

Eine intermolekulare Palladium-katalysierte vicinale Diaminierung von nichtaktivierten Alkenen**

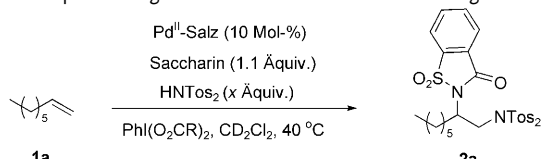
Álvaro Iglesias, Edwin G. Pérez und Kilian Muñoz*

Professor José Barluenga zum 70. Geburtstag gewidmet

1,2-Diamine repräsentieren eine funktionelle Gruppe der organischen Chemie, die zumeist nicht direkt, sondern lediglich über eine Kombination von mehreren Synthesestufen herstellbar ist.^[1] Eine effiziente Route zu vicinalen Diaminen ist die direkte oxidative Umwandlung von Alkenen.^[1d,2–7] Diese Reaktion ist in der jüngeren Vergangenheit unter Verwendung von Palladium-Katalysatoren intensiver bearbeitet worden.^[3,4] Im Unterschied zur Diaminierung von Butadienen und zu verwandten Prozessen mithilfe allylischer und homoallylischer C-H-Aktivierung^[5] sind katalysierte direkte Oxidationen von einfachen Alkenen bislang nur für intramolekulare Reaktionsführung bekannt.^[6,7] Wir beschreiben hier nun die erste generelle intermolekulare 1,2-Diaminierung von nichtaktivierten Alkenen in Gegenwart eines Palladium-Katalysators in hohem Oxidationszustand.^[8,9]

Zur Realisierung einer intermolekularen Diaminierung wurde zunächst von der privilegierten Rolle von Phthalimid als Stickstoffquelle in Palladium-katalysierten Oxidationen ausgegangen.^[10,11] Allerdings erwies sich schnell, dass diese Verbindung in Kombination mit einer Reihe von Stickstoff-basierten Oxidationsmitteln wie *N*-Bromsuccinimid, Chloramin-T, *N*-Fluorbis(phenylsulfonyl)imid oder hypervalenten Iodverbindungen im Fall des gewünschten Verfahrens wenig geeignet ist. Anders als mit Phthalimid gelang mit Saccharin als Stickstoffquelle der lange angestrebte Durchbruch (Tabelle 1). Hierbei wurde mit 1-Octen als Substrat und in Gegenwart von Iodbenzoldicarboxylaten als Oxidationsmittel^[12] gearbeitet. Um präparative Aspekte zu berücksichtigen, wurde die Reaktion im 1-mmol-Ansatz entwickelt, und es wurde darauf geachtet, dass das zu oxidierende Alken strikt als Unterschusskomponente eingesetzt wurde. Der Versuch einer Diaminierung mit Saccharin als alleiniger Stickstoff-

Tabelle 1: Optimierung der intermolekularen Diaminierung.



Nr.	Pd ^{II} -Salz	Äquiv. HNTos ₂	Oxidationsmittel R =	Umsatz [%] ^[a]
1 ^[b]	Pd(OAc) ₂	0	Me	n.b. ^[c]
2 ^[b]	[Pd(NCMe) ₂ Cl ₂]	0	Me	68 ^[d]
3	Pd(OAc) ₂	1.5	Me	n.b.
4	Pd(O ₂ CCF ₃) ₂	1.5	Me	n.b.
5	[Pd(NCMe) ₂ Cl ₂]	1.5	Me	37
6 ^[e]	[Pd(NCMe) ₂ Cl ₂]	1.5	Me	n.b.
7	[Pd(NCMe) ₂ Cl ₂]	1.3	<i>t</i> Bu	60
8	[Pd(NCPh) ₂ Cl ₂]	1.3	<i>t</i> Bu	95 (74) ^[f]
9 ^[g]	[Pd(NCPh) ₂ Cl ₂]	1.3	<i>t</i> Bu	95 (74) ^[f]
10 ^[h]	[Pd(NCPh) ₂ Cl ₂]	1.3	<i>t</i> Bu	95 (74) ^[f]
11	kein Pd-Salz	1.3	<i>t</i> Bu	0

[a] Abschätzung aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. [b] Reaktion mit 2 Äquivalenten Saccharin. [c] n.b. = nicht bestimmt, Umsatz unter 5%. [d] Enamid-Produkt. [e] In Gegenwart von 2 Äquivalenten NaOAc. [f] Ausbeute an isoliertem Produkt in Klammern. [g] Reaktion bei Raumtemperatur. [h] Mit 5 Mol-% Katalysator. Tos = Toluol-4-sulfonyl.

quelle ist nicht produktiv (Tabelle 1, Nr. 1, 2) und führt mit einem Palladiumdichlorid-Katalysator ausschließlich zu Enamidbildung,^[13] zeigt jedoch zugleich, dass Saccharin eine effiziente Stickstoffkomponente für Aminopalladierungen ist. Arbeitet man zusätzlich in Gegenwart von 1.5 Äquivalenten Bistosylimid, wird dieses selektiv als zweite Stickstoffgruppe in das Produkt eingebaut. Diese Reaktion erfolgt nur mit Bis(acetonitril)palladiumdichlorid als Katalysatorquelle (Tabelle 1, Nr. 5), während sich Palladiumacetat und -trifluoracetat als unreaktiv erweisen (Tabelle 1, Nr. 3, 4). Aminoacetoxylierungsprodukte, wie sie für Reaktionen mit Phthalimid bekannt sind,^[11a] wurden in keinem Fall erhalten. Die Zugabe von Base unterbindet die Reaktion vollständig (Tabelle 1, Nr. 6). Die Ausbeute kann durch Verwendung von Iodbenzoldipivalat anstelle von Iodbenzoldiacetat und dem Benzonitril-Komplex [Pd(NCPh)₂Cl₂] weiter gesteigert werden (Tabelle 1, Nr. 7, 8). Zudem können die Katalysatorbeladung auf 5 Mol-%, die Menge Bistosylimid auf 1.3 Äquivalente und die Temperatur auf Raumtemperatur gesenkt werden (Tabelle 1, Nr. 9, 10). In Abwesenheit des Palladiumsalzes findet keinerlei Umsatz statt (Tabelle 1, Nr. 11).

[*] Dr. Á. Iglesias, Dr. E. G. Pérez,^[†] Prof. Dr. K. Muñoz
Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)
Av. Països Catalans 16, 43007 Tarragona (Spanien)
Fax: (+34) 977-920-224
E-Mail: kmuniz@iciq.es
Homepage: <http://www.iciq.es>

[†] Permanente Adresse: Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica de Chile
Vicuña Mackenna 4860, Casilla 306, Correo 22, Santiago (Chile)

[**] Wir danken der Fundación ICIQ, dem Consolider Ingenio 2010 (Projekt CSD2006-0003) und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung. E.G.P. wurde durch ICM Grant P05-001 finanziert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201003653> zu finden.

Eine Reihe von terminalen Alkenen wird unter den gefundenen Katalysebedingungen mit Saccharin und Bistosylimid als Stickstoffquellen in die entsprechenden 1,2-Diadditionsprodukte überführt. Alle diese Reaktionen verlaufen mit hoher Chemo- und vollständiger Regioselektivität. Tabelle 2 zeigt repräsentative Beispiele.

Zunächst wurde die Oxidation einfacher Alkene mit Kohlenwasserstoffsubstituenten inklusive einer 3,3-Disubstitution untersucht, die allesamt eine regio- und chemoselektive Diaminierung in guten Ausbeuten lieferten (Tabelle 2, Nr. 1–6). In allen Fällen liegt die Bildung von Enamiden unter 15 %, was darauf schließen lässt, dass die gewählten Oxidationsbedingungen konkurrierende Wege zu β -Hydrid-Elimi-

Tabelle 2: Intermolekulare Palladium-katalysierte Diaminierung von Alkenen.^[a]

$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 1a–n		$\text{Pd}(\text{NCPH})_2\text{Cl}_2$ (5 Mol-%) Saccharin (1.1 Äquiv.) HNTos_2 (1.3 Äquiv.) $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CtBu})_2$ (1.1 Äquiv.) CH_2Cl_2 , RT, 3–16 h	 2a–n	
Nr.	Alken	Diamin	Ausb. [%] ^[b]	
1	1-Octen (1a)	2a : $n = 4$	74	
2	1-Hexen (1b)	2b : $n = 2$	73	
3	1-Decen (1c)	2c : $n = 6$	76	
4	1-Duodecen (1d)	2d : $n = 8$	87	
5 ^[b]	4-Phenylbuten (1e)	2e	82	
6 ^[b]	Vinylcyclohexan (1f)	2f	78	
7 ^[b,c]	3-Methylhexen (1g)	2g/2g'	93 ^[d]	
8	$\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 1h	2h	72	
9	 1i	2i	67	
10	11-Bromundecen (1j)	2j	94	
11	7-Bromhepten (1k)	2k	87	
12	7-Azidohepten (1l)	2l	90	
13	$\text{Ph}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 1m	2m	35	
14	2-Allyldiethylmalonat (1n)	2n	40	

[a] Ansätze im 1-mmol-Massstab. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Mit 10 Mol-% Katalysator, 1.5 Äquivalenten Oxidationsmittel, 2 Äquivalenten Bistosylimid. [d] 3:2-Verhältnis der Diastereomere. HNSacc = Saccharin.

nierungen effizient unterbinden.^[8] Das chirale 3-Methylhexen (**1g**) wird in hoher Ausbeute in eine 3:2-Mischung zweier diastereomerer Diamine **2g/2g'** überführt (Tabelle 2, Nr. 7). Funktionen wie Ester, Amide, Halogenide, Azide und Sulfone werden unter den gegenwärtigen Reaktionsbedingungen ebenfalls toleriert (Tabelle 2, Nr. 8–13). Außerdem liefert ein Allylmalonat **1n** das entsprechende Diaminierungsprodukt **2n** in akzeptabler Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 14). Diese Beispiele demonstrieren die erste Palladium-katalysierte Diaminierung von einfachen Alkenen und zugleich die erste, die unter Verwendung kommerzieller Stickstoffquellen^[14] direkt zu offenkettigen vicinalen Diaminderivaten führt. Die Katalysatorbeladung ist mit 5–10 Mol-% gegenwärtig relativ hoch, liegt jedoch im Rahmen derer ähnlicher Alkenoxidationen.^[9,11] Interne Alkene reagieren unter den gegebenen Bedingungen nicht. Für alle Produkte **2a–n** sind die spektroskopischen Befunde in Einklang mit dem erwarteten vicinalen Diaminierungsmotiv. Ihre Konstitution wurde stellvertretend anhand einer Kristallstrukturanalyse von **2f** zweifelsfrei belegt (Abbildung 1).

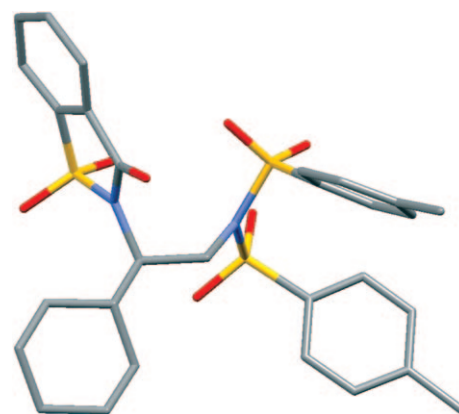
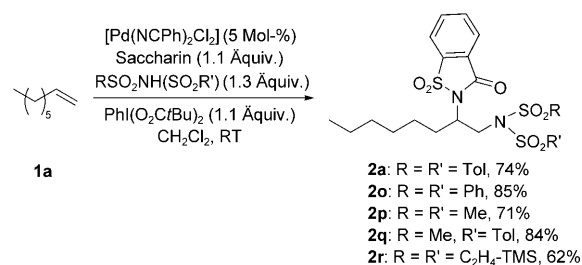
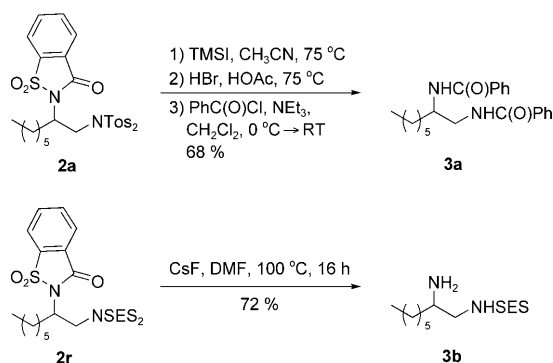


Abbildung 1. Struktur von **2f** im Kristall; C grau, N blau, O rot, S gelb.

Die Reaktion kann anstelle von Bistosylimid auch mit anderen Bissulfonimiden ausgeführt werden. Schema 1 zeigt eine Auswahl von Amiden des Typs $(\text{RSO}_2)_2\text{NH}$ am Beispiel der vicinalen Diaminierung von 1-Octen. Die Freisetzung der beiden Aminogruppen gelingt für das Standardprodukt **2a** unter sauren Bedingungen (Schema 2), wobei das freie Diamin zum Zweck eines besseren Nachweises in das ent-



Schema 1. Regioselektive Diaminierung von 1-Octen mit unterschiedlichen Bissulfonimiden als Stickstoffquelle; TMS = Trimethylsilyl, Tol = Toluol.



Schema 2. Entschützung der Diaminierungsprodukte **2a** und **2r**; SES = 2-Trimethylsilylethyl.

sprechende Bisbenzoylamid **3a** überführt wurde. Interessanterweise wird bei der Umsetzung des Di-SES-Derivates **2r** mit einem Überschuss an Cäsiumfluorid nicht nur selektiv eine der beiden SES-Gruppen entfernt,^[15] sondern es kommt zudem zur vollkommenen Entfernung der Saccharingruppe zum freien primären Amin **3b**.

Wir haben eine erste Palladium-katalysierte intermolekulare vicinale Diaminierung von nichtaktivierten terminalen Alkenen entwickelt. Die Reaktion verwendet zwei kommerziell erhältliche Stickstoffquellen und verläuft mit vollständiger Regioselektivität unter sehr milden Bedingungen. Anders als bei bisher entwickelten Diaminierungen von Alkenen^[1,2,5,6] ist im vorliegenden Fall keine intramolekulare Reaktionsführung mehr nötig. Wir untersuchen zurzeit die Ausweitung dieses Verfahrens auf weitere Alkenklassen und Stickstoffquellen.

Eingegangen am 15. Juni 2010

Online veröffentlicht am 22. September 2010

Stichwörter: Alkene · Amide · Diamine · Oxidationen · Palladium

- [1] a) D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580; b) J.-C. Kizirian, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140; c) S. R. S. S. Kotti, C. Timmons, G. Li, *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 101; d) K. Muñiz, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1371.
- [2] a) F. Cardona, A. Goti, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 269; b) R. M. de Figueiredo, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1190; c) K. Muñiz, C. H. Hövelmann, J. Streuff, E. Campos-Gómez, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1089.
- [3] Erster Bericht zur Palladium-vermittelten Diaminierung von Alkenen: J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2225.
- [4] Erster Bericht zum Konzept der Metall-vermittelten Diaminierung von Alkenen: V. Gómez Aranda, J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **1974**, 504.
- [5] Arbeiten zu Pd-katalysierten Diaminierungen von Butadienen und zu Diaminierungen mithilfe allylischer und homoallylischer C-H-Aktivierung siehe Lit. [2a,b] und a) G. L. J. Bar, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7308; b) H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 762; c) H. Du, W. Yuan, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7496; d) H. Du, W. Yuan, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11688; e) B. Wang, H. Du, Y. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8348; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8224; f) H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8590; g) L. Hu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 749; entsprechende Cu-Katalysen: h) B. Zhao, H. Du, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8392; i) W. Yuan, H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2589; j) B. Zhao, H. Du, Y. Shi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1087; k) H. Du, B. Zhao, W. Yuan, Y. Shi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4231.
- [6] a) J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586; b) K. Muñiz, C. H. Hövelmann, J. Streuff, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763; c) K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14542; d) C. H. Hövelmann, J. Streuff, L. Brelot, K. Muñiz, *Chem. Commun.* **2008**, 2334; e) K. Muñiz, C. H. Hövelmann, E. Campos-Gómez, J. Barluenga, J. M. González, J. Streuff, M. Nieger, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 776; f) K. Muñiz, J. Streuff, P. Chávez, C. H. Hövelmann, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1248; g) P. A. Sibbald, F. E. Michael, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1147; h) P. A. Sibbald, C. F. Rosewall, R. D. Swartz, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15945.
- [7] Entsprechende Katalysen mit Ni: a) K. Muñiz, J. Streuff, C. H. Hövelmann, A. Nuñez, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7125; Au: b) A. Iglesias, K. Muñiz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10563; Cu: c) Y. Wen, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2365; d) B. Zhao, W. Yuan, Y. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4943; e) F. C. Sequeira, B. W. Turnpenny, S. R. Chemler, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6365.
- [8] K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412.
- [9] Verwandte intermolekulare 1,2-Difunktionalisierungen von Alkenen in Gegenwart eines Palladium-Katalysators in hohem Oxidationszustand: Diacetoxylierungen: a) Y. Li, D. Song, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2962; b) A. Wang, H. Jiang, H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3846; c) C. P. Park, J. H. Lee, K. S. Yoo, K. W. Jung, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2450; d) eine Aminofluorierung: S. Qiu, T. Xu, J. Zhou, Y. Guo, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2856; e) entsprechende Aminoxygenierungen: E. J. Alexanian, C. Lee, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690 und Lit. [11].
- [10] Strenggenommen handelt es sich im vorliegenden Fall nicht um Amintransferreaktionen, da als Stickstoffquellen Imide verwendet werden. In jüngerer Zeit hat sich jedoch die Bezeichnung dieser Verfahren als Aminierungsreaktionen durchgesetzt (siehe z. B. Lit. [9e] und [11]). Wir verwenden daher, wie in vorangegangenen Arbeiten, auch in dieser Arbeit die Bezeichnung Diaminierung für die Addition der beiden Stickstoffgruppen an das Alken. Dieser Zusammenhang wurde bereits in Lit. [6b] diskutiert.
- [11] a) G. Liu, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7179; b) L. Desai, M. S. Sanford, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5737.
- [12] Aktuelle Übersichten zu Iod(III)-Reagentien: a) S. Schäfer, T. Wirth, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2786, zit. Lit.; b) V. V. Zhdankin, P. J. Stahl, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299; c) M. Uyanik, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2009**, 2086.
- [13] Weitere Details sind in den Hintergrundinformationen enthalten.
- [14] Die beiden hauptsächlich verwendeten Amide sind zudem sehr kostengünstige Stickstoffquellen: Saccharin (Alfa Aesar, 0.03 €/mmol) und Bistosylimid (Acros, 0.32 €/mmol).
- [15] D. M. Dastrup, M. P. VanBrunt, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4112.