

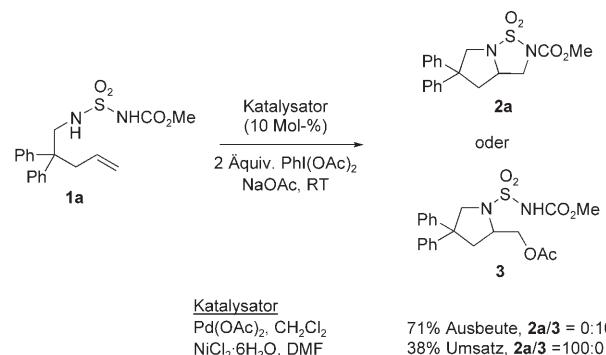
Entwicklung Nickel-katalysierter Oxidationen von Alkenen: eine Diaminierung durch Sulfamid-Transfer^{**}

Kilian Muñiz,* Jan Streuff, Claas H. Hövelmann und Ana Núñez

Nickel-Katalysatoren spielen eine wichtige Rolle in homogen katalysierten Prozessen.^[1] Ihre Entwicklung ist verbunden mit den grundlegenden strukturgeometrischen Arbeiten von Wilke zur Organonickelchemie^[2] und hat bereits bedeutende Reaktionen – z.B. sp^2 - und sp^3 -C-C-Kreuzkupplungen,^[3,4] enantioselektive Hydrovinylierungen,^[5] Cyclisierungen und Isomerisierungen^[6,7] – sowie bedeutende industrielle Verfahren wie den SHOP-Prozess^[8] hervorgebracht.

Wir beschreiben hier die unseres Wissens erste Verwendung von Nickel-Katalysatoren bei einer homogenen Oxidation von Alkenen,^[9] und zwar bei der direkten Diaminierung. Die vicinale Diaminierung von Alkenen halten wir für ein wichtiges Forschungsziel,^[10] da sie eine Lücke in den Synthesemethoden dieser Verbindungsklasse schließt.^[11] Die Wahl der Schutzgruppen in den verwendeten Stickstoffquellen spielt eine große Rolle, will man zu einer präparativ nützlichen Folgechemie gelangen.

Hier bieten sich Sulfamideinheiten an,^[12,13] da sie eine leichte Freisetzung des Diamins sowie eine Unterscheidung der beiden Stickstoffatome gewährleisten. Versuche einer Diaminierung mit der Sulfamidvorstufe **1a** lieferten unter den Bedingungen einer Palladium-Katalyse^[14] jedoch nicht das erwünschte Diaminierungsprodukt **2a**, sondern ausschließlich ein Aminoacetoxylierungsprodukt **3** (Schema 1).^[15] Das Verhältnis von **2a** zu **3** konnte allerdings vollständig zugunsten der Diaminierung verschoben werden, wenn anstelle von Palladium(II)-Katalysatoren entsprechende Nickel(II)-Salze eingesetzt wurden: So lieferte eine Reaktion in Gegenwart von 10 Mol-% Nickelchlorid-Hexahydrat das Diamin **2a** in immerhin 38% Ausbeute. Dieser Prozess erforderte eine ausführliche Optimierung der Reaktionsbedingungen. Untersuchungen zu Lösungsmittel- und Baseneinfluss ergaben, dass DMF und zwei Äquivalente Natriumacetat die am besten geeignete Kombination sind (Tabelle 1). Ein Vergleich mehrerer Nickel(II)-Salze ergab, dass bevorzugt NiCl_2 oder $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ einzusetzen ist. Diese Katalysatoren zeigen keinerlei Desaktivierung mit der Zeit



Schema 1. Katalysator-abhängige Oxidation des Sulfamids **1a**.

Tabelle 1: Optimierung der Nickel-katalysierten Reaktion von **1a** zu **2a**.^[a]

Katalysatorquelle	T [°C]	t [h]	Umsatz [%] ^[b]
Kein Ni ^{II} -Salz	40	18	0 ^[c]
NiSO_4	40	18	<10
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	25	18	38
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	25	54	71
NiCl_2	40	18	100 (92 ^[e])
$[\text{NiCl}_2(\text{dppe})]$ ^[f]	40	18	72
$[\text{Ni}(\text{bipy})\text{Cl}_2]$ ^[f]	40	18	80
$[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ ^[d,f]	40	18	23
$[\text{Ni}(\text{acac})_2]$	40	18	100 (92 ^[e])

[a] Allgemeine Bedingungen: 10 Mol-% Katalysator, 2 Äquiv. Phl(OAc)₂, 2 Äquiv. NaOAc, DMF. [b] Umsatz gemäß ¹H-NMR-Spektrum. [c] Reisoliertes Startmaterial. [d] 1.1 Äquivalente Phl(OAc)₂. [e] Ausbeute an isoliertem Produkt. [f] dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan, bipy = Bipyridin, acac = Acetylacetonat.

und sind auch nach 54 h Reaktionszeit noch aktiv. Vollständiger Umsatz wurde schließlich mit wasserfreiem NiCl_2 oder $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ unter Inertgas bei 40 °C erzielt.

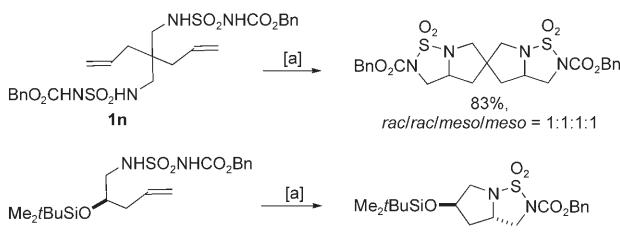
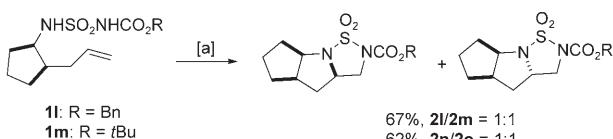
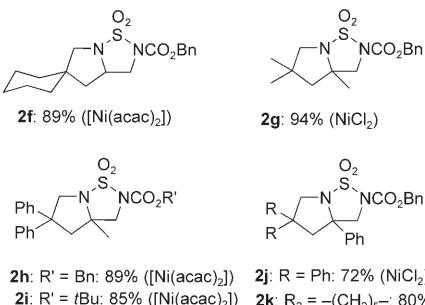
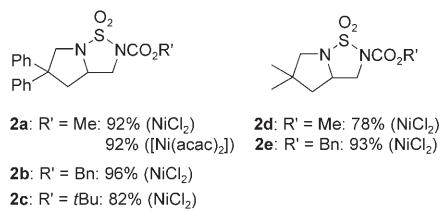
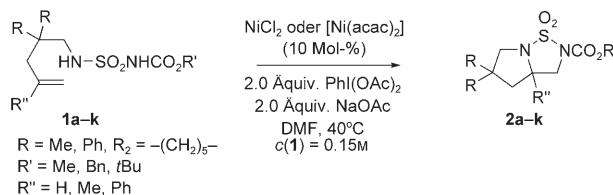
Die Oxidation verläuft bereits in Gegenwart von ligandefreien Nickel(II)-Salzen, und Chelatkomplexe mit Liganden wie Bipyridin führen ebenfalls zu stabilen Katalysatoren. Im Fall von $[\text{NiCl}_2(\text{dppe})]$ zeigten ³¹P-NMR-Kontrollexperimente, dass dieser Komplex unter den Oxidationsbedingungen schnell das Bisphosphan verliert, wodurch freies Nickel(II) und Phosphonoxide gebildet werden. Als Folge dieser Untersuchungen wurden anschließend ausschließlich NiCl_2 und $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ als Katalysatorquellen bei der Untersuchung weiterer Diaminierungen verwendet (Schema 2).

Alle untersuchten Reaktionen verlaufen vollständig selektiv, wobei ausschließlich die erwarteten cyclisierten Sulfamide erhalten werden. Eine Reihe von Substituenten wird unter den gewählten Reaktionsbedingungen toleriert, darunter die Styrolderivate **1j** und **k**. Ausgehend von den chiralen Verbindungen **1l,m** konnten die jeweiligen Diastereo-

[*] Prof. Dr. K. Muñiz, Dipl.-Chem. J. Streuff, Dipl.-Chem. C. H. Hövelmann, Dr. A. Núñez
Université Louis Pasteur
Institut de Chimie, UMR 7177
4, rue Blaise Pascal, 67070 Strasbourg (Frankreich)
E-Mail: muniz@chimie.u-strasbg.fr
Homepage: <http://www-chimie.u-strasbg.fr/~lchsm/>

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Agence Nationale de la Recherche unterstützt. Wir danken Prof. J. González und E. Campos (Oviedo) für eine Probe von **6b**.

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

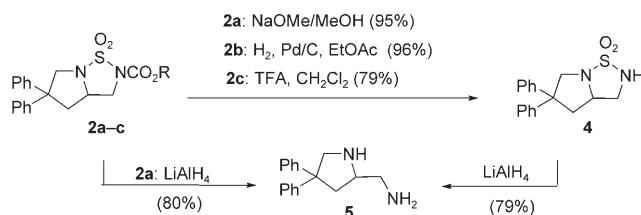


Schema 2. Nickel-katalysierte Diaminierungen. Angegebene Ausbeuten bezogen auf isoliertes Material. Alle Reaktionen verlaufen mit 100% Selektivität zugunsten der Diaminierung. Bn = Benzyl. [a] Reaktionen mit [Ni(acac)₂] als Katalysator.

mere erhalten werden. Die neue Cyclisierungsvorstufe **1n** wird ebenfalls glatt oxidiert und ergibt die entsprechenden Tetraamine, die als äquimolare Mischung aller möglichen stereoisomeren Produkte gebildet werden. Dagegen gelingt eine diastereoselektive Reaktion mit dem chiralen **1o**, die das Prolinylamin-Derivat **2p** in glatter Umsetzung liefert.

Alle diese Reaktionen laufen auch schon bei Raumtemperatur ab, wenn auch mit etwas geringerer Geschwindigkeit (50–80% Umsatz nach 16 h). Eine Ausnahme ist Vorstufe **1b**, die binnen 18 h bei Raumtemperatur quantitativ zum Produkt führt. Die Ansatzgröße ist hierbei variabel: Eine Erhöhung auf 4.5 g (10 mmol) an **1b** ergibt in Gegenwart von 10 Mol-% Nickel-Katalysator eine quantitative Reaktion zu **2b**.

Die dargestalt cyclisierten Sulfamidprodukte können einfach in die freien Diamine überführt werden (Schema 3).^[16] Eine Entfernung der Carbamatgruppen in **2a**–



Schema 3. Entschützungen zu freiem Pyrrolidinylmethylamin **5**. TFA = Trifluoressigsäure.

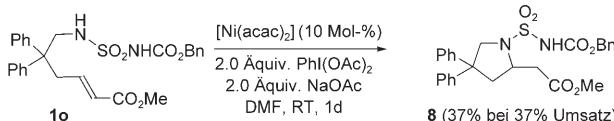
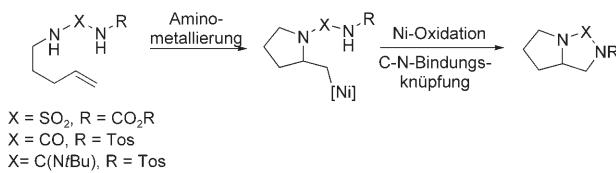
c gelingt je nach Alkylsubstituent durch basische Methanolverseifung für **2a**, Hydrogenolyse für **2b** oder Protopolyse für **2c**, wobei das freie Sulfamid **4** erhalten wird. Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid liefert das freie Pyrrolidinylmethylamin **5**, das auch direkt aus **2a** erhalten werden kann. Dies verdeutlicht, dass sich die Sulfamidgruppe vorteilhaft in Diaminierungen verwenden lässt.

Harnstoffgruppen^[14] werden unter den Bedingungen der Nickel-katalysierten Diaminierung ebenfalls effizient cyclisiert. So gelingt die Diaminierung des Cyclohexylderivats **6a** zu **7a** vollständig selektiv, und das verwandte Guanidinderivat **6b** wird glatt zum cyclischen Guanidinderivat **7b** oxidiert (Schema 4). Diese Beispiele verdeutlichen die Bandbreite an Stickstoffquellen, die unter den Diaminierungsbedingungen der neuen Nickel-Katalyse toleriert werden.



Schema 4. Nickel-katalysierte Diaminierung von Harnstoff- und Guanidinderivaten. Werte in Fettschrift bezeichnen die bessere Katalysatorkomponente. Tos = Toluol-4-sulfonyl.

Mechanistische Untersuchungen zum Reaktionsverlauf finden derzeit statt. Wir erwarten, dass die Reaktion über eine Sequenz aus Aminometallierung und C–N-Kupplung verläuft (Schema 5), vergleichbar der Palladium-katalysierten Umsetzung. Für beide Schritte gibt es Literaturbeispiele. Nickel-katalysierte Aminierungen von Doppelbindungen sind aus Hydroaminierungen von polarisierten Alkenen^[17] und Butadienderivaten^[18] bekannt und wurden für neutrale Alkene theoretisch vorhergesagt.^[19] Hinweise auf eine Aminometallierung als einleitenden Schritt werden aus der Isolierung von **8** erhalten (Schema 5). Dieses Hydroaminierungsprodukt entsteht in Übereinstimmung mit den beschriebenen intermolekularen Prozessen durch Protonierung des Nickel-Intermediats, und es wird kein Diamin gebildet.^[20] Andere innere Alkene mit Methyl- oder Phenylsubstituent



Schema 5. Mechanistischer Ablauf und isoliertes Hydroaminierungsprodukt 8.

zeigen eine unterschiedlich starke Tendenz zur Bildung von Hydroaminierungsprodukten, aber keine Diaminierung. Die Gesamtreaktion hängt also von der Art des Alkens ab, und nur terminale Alkene gehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt die zweite Aminierung ein.

Dieser abschließende Schritt besteht aus einer oxidativen $C_{Alkyl}-N$ -Bindungsbildung, wahrscheinlich aus einem Ni^{III} -Intermediat, das aus der Oxidation mit $Phl(OAc)_2$ hervorgeht. Derartige reduktive C-N-Kupplungen wurden detailliert von Hillhouse et al. untersucht, die nachwiesen, dass die Alkyl-Ni-Bindung bei einer intramolekularen Aziridinbildung sowohl unter Retention als auch unter Inversion der Gesamtconfiguration gespalten werden kann.^[21] Analog wurde kürzlich eine $C_{Aryl}-N$ -Bindungsbildung aus einem Ni^{III} -Komplex beschrieben.^[22,23] Das intermediäre Auftreten eines Aminoacetoxylierungsprodukts kann ausgeschlossen werden. Unter den Reaktionsbedingungen der Nickel-Katalyse wird **3** nicht in das Diamin **2a** umgewandelt.

Bei den hier vorgestellten Reaktionen handelt es sich um die ersten selektiven C-N-Bindungsknüpfungen unter den Bedingungen einer oxidativen Nickel-Katalyse. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Hillhouse et al. ergibt die Umsetzung eines selektiv deuterierten Alkens **1a** ein diastereomerenreines Diaminierungsprodukt,^[16] was einen Radikalmechanismus ausschließt und auf einen sauberen Substitutionsprozess im abschließenden Schritt hindeutet.^[24]

Für diesen zweiten Schritt sind die elektronischen Eigenschaften des beteiligten Stickstoffatoms von großer Bedeutung. Während im Fall von Palladium das Carbamat-substituierte Sulfamid nicht in der Lage ist, mit Acetat zu konkurrieren, toleriert Nickel als Katalysator eine breitere Anzahl Stickstoffsubstituenten und ermöglicht somit die erstmalige und selektive Diaminierung mit Sulfamiden.^[25] Diese breitere Anwendung von Sulfamiden sowie von Harnstoff- und Guanidinderivaten sollte zudem die Entwicklung weiterer Aminierungen auf der Basis von Nickel-Katalysatoren ermöglichen. Entsprechende Untersuchungen finden derzeit statt.

Wir haben das Spektrum Nickel-katalysierter Prozesse um die erste homogene Alkenoxidation erweitert, bei der es sich um eine neue, vollkommen selektive intramolekulare Diaminierung handelt. Dieses Verfahren ist vielversprechend im Hinblick auf die Katalysatorkosten, die Reaktionsband-

breite und die Einfachheit nachfolgender Produktumwandlungen.

Eingegangen am 16. Mai 2007
 Online veröffentlicht am 10. August 2007

Stichwörter: Diamine · Homogene Katalyse · Nickel · Oxidationen · Sulfamide

- [1] *Modern Organonickel Chemistry* (Hrsg.: Y. Tamao), Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
- [2] G. Wilke, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 189; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 185.
- [3] Neuere Übersicht: E.-i. Negishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233.
- [4] a) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525; b) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.
- [5] T. V. RajanBabu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2845.
- [6] J. Montgomery, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3980; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3890.
- [7] a) C. Böing, G. Franciò, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2005**, 1456; b) C. Böing, G. Franciò, W. Leitner, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1537.
- [8] W. Kaim, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 251; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 235.
- [9] Ni-katalysierte homogene Oxidationen scheinen generell wenig erforscht zu sein. Eine aktuelle Arbeit zu Sauerstofftransferreaktionen: J. M. Grill, J. W. Ogle, S. A. Miller, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9291.
- [10] K. Muñiz, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1371.
- [11] D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580.
- [12] Eine Diaminierung mit *N*-Alkylsulfamiden in Gegenwart überstöchiometrischer Mengen an Kupferacetat: T. P. Zabawa, D. Kasi, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11250.
- [13] Nicolaou et al. beschrieben Burgess-Reagentien zur stöchiometrischen Umwandlung vicinaler Aminoalkohole in die entsprechenden cyclischen Sulfamide: a) K. C. Nicolaou, D. A. Langbottom, S. A. Snyder, A. Z. Nalbandian, X. H. Huang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4022; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3866; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, D. A. Langbottom, A. Z. Nalbandian, X. H. Huang, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5581.
- [14] J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586.
- [15] E. J. Alexanian, C. Lee, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690.
- [16] Zusätzliche Informationen sind in den Hintergrundinformationen enthalten.
- [17] a) L. Fadini, A. Togni, *Chem. Commun.* **2003**, *30*; b) W. Zhuang, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2001**, 1240.
- [18] a) J. Pawlas, Y. Nakao, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3669; b) J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 507.
- [19] H. M. Senn, P. Blöchl, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4098.
- [20] Diese Reaktion ist Nickel-katalysiert und erfordert die Gegenwart von Acetat. Reaktionen in Abwesenheit von Nickel(II) und/oder Base führen nicht zur Bildung von **8**.
- [21] a) B. L. Lin, C. R. Clough, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2890; b) R. Waterman, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13350; c) K. Koo, G. L. Hillhouse, *Organometallics* **1995**, *14*, 4421; d) K. Koo, G. L. Hillhouse, *Organometallics* **1996**, *15*, 2669.

[22] G. Bai, D. W. Stephan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1856.

[23] Zu Ni⁰/Ni^{II}-katalysierten C_{Aryl}-N-Bindungsbildungen siehe: a) S. Ogoshi, H. Ikeda, H. Kurosawa, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5018; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4930; b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6054; c) C. Desmaret, R. Schneider, Y. Fort, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7657.

[24] Wir können zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zwischen einer *syn/syn*- und einer *anti/anti*-Sequenz für unsere zweistufige Diaminierung unterscheiden. Für eine Diskussion zur *syn*- oder *anti*-Aminometallierung in verwandten Palladium-Katalysen siehe: A. Minatti, K. Muñiz, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1142.

[25] Für alle Reaktionen werden elektronenziehende Substituenten am zweiten Sulfamidstickstoffatom benötigt. Bei weniger aciden Amiden, z. B. Benzyl-substituierten Sulfamiden,^[12] wird keine Diaminierung, sondern oxidative Zersetzung beobachtet.