bindungen eine äußerst interessante Alternative [Gl. (1)].^[1]



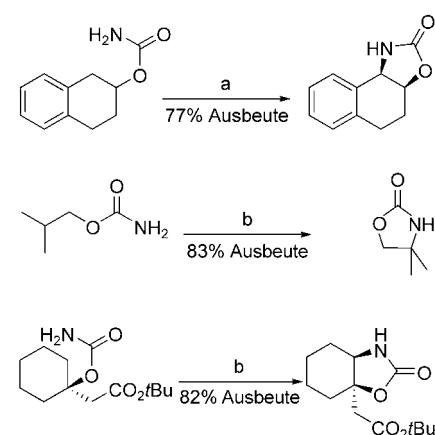
In einer wegweisenden Arbeit zeigten Breslow und Gellman 1983, dass die metallkatalysierte Reaktion von (Tosylimido)phenyliodinan (TsN=IPh ; Ts = Tosyl = *p*-Toluolsulfonyl) Metallnitrene ergab, die Cyclohexan aminierten.^[2] Durch den Einsatz besserer Katalysatoren und die Verwendung von leicht zugänglichen Aminen und Amiden als Ausgangsmaterialien gelang es in den letzten Jahren, diese Reaktion zu einer allgemein anwendbaren C-H-Aminierungsmethode zu entwickeln. Wir beschreiben hier die Fortschritte bei der Aminierung von C-H-Bindungen und zeigen einige elegante Anwendungen in der Totalsynthese.

Einer der Nachteile der früheren Methoden zur Aminierung von C-H-Bindungen war die notwendige Bildung

der relativ instabilen Aryliodinan-Intermediate.^[1] Vor kurzem zeigten die Gruppen von Che^[3] und Du Bois^[4] unabhängig voneinander, dass die Bildung von Aryliodinanen und die Insertion des Metallnitrenoids in C-H-Bindungen als Eintopfreaktion ausgeführt werden können. Während sich Che und Mitarbeiter zunächst auf intermolekulare Reaktionen konzentrierten,^[3] zeigten Espino und Du Bois, dass Carbamate durch eine intramolekulare Nitrenoid-C-H-Insertion effizient in die entsprechenden Oxazolidinone umgewandelt werden können.^[4] Zuerst wird das primäre Carbamat **1** zum entsprechenden Iodimin **2** oxidiert, das dann mit einem Dirhodiumkomplex das Metallnitren **3** bildet. Durch eine C-H-Insertion entsteht aus diesem reaktiven Intermediat das cyclische Produkt **4** und wieder der Rhodiumkomplex, der den Katalyzyklus fortsetzt (Schema 1).

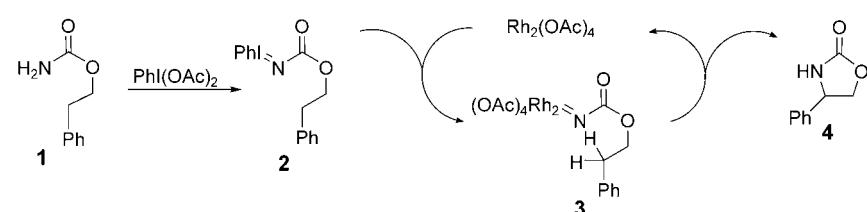
Die intramolekularen Reaktionen können mit beeindruckender Stereo- und Regioselektivität verlaufen. Die Bildung von fünfgliedrigen Ringen ist stark begünstigt, und die Insertion des Nitrenoids in eine aktivierte Benzyleinheit wird gegenüber der Reaktion an einer Alkyleinheit bevorzugt. Auch stärker gehinderte Methin-C-H-Bindungen sind für eine Nitrenoid-Insertion zugänglich. In allen beschriebenen Bei-

spielen bilden sich die cyclischen Carbamate mit *syn*-Diastereoselektivität und unter Beibehaltung der Konfiguration am Ort der Insertion (Schema 2).



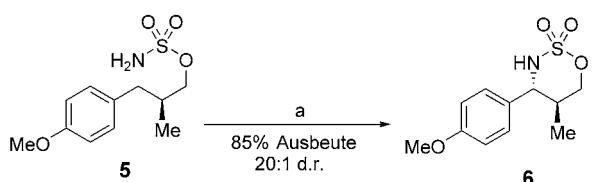
Schema 2. a) PhI(OAc)_2 , $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (5 Mol-%), MgO , CH_2Cl_2 , 40°C ; b) PhI(OAc)_2 , $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5 Mol-%), MgO , CH_2Cl_2 , 40°C .
tpa = Triphenylacetat.

Mit Sulfamatestern wie **5** als Substraten werden bevorzugt sechsgliedrige Ringe gebildet, und es entstehen selektiv 1,2,3-Oxathiazinan-2,2-dioxid-Heterocyclen wie **6**.^[5] Im Allgemeinen verlaufen die Reaktionen mit hoher Ausbeute und Diastereoselektivität (Schema 3).^[6]



Schema 1.

[*] Prof. Dr. H. M. L. Davies, Dr. M. S. Long
Department of Chemistry
University at Buffalo
The State University of New York
Buffalo, NY 14260-3000 (USA)
Fax: (+1) 716-645-6547
E-mail: hdavies@acsu.buffalo.edu



Schema 3. a) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2 Mol-%), MgO , CH_2Cl_2 , 40°C .

Eine sehr elegante Anwendung der intramolekularen Aminierung stellen die Insertionsreaktionen an C-H-Bindungen von Ethern dar.^[7] Du Bois und Mitarbeiter haben diese Reaktion zur Synthese der cyclischen Sulfamate **7–10** eingesetzt, die als Iminiumion-Äquivalente verwendet werden. Durch Behandlung mit geeigneten Lewis-Säuren wird ein cyclisches Iminiumion gebildet, das mit Nucleophilen wie Zinkacetylidien, Allylsilanen und Silylenolethern zu den anspruchsvollen 1,3-Aminoalkoholen **11–14** umgesetzt werden kann. Die nucleophilen Additionen laufen offenbar über einen hoch geordneten Übergangszustand ab, und die präsentierten Beispiele weisen mehrheitlich eine gute Diastereoselektivität auf (Schema 4).^[7,8]

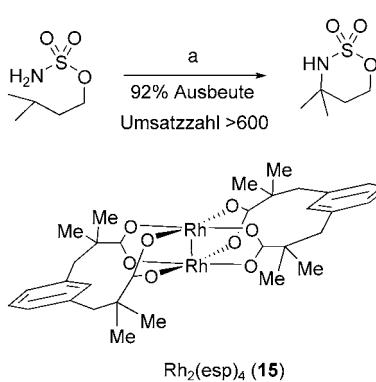
Die C-H-Aminierung wurde durch wirksamere Katalysatoren weiter verbessert. Du Bois und Mitarbeiter verwendeten anfangs Rhodium(II)-acetat und Rhodiumtriphenylacetat als Kata-

lysatoren; sie beobachteten zwar einen Einfluss auf die Regio- und Diastereoselektivität, erzielten aber mit geringen Katalysatormengen keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Nach dem Vorbild der verbrückten

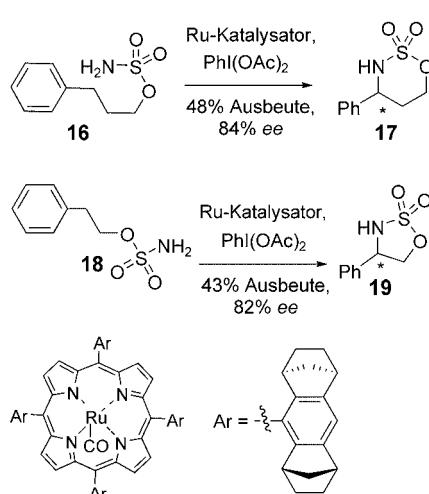
Dirhodium-Katalysatoren, die für die Carbenoidchemie entwickelt worden waren,^[9] wurde mit $\text{Rh}_2(\text{esp})_4$ (**15**, Schema 5, esp = $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -Tetramethyl-1,3-benzoldipropionat) ein Katalysator der zweiten Generation konzipiert, der viel höhere Umsatzzahlen aufwies und auch

bei intermolekularen Reaktionen eingesetzt werden konnte.^[10]

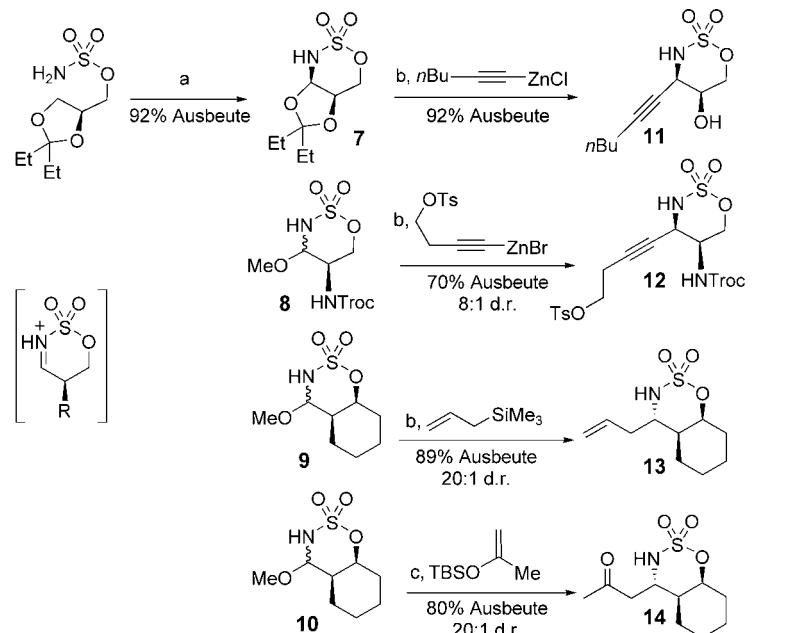
Che und Mitarbeiter haben Mangan- und Ruthenium-Porphyrin-Katalysatoren für Aminierungen verwendet. In ihren Originalarbeiten zu intermolekularen Aminierungen mit zuvor gebildeten Iodinanen berichteten sie über hohe Umsatzzahlen (bis zu 2600).^[2] Kürzlich haben Che und Mitarbeiter intramolekulare C-H-Insertionen an Sulfamatestern mit Ruthenium-Porphyrin-Katalysatoren untersucht. Wie die Synthese von **19** aus **18** zeigt, bilden sich interessanterweise fünfgliedrige Ringe, wenn eine aktivierte C-H-Bindung für die Insertion zur Verfügung steht. Bei Verwendung eines chiralen Porphyrs verliefen die Insertionen bemerkenswert enantioselektiv (Schema 6).^[11]



Schema 5. a) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Rh}_2(\text{esp})_4$ (0.15 Mol-%), MgO .

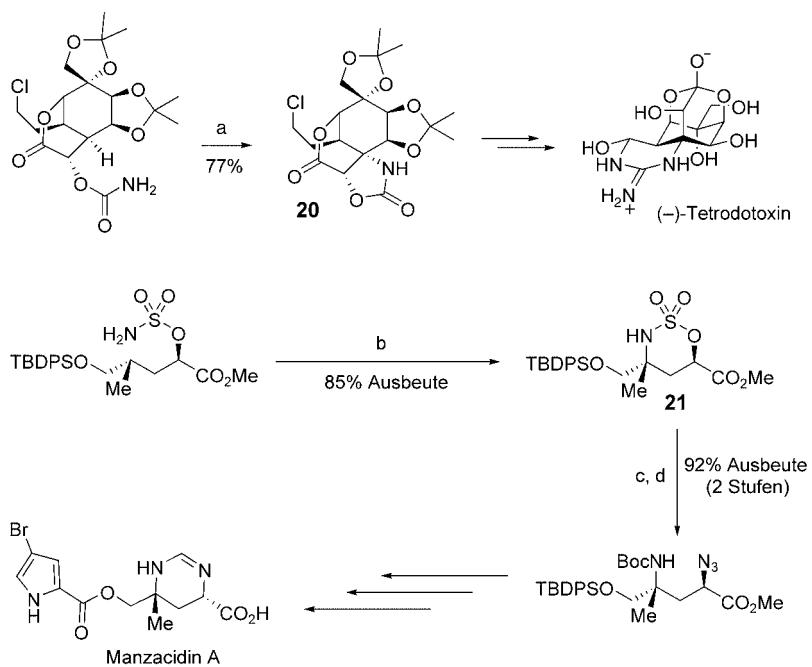


Schema 6.



Schema 4. a) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2–4 Mol-%), MgO ; b) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 40°C ; c) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, CH_3CN . Ts = p-Toluolsulfonyl, Troc = Trichlorethoxycarbonyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, OTf = Trifluoromethylsulfonat.

Die beschriebenen intramolekularen Insertionen von Nitrenoiden in C-H-Bindungen bieten eine interessante Alternative zu konventionellen Aminierungsmethoden. Darüber hinaus lassen sich diese Reaktionen einfach und in Gegenwart von vielen verschiedenen funktionellen Gruppen durchführen. Es überrascht daher nicht, dass sie vorteilhaft bei der Naturstoffsynthese eingesetzt wurden. Ausgehend von einem Carbamat verwendeten Hinman und Du Bois 2003 in ihrer Synthese von Tetrodotoxin eine Nitrenoid-C-H-Insertion, um in **20** eine wichtige C-N-Bindung stereospezifisch zu knüpfen.^[12] Die Sulfamatestester-Variante dieser Reaktion



Schema 7. a) $\text{Rh}_2(\text{HNCOCF}_3)_4$, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, MgO , C_6H_6 , 65°C ; b) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2 Mol-%), MgO , CH_2Cl_2 ; c) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Pyridin; d) NaN_3 , DMF . $\text{TBDPS} = \text{tert-Butyldiphenylsilyl}$, $\text{Boc} = \text{tert-Butyloxycarbonyl}$, $\text{DMF} = N,N\text{-Dimethylformamid}$.

wurde bei der Synthese der Brompyrrolalkaloide Manzacidin A und C eingesetzt. In einem frühen Stadium der Synthese wurde eine Nitrenoid-Insertion verwendet, um stereospezifisch die sekundäre Amin-Funktion in **21** aufzubauen, die anschließend in das cyclische Amidin umgewandelt wurde (Schema 7).^[6]

Die Fortschritte bei der praktischen Umsetzung und Steuerung von nitren-induzierten C-H-Aminierungen haben diese Methode zu einer leistungsstarken Alternative zu den klassischen C-N-Verknüpfungsmethoden heranreifen lassen. Die Reaktionen sind übergangsmetallkatalysiert, können enantioselektiv durchgeführt werden und eignen sich

ideal für die Synthese komplexer Zielmoleküle.

Online veröffentlicht am 11. Mai 2005

- [1] Eine Übersicht zu Nitren-Insertionen in C-H-Bindungen: P. Müller, C. Fruh, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905.
- [2] R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728.
- [3] X.-Q. Yu, J.-S. Huang, X.-G. Zhou, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233.
- [4] C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 618; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598.
- [5] P. M. Wehn, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950.
- [6] P. M. Wehn, J. Lee, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823.
- [7] J. J. Fleming, K. Williams Fiori, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028.
- [8] K. Williams Fiori, J. J. Fleming, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4449; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349.
- [9] a) D. F. Taber, R. P. Meagley, J. P. Louey, A. L. Rheingold, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *239*, 25; b) H. M. L. Davies, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2459; c) H. M. L. Davies, C. Venkataramani, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1403.
- [10] C. G. Espino, K. W. Fiori, M. Kim, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378.
- [11] J. L. Liang, S.-X. Yuan, J.-S. Huang, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465.
- [12] A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510.