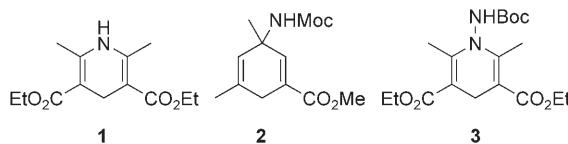


Thiolkatalysierte stereoselektive Transferhydroaminierung von Olefinen mit N-aminierten Dihydropyridinen**

Joyram Guin, Roland Fröhlich und Armido Studer*

Das Hantzsch-Dihydropyridin **1** erfuhr in jüngster Zeit zunehmende Beachtung als effizientes Reagens zur Transferhydrorierung bei der organokatalytischen Reduktion von Iminen,^[1] α,β -ungesättigten Aldehyden^[2] und Pyridinen.^[3] Diese Reduktionen verlaufen über Hydridübertragung vom Dihydropyridin auf einen aktivierte Akzeptor. Die Verwendung von Hantzsch-Dihydropyridinen als H-Donoren in Radikalkettenreaktionen wurde hingegen bisher nicht beschrieben. Wir konnten vor kurzem zeigen, dass das aminierte Cyclohexadien **2** (Moc = Methyloxycarbonyl) als effizientes Reagens für die übergangsmetallfreie radikalische Transferhydroaminierung von Olefinen agieren kann.^[4] Dabei fungiert die doppelt aktivierte Methylengruppe in **2** als H-Donor. Jedoch birgt die Verwendung von Reagens **2** auch Nachteile in sich: 1) Die Mehrstufensynthese von **2** ist aufwendig, 2) **2** erwies sich als relativ labil gegen Säureeinwirkung, und 3) stereoselektive Varianten der Hydroaminierung erscheinen aufgrund der notwendigen hohen Temperaturen von 140 °C als schwierig.



Übergangsmetallvermittelte Hydroaminierungen von Olefinen wurden bereits intensiv untersucht, diese Methoden sind allerdings nach wie vor durch eine geringe Anwendungsbreite eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund erscheint die Entwicklung neuer Verfahren wünschenswert.^[5] Wir stellen hier den N-aminierten Hantzsch-Ester **3** (Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl) als einfach herstellbares und ungiftiges^[6] Reagens zur radikalischen Transferhydroaminierung vor.

[*] J. Guin, Dr. R. Fröhlich, Prof. Dr. A. Studer

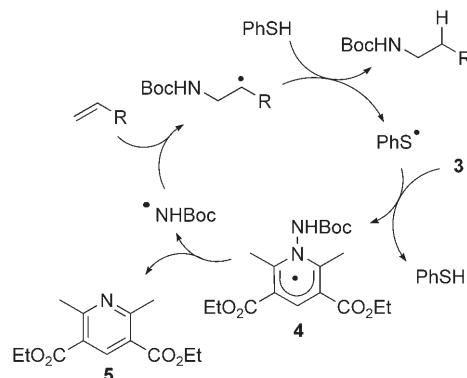
NRW Graduate School of Chemistry
Organisch-Chemisches Institut, Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 281-83-36523
E-Mail: studer@uni-muenster.de

[**] Wir danken der NRW Graduate School of Chemistry (Stipendium für J.G.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, STU 280/3-3) sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung. Des Weiteren danken wir Prof. S. Grimme für die DFT-Rechnungen und der Novartis Pharma AG für finanzielle Unterstützung (Novartis Young Investigator Award für A.S.).

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

Darüber hinaus beschreiben wir die diastereoselektive Hydroaminierung chiraler Encarbamate zu vicinalen Diaminen. Wegen ihrer biologischen Bedeutung hat diese Verbindungsgruppe in letzter Zeit zunehmende Aufmerksamkeit erfahren.^[7]

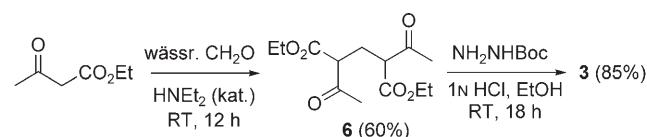
Grundsätzlich ist der H-Transfer von Kohlenstoffatomen auf C-Radikale ein wenig effizienter Prozess. Aus diesem Grunde fassten wir das Konzept der Polaritätsumkehrkatalyse (polarity reversal catalysis, PRC) ins Auge.^[8] Wir nahmen an, dass PhSH ein guter Katalysator für die Kettenreaktion sei, da es C-Radikale leicht unter Bildung der entsprechenden Thiylradikale reduziert. Diese sollten wiederum durch das Reagens **3** unter Regeneration des Katalysators reduziert werden (Schema 1). Das dabei erzeugte Radikal **4** sollte dann



Schema 1. Radikalische Transferhydroaminierung mit **3** unter Polari-tätsumkehrkatalyse (PRC).

– mit der Triebkraft der Aromatisierung – das Carbamoylradikal \cdot NHBoc und das Pyridin **5** bilden.^[9] Darüber hinaus sollte die schwache N-N-Bindung in **4** die Eliminierung begünstigen. Die Addition des N-Radikals an den Akzeptor $\text{RCH}=\text{CH}_2$ würde schließlich das entsprechende β -Amidylalkylradikal liefern, das seinerseits durch PhSH reduziert würde und so die Kettenreaktion fortführt.

Das Reagens **3** war im großen Maßstab in zwei Stufen zugänglich (Schema 2). Die Reaktion von Ethylacetylacetat mit Formalin lieferte den Diester **6**, der in guten Ausbeuten

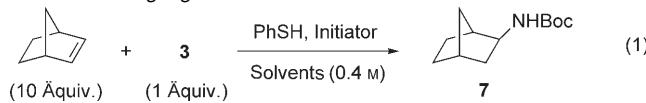


Schema 2. Synthese des Hydroaminierungsreagens **3**.

zum Boc-geschützten Hydrazin **3** kondensiert werden konnte.^[10]

Wir verwendeten zunächst Norbornen als Akzeptor für die radikalische Hydroaminierung [Gl. (1)]. Die Reaktion von Norbornen (10 Äquiv.) mit **3** (1 Äquiv.) in Gegenwart von α,α' -Azobisisobuttersäurenitril (AIBN, 0.3 Äquiv.) und PhSH (0.15 Äquiv.) in siedendem Benzol lieferte **7** in 54% Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 1). Das dabei anfallende Pyridin **5**

Tabelle 1: Hydroaminierung von Norbornen mit **3** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.



Nr.	LM	T [°C]	PhSH [Äquiv.]	Initiator ^[a]	Ausb. [%] ^[b]
1	C ₆ H ₆	80	0.15	AIBN	54
2	C ₆ H ₆	20	0.15	Luft	57
3	C ₆ H ₆	20	0.15	Et ₃ B/O ₂ ^[c]	60
4	C ₆ H ₆	0	0.15	Et ₃ B/O ₂ ^[c]	51
5	C ₆ H ₅ CH ₃	20	0.15	Et ₃ B/O ₂ ^[c]	42
6	CH ₂ Cl ₂	20	0.15	Et ₃ B/O ₂ ^[c]	46
7	ClCH ₂ CH ₂ Cl	20	0.15	Et ₃ B/O ₂ ^[c]	54
8	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-30	0.15	Et ₃ B/O ₂ ^[c]	53
9	CH ₂ Cl ₂	-80	0.15	Et ₃ B/O ₂ ^[c]	46
10	C ₆ H ₆	20	-	AIBN	40
11	C ₆ H ₆	20	0.20	Et ₃ B/O ₂ ^[c]	56
12	C ₆ H ₆	20	0.10	Et ₃ B/O ₂ ^[c]	51
13	C ₆ H ₆	20	0.05	Et ₃ B/O ₂ ^[c]	44

[a] Zugabe von 0.1 Äquiv. Et₃B oder 0.3 Äquiv. AlBN. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Sauerstoff aus der Luft.

konnte problemlos abgetrennt werden. Die Hydroaminierung bei Raumtemperatur mit $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ (0.1 Äquiv.) als Radikal-starter lieferte **7** in 60 % Ausbeute (Nr. 3). Vergleichbare Resultate wurden ohne Et_3B mit Luftsauerstoff als Initiator erhalten (Nr. 2). Weiterhin konnte die Hydroaminierung in Benzol schon bei 0°C mit nur wenig niedrigeren Ausbeuten ausgeführt werden (Nr. 4); die Verwendung von Toluol oder CH_2Cl_2 als Lösungsmittel resultierte in etwas niedrigeren Ausbeuten (Nr. 5,6). Die Reaktion verlief in Dichlorethan sowohl bei Raumtemperatur (Nr. 7) als auch bei -30°C (Nr. 8) zufriedenstellend. Selbst bei -80°C gelang die Hydroaminierung in CH_2Cl_2 (Nr. 9). In Abwesenheit des Thiolkatalysators sank die Ausbeute, was unsere Annahme einer wenig effizienten direkten Reduktion des C-Radikals mit **3** stützt (Nr. 10). Die Verwendung von 0.2 Äquivalenten des Katalysators führte nicht zu höheren Ausbeuten (vgl. Nr. 3 und 11), wohingegen die Reaktion zwar mit 0.1 Äquivalenten PhSH noch zufriedenstellend ablief (Nr. 12), mit nur 0.05 Äquivalenten schließlich aber geringere Ausbeuten ergab (Nr. 13). Alle folgenden Reaktionen wurden entsprechend mit 0.10–0.15 Äquivalenten PhSH ausgeführt.

Um die Anwendungsbreite unserer Methode zu untersuchen, setzten wir eine Reihe von Olefinen in Hydroaminierungen mit **3** ein (Abbildung 1). Diese Reaktionen wurden entweder bei Raumtemperatur in Benzol mit $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ (Methode A) oder bei 80°C mit AIBN als Initiator (Methode B) über einen Zeitraum von 10 bis 12 Stunden ausgeführt. Die

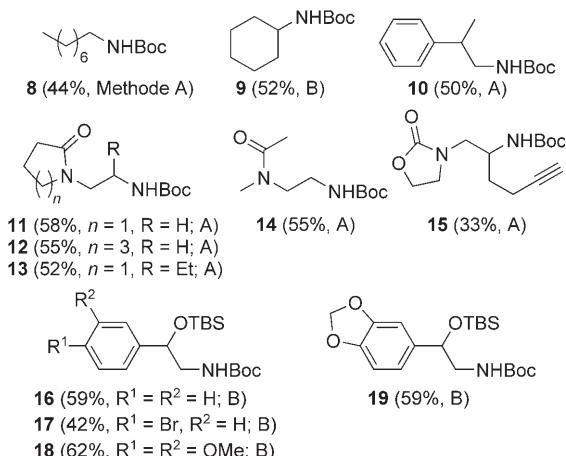
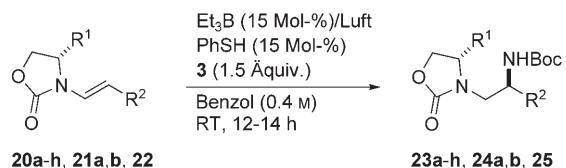


Abbildung 1. Hydroaminierung von Olefinen. Bedingungen: Benzol (0.4 M), Olefin (2–10 Äquiv.), **3** (1 Äquiv.). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl

Reaktion von 1-Octen lieferte neben **8** (44 % Ausbeute) auch 6 % des Markownikow-Regiosomers. Mit allen anderen Substraten wurde hoch regioselektiv ausschließlich das Anti-Markownikow-Produkt gebildet. Die Hydroaminierung von Cyclohexen ergab **9** in 52 % Ausbeute. Vergleichbar verlief die Reaktion von β -Methylstyrol (\rightarrow **10**, 50%). Elektronenreiche Vinylamide stellten gute Akzeptoren dar (\rightarrow **11–14**). Mit einem alkinylierten Encarbamat wurden etwas niedrigere Ausbeuten erzielt (\rightarrow **15**). Die biologisch relevanten geschützten 1,2-Aminoalkohole **16–19** wurden in mittleren bis guten Ausbeuten erhalten (42–62 %). Im Unterschied zu übergangsmetallkatalysierten Aminierungen, die zu den Markownikow-Isomeren führen,^[5] ergab unsere Methode die Anti-Markownikow-Produkte. Somit ergänzt unsere Methode die übergangsmetallkatalysierte Hydroaminierung, und sie eröffnet überdies einen Zugang zu leicht isolierbaren, geschützten Aminen.

Von besonderer Bedeutung ist der Befund, dass die Hydroaminierung mit dem Reagens **3** schon bei tiefen Temperaturen abläuft. Entsprechend war es uns möglich, erstmals stereoselektive Varianten der intermolekularen radikalischen Hydroaminierung zu untersuchen. Als chirale Akzeptoren wählten wir Encarbamate, die sich von Evans-Oxazolidinonen^[11] ableiten (Schema 3). Chirale Encarbamate wurden



Schema 3. Stereoselektive radikalische Transferhydroaminierung. Angaben für R^1 und R^2 sind Tabelle 2 zu entnehmen; es ist jeweils nur das Hauptisomer des Produkts abgebildet.

erfolgreich für stereoselektive Cycloadditionen eingesetzt,^[12,13] stereoselektive Radikalreaktionen dieser Substrate waren bisher aber unbekannt.^[14,15] Die chiralen *E*-Encarb-

amate **20a–h**, **21a,b** und **22** waren durch Kondensation der Evans-Oxazolidinone mit den entsprechenden Aldehyden zugänglich.^[16]

Die Hydroaminierungen in Benzol bei Raumtemperatur lieferten die geschützten vicinalen Diamine **23a–h**, **24a,b** und **25**. Gute Stereoselektivitäten konnten bei der Hydroaminierung von **20a** und **20b** erzielt werden (Tabelle 2, Nr. 1,2).

Tabelle 2: Hydroaminierung chiraler Encarbamate.

Nr.	Olefin	R ¹	R ²	Ausbeute [%] (Produkt)	d.r.
1	20a	iPr	Et	47 (23a)	13:1 ^[a]
2	20b	iPr	Bu	48 (23b)	13:1 ^[a]
3	20c	iPr	iPr	33 (23c)	13:1 ^[a]
4	20d	iPr	tBu	30 (23d)	20:1 ^[a]
5	20e	iPr	PMB ^[c]	40 (23e)	13:1 ^[b]
6	20f	iPr	(CH ₂) ₃ Ph	44 (23f)	13:1 ^[b]
7	20g	iPr	(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	41 (23g)	13:1 ^[b]
8	20h	iPr	(CH ₂) ₃ OAc	48 (23h)	13:1 ^[b]
9	<i>ent</i> - 21a	Ph	Et	48 (<i>ent</i> - 24a)	11:1 ^[b]
10	<i>ent</i> - 21b	Ph	iPr	34 (<i>ent</i> - 24b)	11:1 ^[b]
11	22	tBu	Et	48 (25)	14:1 ^[a]

[a] Das Diastereomerenverhältnis (d.r.) wurde durch Gaschromatographie bestimmt. [b] d.r. wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

[c] PMB = *para*-Methoxybenzyl.

Größere Substituenten R² führten zu niedrigeren Ausbeuten, ohne dass sich die Selektivität änderte (Nr. 3). Eine höhere Stereoselektivität konnte mit dem *tert*-Butyl-substituierten Carbamat **20d** verzeichnet werden (Nr. 4). Funktionelle Gruppen als R² an der Seitenkette hatten keinen Einfluss auf die Selektivität (Nr. 5–8). Erwartungsgemäß beeinflusste die Größe des steuernden Substituenten R¹ die Selektivität. Etwas weniger gute Resultate wurden bei Verwendung der phenylsubstituierten Encarbamate *ent*-**21a,b** beobachtet (vgl. Nr. 1,3 mit 9,10), wohingegen das *tert*-Butyl-Derivat **22** hohe Selektivitäten ergab (Nr. 11).

Die relative Konfiguration eines Produkts konnte durch eine Kristallstrukturanalyse des Hauptisomers von **23c** bestimmt werden (Abbildung 2). Die Stereoselektivität der Addition wird durch das in Abbildung 3 wiedergegebene Modell erklärt: Das Carbamoylradikal greift das Olefin von der Seite an, die nicht durch den Substituenten R¹ abge-

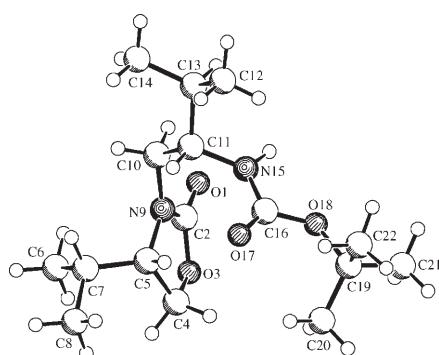
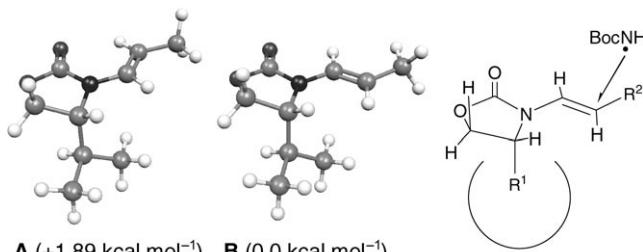


Abbildung 2: Struktur des Hauptisomers des geschützten 1,2-Diamins **23c** im Festkörper.



A (+1.89 kcal mol⁻¹) **B** (0.0 kcal mol⁻¹)

Abbildung 3: Die Konformere **A** und **B** von *ent*-**20i** und ein Modell zur Erklärung der Stereoselektivität. Die Energiedifferenz resultiert hauptsächlich aus Dipolwechselwirkungen der C=O- und der C=C-Doppelbindungen.

schirmt wird. Das Encarbamat reagiert dabei aus seiner stabilsten Konformation heraus. Die Energiedifferenz der Konformere **A** und **B** wurde durch Dichtefunktionalrechnungen (DFT, B97-D/TZVP)^[13] für die Konformere von **20i** (R¹ = iPr, R² = Me) mit +1.89 kcal mol⁻¹ für **A** gegenüber **B** (0 kcal mol⁻¹) berechnet.

Zusammenfassend haben wir das in zwei Stufen aus käuflichen Reagentien zugängliche, N-aminierte Dihydropyridin **3** als neue Vorstufe für Carbamoylradikale vorgestellt und in der radikalischen Anti-Markownikow-Hydroaminierung von Olefinen eingesetzt. Unter Verwendung chiraler Encarbamate gelang darüber hinaus die stereoselektive Synthese geschützter vicinaler Diamine.

Eingegangen am 24. August 2007
Online veröffentlicht am 10. Dezember 2007

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Chirale Auxiliare · Organokatalyse · Radikalchemie · Vicinale Diamine

- [1] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3781; M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367.
- [2] M. J. de Nie-Sarink, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 2449; J. W. Yang, M. T. H. Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6829; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6660; J. W. Yang, M. T. H. Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 108; S. G. Quellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32.
- [3] M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4562.
- [4] J. Kemper, A. Studer, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4914; J. Guin, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4498. Siehe auch: J. C. Walton, A. Studer, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 794.
- [5] Übersichten: T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675; M. Beller, C. Breindl, M. Eichberger, C. G. Hartung, J. Seayad, O. R. Thiel, A. Tillack, H. Trauthwein, *Synlett* **2002**, 1579.
- [6] Übersichten zu zinnfreien Radikalreaktionen: P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3072; A. Studer, S. Amrein, *Synthesis* **2002**, 835.
- [7] Übersicht: D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580. Neuere Publikationen: G. L. J. Bar, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7308; T. P. Zabawa, D.

Kasi, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11250; J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14586; T. P. Zabawa, S. R. Chemler, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2035; H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 762; H. Du, W. Yuan, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7496.

[8] B. P. Roberts, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 25. Beispiele für Synthesen mit PRC unter Verwendung von Cyclohexadienen: A. Franco Bella, L. V. Jackson, J. C. Walton, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 421, und Lit. [4].

[9] L. Stella in *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 407.

[10] A. J. Katritzky, J. W. Suwinski, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1549.

[11] D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, 15, 23.

[12] L.-L. Wei, J. A. Mulder, H. Xiong, C. A. Zificksak, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2001**, 57, 459; H. Xiong, R. P. Hsung, C. R. Berry, C. Rameshkumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7174; S. G. Davies, M.-S. Key, H. Rodriguez-Solla, H. J. Sangane, E. D. Savory, A. D. Smith, *Synlett* **2003**, 1659; W. Adam, S. G. Bosio, N. J. Turro, B. T. Wolff, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1704; F. Gohier, K. Bouhadjera, D. Faye, C. Gaulon, V. Maisonneuve, G. Dujardin, R. Dhal, *Org. Lett.* **2007**, 9, 211; Z. Song, T. Lu, R. P. Hsung, Z. F. Al-Rashid, C. Ko, Y. Tang, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4069. Eine ionische Reaktion mit chiralen Encarbamat: P. A. Lander, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8126.

[13] S. Grimme, persönliche Mitteilung. Zur Methode B97-D/TZVP: S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2006**, 27, 1787.

[14] Chirale Hydrazone wurden in stereoselektiven Radikalreaktionen eingesetzt: G. K. Friestad, J. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8329. Übersicht: G. K. Friestad, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157.

[15] Chirale Enamine als Akzeptoren: P. Renaud, S. Schubert, *Synlett* **1990**, 624. Achirale Variante: D. P. Curran, E. Eichenberger, M. Collis, M. G. Roepel, G. Thoma, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4279.

[16] C. A. Zezza, M. B. Smith, *Synth. Commun.* **1987**, 17, 729.