

Übergangsmetall-katalysierte Diaminierung von Alkenen

*Renata Marcia de Figueiredo**

Alkene · Amine · Diaminierungen ·

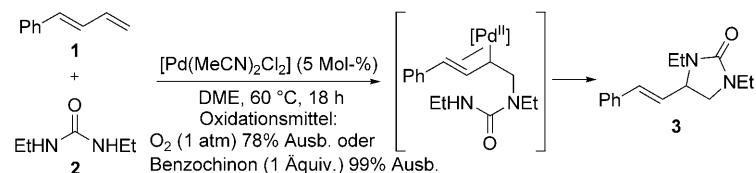
Homogene Katalyse · Übergangsmetalle

Vicinale Diamine sind wichtige funktionelle Gruppen, die in einer Vielzahl an Naturprodukten sowie zahlreichen biologisch aktiven Molekülen vorhanden sind und außerdem als Liganden oder Katalysatoren in organokatalytischen und Übergangsmetall-katalysierten asymmetrischen Reaktionen eingesetzt werden.^[1] Wegen des großen Nutzens effizienter Methoden zur Synthese von 1,2-Diaminen ist die Entwicklung neuer Verfahren auf diesem Gebiet weiterhin ein ebenso reizvolles wie anspruchsvolles Ziel.^[1,2] Unter den bekannten Methoden zur Herstellung von 1,2-Diaminen ist die direkte oxidative Diaminierung von Alkenen besonders vielversprechend. Während jedoch in der Vergangenheit sehr erfolgreiche katalytische enantioselektive Epoxidierungen, Dihydroxylierungen und Aminohydroxylierungen entwickelt wurden, erhielten entsprechende Diaminierungen weit weniger Aufmerksamkeit, und bis 2005 waren katalytische Zugänge zu diesen Reaktionen unbekannt.^[3] Eine wesentliche Hürde bei der Entwicklung eines effizienten Verfahrens zur katalytischen Diaminierung von Alkenen ist üblicherweise allerdings die Tatsache, dass Diamine in Gegenwart eines Übergangsmetalls sehr leicht an das Metallzentrum koordinieren, das dadurch deaktiviert wird. Dieses Highlight stellt entscheidende Fortschritte der Übergangsmetall-katalysierten Alkendiaminierung der letzten drei Jahre vor.

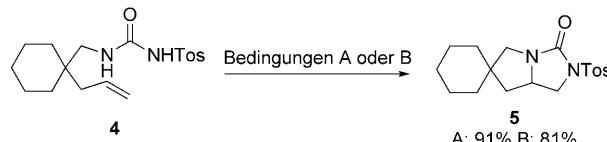
2005 veröffentlichten Lloyd-Jones et al.^[4] und Muñiz et al.^[5,6] unabhängig voneinander die Palladium(II)-katalysierte inter- bzw. intramolekulare Diaminierung von Alkenen mithilfe eines Aza-Wacker-Prozesses (Schema 1).

Lloyd-Jones et al. setzten 1,3-Butadiene mit Alkylharnstoffen zu vinylischen, cyclischen Harnstoffderivaten um (Schema 1a).^[4] Als effiziente Quelle für elektrophile π -Allylpalladiumspezies dienten 1,3-Butadiene, da sie keine β -Hydrideliminierungen eingehen. Alkylharnstoffe sind weniger reaktiv als ihre Amin-Stammverbindungen und können zudem den zweiten Aminierungsschritt hin zu einer 1,2-Re-

a) Lloyd-Jones/Booker-Milburn:



b) Muñiz:



A: Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), PhI(OAc)₂ (2.2 Äquiv.), NMe₄Cl/NaOAc (1 Äquiv.), CH₂Cl₂
B: [Ni(acac)₂] (10 Mol-%), PhI(OAc)₂ (2 Äquiv.), NaOAc (2 Äquiv.), DMF

Schema 1. Erste Übergangsmetall-katalysierte Diaminierungen von Alkenen.
acac = 2,4-Pentandion, DME = 1,2-Dimethoxyethan, OAc = Acetoxy, Tos = Toluol-4-sulfonyl.

gioselektivität lenken. Die Reaktion mit cyclischen Dienen ist hinsichtlich ihres Mechanismus in Einklang mit einem einleitenden *anti*-Aminopalladierungsschritt (Palladium(II)-unterstützter Aza-Wacker-Prozess), weil bei einer *syn*-Aminopalladierung keine nucleophile Substitution am π -Allylkomplex nachgewiesen wurde.^[7]

Intramolekulare Palladium-katalysierte Diaminierungen wurden von Muñiz und Mitarbeitern erforscht (Schema 1b).^[5] Bei ersten Arbeiten hatten sie ω -Alkenyl-substituierte Harnstoffe verwendet, mit denen eine vicinale Aminopalladierung möglich ist. Als stöchiometrisches Reoxidationsmittel wurde Iodosobenzoldiacetat verwendet, um die Bildung der zweiten C-N-Bindung durch eine Kombination aus Palladium(II)-Oxidation und nucleophiler Substitution zu ermöglichen.^[6] Diese Methode war zwar wesentlich erfolgreicher als die wenigen anderen Verfahren, die für diese Umwandlung zur Verfügung stehen, es mangelt ihr aber an Produktvielfalt, guten Reaktionsgeschwindigkeiten und Chemoselektivität. 2007 konnte die Bandbreite an Palladium-katalysierten Diaminierungen von Alkenen vergrößert werden, indem Pd(OAc)₂ durch Nickelsalze ersetzt wurde.^[8] Anders als beim Pd^{II}/PhI(OAc)₂-System findet die Reaktion in Gegenwart von Harnstoff- und Guanidinderivaten sowie Sulfamiden statt.

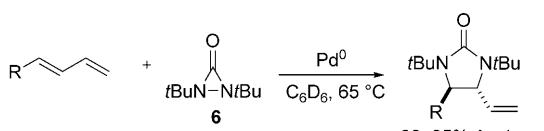
Kürzlich wurde diese Methode weiterentwickelt, indem CuBr₂^[9] anstelle von PhI(OAc)₂^[10,11] eingesetzt wurde. Bei

[*] Dr. R. M. de Figueiredo

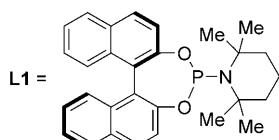
Institut Charles Gerhardt Montpellier
UMR 5253 CNRS-UM2-UM1-ENSCM
Ecole Nationale Supérieure de Chimie
8 Rue de l'Ecole Normale, 34296 Montpellier Cedex 5 (Frankreich)
Fax: (+33) 4-6714-4322
E-Mail: renata.marcia_de_figueiredo@enscm.fr

diesem Ansatz werden Substrate mit endständigen und inneren Doppelbindungen in hohen Ausbeuten umgesetzt, wodurch die Substratbandbreite vergrößert wird. Die Anwendbarkeit dieser Methode wurde bei der Synthese von Bisindolin^[12] und bicyclischen Guanidinen^[13] sowie kürzlich bei der Synthese des natürlichen Alkaloids Absoulin demonstriert.^[11]

Die noch neuere Palladium(0)- und Kupfer(I)-katalysierte intermolekulare Diaminierung von Shi et al. ist ein Durchbruch auf diesem Gebiet; unter der Verwendung von Di-*tert*-butyldiaziridinon (**6**) als Stickstoffquelle gelang ihnen die erste Palladium(0)-katalysierte Diaminierung von konjugierten Dienen und Trienen (Schema 2).^[14,15] Hierfür eignet



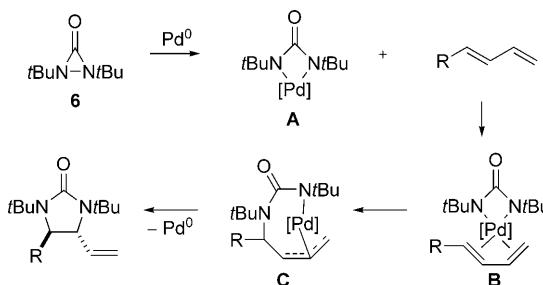
$\text{R} = \text{Alkyl, Ar, } \text{Bn, CH}_2\text{OBn, CH}_2\text{Bn, } c\text{-C}_6\text{H}_{11, 2-Heteroaryl, OR, CO}_2\text{Me, N(Me)Bn, } \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{ Me}$
für $\text{R} = \text{Et}$
 $\text{Pd}^0 = [\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (10 Mol-%), 40 min, 94%
 $\text{Pd}^0 = [\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (5 Mol-%), **L1** (22 Mol-%), 1.5 h, 91% (92% ee)



Schema 2. Palladium(0)-katalysierte Diaminierung von konjugierten Dienen und Trienen. $\text{Bn} = \text{Benzyl, dba} = \text{trans,trans-Dibenzylidenacetone}$.

sich eine Vielfalt an Substraten, darunter elektronenreiche und -arme Diene sowie Diene mit dreifach substituierten oder geminal disubstituierten Doppelbindungen. Erste Daten haben gezeigt, dass $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ diese Umsetzungen mit sehr hohen Regio- (ausschließlich die innere Doppelbindung reagiert) und Stereoselektivitäten katalysiert.^[14] Werden konjugierte Triene unter diesen Reaktionsbedingungen umgesetzt, findet die Diaminierung an der zentralen Doppelbindung statt. Im selben Jahr wurde eine asymmetrische Variante dieser Reaktion beschrieben, die in Gegenwart eines chiralen Monophosphinsystems abläuft, wodurch zahlreiche enantio-merangenreichere cyclische Harnstoffe in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten (bis zu 95% ee) erhalten wurden.^[15] Dies ist die erste katalytische asymmetrische Diaminierung von Alkenen, wobei die Reaktion nur 5 Mol-% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und 22 Mol-% des Phosphoramiditliganden **L1** erfordert (Schema 2).

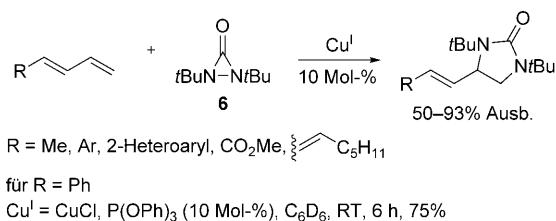
Der Mechanismus ist noch nicht im Detail untersucht, allerdings gehen Shi et al. davon aus, dass der erste Schritt die Addition von Pd^0 an die N-N-Bindung des Diaziridinons **6** unter Bildung der Zwischenstufe **A** ist (Schema 3). Nach Koordination mit dem Dien und einer migratorischen Insertion wird der entstandene π -Allylpalladiumkomplex **C** durch reduktive Eliminierung in das gewünschte Produkt überführt, wobei die katalytisch aktive Pd^0 -Spezies zurückgebildet wird.



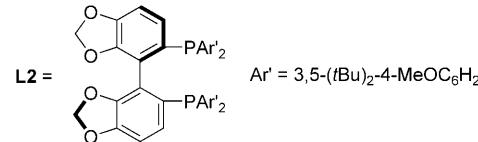
Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus für die Palladium(0)-katalysierte Diaminierung.

Da Pd^{II} - (Schema 1 a) und Pd^0 -Katalysatoren unterschiedliche Regioselektivitäten ergeben, werden verschiedene Reaktionswege für beide Fälle angenommen. Die Verwendung von N-heterocyclischen Carbenliganden erfordert eine geringere Katalysatormenge (5 Mol-%); dabei werden sehr gute Enantioselektivitäten (bis zu 91% ee) erreicht, allerdings bei längeren Reaktionszeiten (12 h).^[16,17]

Auf der Suche nach neuen Katalysatorsystemen haben Shi et al. eine Kupfer(I)-katalysierte Methode ausgearbeitet (Schema 4).^[18,19,20] In diesem Fall findet die Diaminierung an



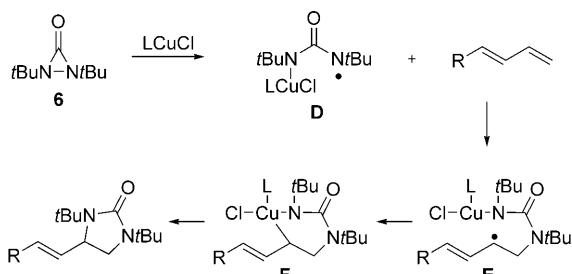
$\text{R} = \text{Me, Ar, 2-Heteroaryl, CO}_2\text{Me, C}_5\text{H}_{11}$
für $\text{R} = \text{Ph}$
 $\text{Cu}^{\text{I}} = \text{CuCl, P(OPh)}_3$ (10 Mol-%), C_6D_6 , RT, 6 h, 75%
 $\text{Cu}^{\text{I}} = \text{CuCl, L2}$ (5.5 Mol-%), $\text{C}_6\text{D}_6/\text{Toluol}$, 0 °C, 20 h, 69% (65% ee)



Schema 4. Kupfer(I)-katalysierte Diaminierung von konjugierten Dienen und Trienen.

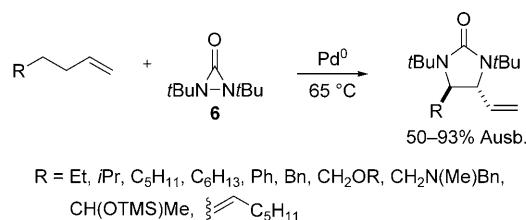
der endständigen Doppelbindung einer Vielzahl von konjugierten Dienen statt, wobei die Regioselektivität komplementär zu jener des Pd^0 -Prozesses ist. Optimale Reaktionsbedingungen erfordern 10 Mol-% $\text{CuCl}/\text{P(OPh)}_3$ (1:1). Im Allgemeinen werden sehr gute Regioselektivitäten und gute Ausbeuten erzielt. Kürzlich wurde dieses preiswerte und mildere Verfahren noch verbessert, indem eine asymmetrische Variante entwickelt wurde.^[19] In Gegenwart von 10 Mol-% CuCl und 5.5 mol % des Liganden (*R*-dtbm-Segphos (**L2**; Schema 4)) konnten vielzählige konjugierte Diene und Triene in guten Ausbeuten (bis zu 93%) regio- und enantioselektiv mit 62–74% ee an der endständigen Doppelbindung diaminiert werden.^[21] Das Substratspektrum der Reaktion wurde durch die Kupfer(I)-katalysierte intermolekulare Diaminierung^[22] von aktivierten terminalen Alkenen sowie die Cycloguanidierung^[23] von Trienen, Dienen und terminalen Alkenen weiter vergrößert. Diese Reaktionen verlaufen hoch

regioselektiv, da nur die endständige Doppelbindung diaminiert bzw. cycloguanidiert wird. Bezuglich des Mechanismus^[18,19] nahmen Shi et al. einen Übergangsmetall-katalysierten Radikalprozess an, bei dem durch CuCl-Reduktion der N-N-Bindung des Stickstoffdonors zunächst eine Radikalspezies **D** entsteht (Schema 5). Die Addition von **D** an eine Doppelbindung führt zum Intermediat **F**, das eine homolytische Cu-N-Spaltung eingeht, bei der die neue C_{sp3}-N-Bindung gebildet wird.

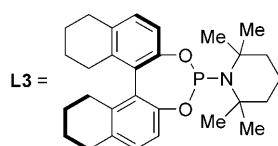


Schema 5. Vorgeschlagener Mechanismus für die Kupfer(I)-katalysierte Diaminierung.

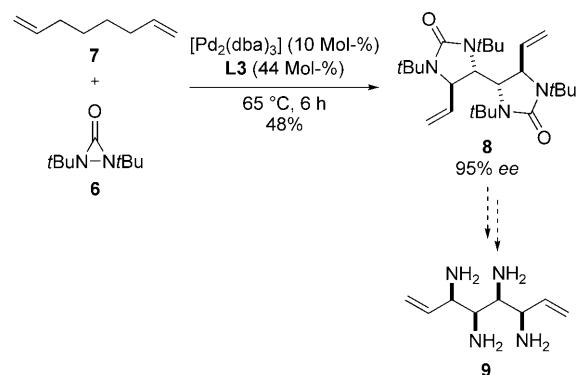
Im Anschluss an ihre Arbeiten zur Palladium(0)- und Kupfer(I)-katalysierten Diaminierung von Alkenen entwickelten Shi und Mitarbeiter die erste asymmetrische homoallylische und allylische Diaminierung von Alkenen mithilfe eines C-H-Funktionalisierungsschritts (Schema 6).^[24,25] Bei dieser Reaktion wird Di-tert-butyl-diaziridinon (**6**) als Stickstoffquelle verwendet, und der Katalysator wird aus [Pd₂(dba)₃] und dem Liganden **L3** generiert (Schema 6). Es werden gute Ausbeuten und hohe Diastereo-, Regio- und Enantioselektivitäten (bis zu 94% ee) erreicht. Außerdem eignet sich für diese Umwandlung eine große Auswahl an terminalen Alkenen sowie mono- und 1,1-disubstituierten Alkenen. Bemerkenswerterweise kann die Bis-diaminierung von terminalen Dienen stereoselektiv (ein Diastereomer; 95% ee) in einem Schritt ablaufen (Schema 7). Die gleiche



für R = Ph
 $Pd^0 = [Pd(PPh_3)_4] (5 \text{ Mol-\%}), 7 \text{ h}, 90\%$
 $Pd^0 = [Pd_2(dba)_3] (5 \text{ Mol-\%}), L3 (22 \text{ Mol-\%}), 6 \text{ h}, 80\% (90\% ee)$



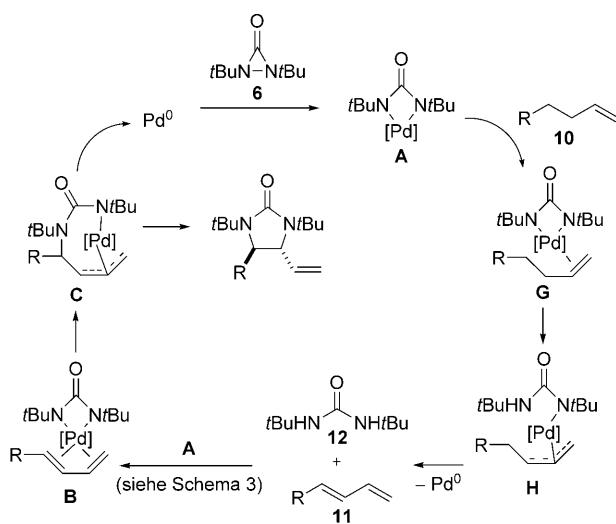
Schema 6. Katalytische asymmetrische, allylisch/homoallylische C-H-Diaminierung terminaler Alkene. TMS = Trimethylsilyl.



Schema 7. Katalytische asymmetrische, allylisch/homoallylische C-H-Diaminierung von 1,7-Octadien.

Reaktion nach einer Dienstrategie (siehe Schema 2) würde die Synthese empfindlicher Tetraene erfordern.

Shi und Mitarbeiter haben einen plausiblen Katalysezyklus für diese Reaktion vorgeschlagen (Schema 8): Die Öffnung der gespannten N-N-Bindung von **6** mit Pd⁰ ergibt eine



Schema 8. Vorgeschlagener Mechanismus für die allylisch/homoallylische C-H-Diaminierung.

viergliedrige Pd^{II}-Spezies **A**, an die das Alken **10** koordiniert, wodurch das Intermediat **G** entsteht. Die Bildung des Dien **11** findet nach Abspaltung des allylischen Wasserstoffatoms in **G** statt, was die Bildung des π-Allylpalladiumkomplexes **H** ermöglicht und gleichzeitig den Pd⁰-Katalysator nach β-Wasserstoffeliminierung regeneriert. Das Intermediat **B** wird anschließend durch Reaktion des Dien **11** mit **A** erhalten, das nach migratorierte Insertion in den π-Allylpalladiumkomplex **C** umgewandelt wird. Abschließend geht **C** eine reduktive Eliminierung ein, und das Endprodukt wird zusammen mit dem Palladium(0)-Katalysator erhalten.

Die hier vorgestellten Übergangsmetall-katalysierten Diaminierungen von Alkenen sind Meilensteine, nicht nur, weil sie die erste Realisierung dieser Transformation darstellen, sondern auch, weil asymmetrische Varianten entwickelt wurden, bei denen ein hohes Maß an asymmetrischer

Induktion erreicht wurde. Die von Lloyd-Jones et al. und Muñiz et al. beschriebenen Diaminierungen bestehen aus Palladium(II)-katalysierten Aza-Wacker-Prozessen, von denen es bisher keine asymmetrischen Varianten gibt. Die Palladium(0)- und Kupfer(I)-katalysierte Diaminierung von Shi und Mitarbeitern eröffnet einen vollkommen neuen Zugang zu Diaminierungen. In dieser Arbeitsgruppe wurden außerdem erstmals katalytische und asymmetrische Diaminierungsprozesse ausgearbeitet. Die Autoren demonstrierten, dass sich die Regioselektivitäten der Diaminierung von Dienen durch einen einfachen Wechsel des Katalysatorsystems beeinflussen lassen. Die Regio- und Enantioselektivitäten dieser Reaktion sind sehr hoch, und die cyclischen Harnstoffe werden im Allgemeinen in hervorragenden Ausbeuten erhalten. Sogar noch beeindruckender und ein wesentlicher Schritt nach vorne ist die von Shi und Mitarbeitern entwickelte allylisch/homoallylische Diaminierung von Alkenen mithilfe einer C-H-Funktionalisierung. Die Effizienz des katalytischen Systems beruht auf der Umwandlung simpler terminaler Alkene zu konjugierten Dienen *in situ*, die zudem noch hoch enantioselektiv verläuft. Unzweifelhaft ist diese faszinierende Transformation eine der nützlichsten Entdeckungen der organischen Synthesechemie in der letzten Zeit. Solche Reaktionen wurden zu wertvollen Hilfsmitteln beim Aufbau von C-N-Bindungen, was einen großen Einfluss auf zukünftige Arbeiten einschließlich der Übergangsmetallkatalyse und des Aufbaus komplexerer Moleküle mit 1,2-Diamineinheit haben wird.

Online veröffentlicht am 13. Januar 2009

-
- [1] Übersichtsartikel über 1,2-Diamine: a) J. E. G. Kemp in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 469; b) D. Lucet, T. L. Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580; c) M. S. Mortensen, G. A. O'Doherty, *Chemtracts: Org. Chem.* **2005**, *18*, 555; d) S. R. S. Saibabu Kotti, C. Timmons, G. Li, *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 101.
- [2] K. Muñiz, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1371.
- [3] Stöchiometrische 1,2-Diaminierung von Alkenen: a) J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2225; b) J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 163; c) V. G. Aranda, J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **1974**, 504; d) J. Barluenga, L. Alonso-Cires, G. Asensio, *Synthesis* **1979**, 962; e) J. Barluenga, F. Aznar, M. C. S. de Mattos, W. B. Kover, S. Garcia-Granda, E. Pérez-Carreño, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2930; f) A. O. Chong, K. Oshima, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3420; g) P. N. Becker, M. A. White, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5676; h) P. N. Becker, R. G. Bergman, *Organometallics* **1983**, *2*, 787; i) S. Ghomi, D. E. Orr, *Chem. Ind.* **1983**, 928; j) W. E. Fristad, T. A. Brandvold, J. R. Peterson, S. R. Thompson, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3647; k) W. Pei, C. Timmons, X. Xu, H.-X. Wei, G. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2919; l) K. Muñiz, A. Iesato, M. Nieger, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5581; m) K. I. Booker-Milburn, D. J. Guly, B. Cox, P. A. Procopiou, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3313.
- [4] G. L. J. Bar, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7308.
- [5] J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586.
- [6] Untersuchung des Mechanismus: K. Muñiz, C. H. Hövelmann, J. Streuff, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763.
- [7] Beim Vergleich ihrer Diaminierungsmethode mit den von Stahl et al. beschriebenen oxidativen Dehydroaminierungsbedingungen mit 5 Mol-% an $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in Gegenwart von Styrol wurden entgegengesetzte Regioselektivitäten beobachtet (J. L. Brice, J. E. Harang, V. I. Timokhin, N. R. Anastasi, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2868).
- [8] K. Muñiz, J. Streuff, C. H. Hövelmann, A. Núñez, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7125.
- [9] Mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und CuCl_2 wird keine Diaminierung beobachtet.
- [10] K. Muñiz, C. H. Hövelmann, E. Campos-Gómez, J. Barluenga, J. M. González, J. Streuff, M. Nieger, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 776.
- [11] K. Muñiz, J. Streuff, P. Chávez, C. H. Hövelmann, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1248.
- [12] K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14542.
- [13] C. H. Hövelmann, J. Streuff, L. Brelot, K. Muñiz, *Chem. Commun.* **2008**, 2334.
- [14] H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 762.
- [15] H. Du, W. Yuan, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11688.
- [16] L. Xu, H. Du, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7038.
- [17] L. Xu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 749.
- [18] W. Yuan, H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2589.
- [19] H. Du, B. Zhao, W. Yuan, Y. Shi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4231.
- [20] Intramolekulare, stöchiometrische Cu^{II} -Diaminierung von Dienen: a) T. P. Zabawa, D. Kasi, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11250; b) T. P. Zabawa, S. R. Chemler, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2035.
- [21] Sterische Effekte und Radikalstabilität sind wichtige Faktoren für die Enantioselektivität, denn die asymmetrische Diaminierung von *trans*-1-Phenyl-3-methylbutadien ergab das gewünschte Produkt mit nur 23 % ee; die Ausbeute betrug dabei 90%.
- [22] B. Zhao, W. Yuan, H. Du, Y. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4943.
- [23] B. Zhao, H. Du, Y. Shi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1087.
- [24] H. Du, W. Yuan, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7496.
- [25] H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8590.