

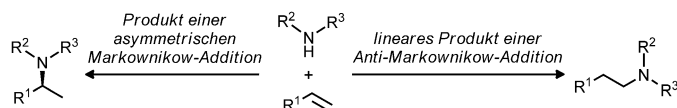
Kupferkatalysierte regio- und enantioselektive Hydroaminierung von Alkenen mit Hydroxylaminen

Kevin D. Hesp*

Amine · Asymmetrische Synthesen · Kupfer ·
Hydroaminierungen · Umpolung

Die Entwicklung neuer Methoden zur asymmetrischen Synthese von Aminen aus leicht erhältlichen monomeren Rohstoffen ist ein wichtiges Forschungsgebiet mit tiefgreifenden Auswirkungen auf die Wirkstoffforschung und die Herstellung von Pharmazeutika.^[1] Die katalytische Hydroaminierung von Alkenen mit Aminen ist in diesem Zusammenhang eine leistungsfähige Transformation, die einen schnellen Zugang zu höherwertigen chiralen Aminen aus einfachen und gut zugänglichen Ausgangsstoffen verspricht.

Ungeachtet der beträchtlichen Fortschritte bei Übergangsmetallkatalysierten Hydroaminierungen^[2] gibt es noch verschiedene Einschränkungen, die eine umfassendere Anwendung dieser Reaktion verhindert haben. Insbesondere bleibt die Fähigkeit zur regio- und enantioselektiven Kontrolle in den intermolekularen Additionen von Aminen an Alkene mit nichtaktivierten Substraten ein anspruchsvolles Ziel (Schema 1). Für Hydroaminierungsreaktionen, die re-

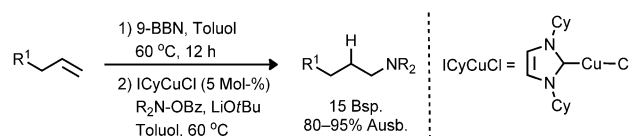


Schema 1. Allgemeine Beispiele für anspruchsvolle regio- und enantio-selektive Hydroaminierungsreaktionen.

gioselektiv zu den Markownikow-Produkten der verzweigten Amine führen, besteht die Möglichkeit, effektive asymmetrische Aminsynthesen zu entwickeln. Allerdings waren die veröffentlichten Beispiele enantioselektiver Additionen entweder auf die Verwendung von Arylaminen mit Styrolen und gespannten Alkenen als Reaktionspartner begrenzt oder erzielten nur eine moderate Enantioselektion.^[3] Zudem beschränkte sich die Identifizierung der allgemeinen Bedingungen für die Synthese linearer Alkylamine durch eine Anti-Markownikow-Addition von Aminen an nichtaktivierte Alkene auf wenige veröffentlichte Beispiele.^[4] Bezüglich dieser Einschränkungen ergaben sich kürzlich aber bedeutende Fortschritte, indem eine alternative Umpolungsmethode für die Hydroaminierung von Alkenen mithilfe einer Cu-kata-

lysierten elektrophilen Aminierung mit leicht verfügbaren *O*-Benzoylhydroxylaminen untersucht wurde.^[5]

So berichteten Lalic und Mitarbeiter über ein elegantes, zweistufiges Eintopfverfahren zur Synthese von linearen tertiären Aminen über eine formale Anti-Markownikow-Hydroaminierung terminaler Alkene (Schema 2).^[6] Auch wenn



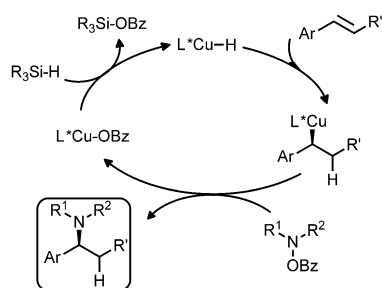
Schema 2. Eintopfverfahren einer Sequenz aus Alken-Hydroborierung und Cu-katalysierter elektrophiler Aminierung zur Synthese linearer Amine. 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, Bz = Benzoyl.

diese Reaktion keine echte katalytische Alkenhydroaminierung, sondern vielmehr eine stufenweise Sequenz aus stöchiometrischer Hydroborierung und kupferkatalysierter elektrophiler Aminierung darstellt, dokumentiert diese Veröffentlichung doch das Konzept einer Nutzung alternativer Amin-Ausgangsmaterialien mit umgekehrter Polarität, um neue C(sp³)-N-Bindungen ausgehend von gut verfügbaren Alkenen zu bilden.

Vor kurzem veröffentlichten die Arbeitsgruppen von Miura^[7] und Buchwald^[8] unabhängig voneinander milde Cu-katalysierte Bedingungen zur hohenantioselektiven Synthese verzweigter tertiärer Amine. Auf Grundlage des mechanistisch eigenständigen Ansatzes einer elektrophilen Alkenaminierung eröffneten diese Methoden in Gegenwart einer geeigneten Hydridquelle den Zugang zu einer Vielzahl hochsubstituierter chiraler Alkylamine (Schema 3). Demgegenüber hatten sich frühere metallvermittelte Hydroaminierungsstrategien zur Synthese ähnlicher Produkte in hohem Maße auf Mechanismen aus nucleophiler Addition oder oxidativer Addition, Alkeninsertion und reduktiver Eliminierung gestützt.^[2]

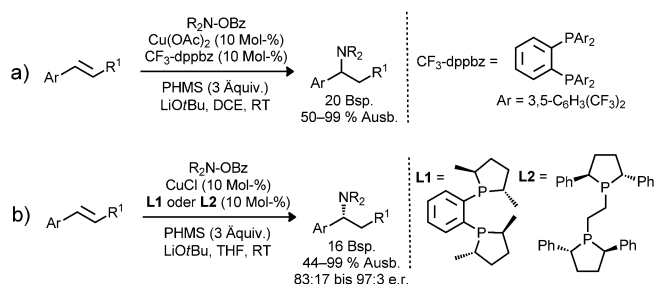
Anknüpfend an ihre vorausgehende Arbeit über die Cu-katalysierte Aminoborierung von Vinylarenen^[9] beschrieben Hirano, Miura und Mitarbeiter vor kurzem eine Cu-katalysierte Methode zur enantioselektiven Hydroaminierung substituierter Styrole mit ausschließlicher Markownikow-Regioselektivität.^[7] Wie aus Optimierungsstudien folgte, bot eine katalytische Mischung von Cu(OAc)₂/CF₃-dppbz

[*] Dr. K. D. Hesp
Worldwide Medicinal Chemistry, Pfizer, Inc.
Eastern Point Rd., Groton, CT 06340 (USA)
E-Mail: kevin.hesp@pfizer.com



Schema 3. Vorgeschlagener Katalysezyklus der Cu-katalysierten Hydroaminierung von Alkenen mit substituierten *O*-Benzoylhydroxylaminen (L^* = chiraler Phosphinligand).

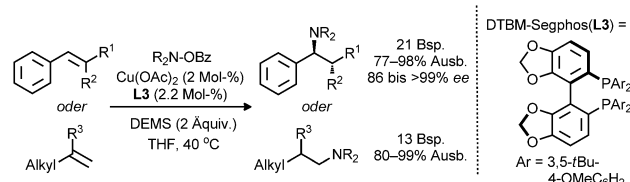
(10 Mol-%) in Gegenwart von LiOtBu und Polymethylhydrosiloxan (PMHS) eine optimale Hydridquelle zur regioselektiven Hydroaminierung von Styrol mit *O*-Benzoyl-*N,N*-diethylhydroxylamin als elektrophiler Aminquelle. Diese Bedingungen erwiesen sich als effektiv für die Hydroaminierung einer Vielzahl von α - und α,β -substituierten Styrolen mit einer Auswahl an *N,N*-Dialkylhydroxylaminen unter Bildung der racemischen, verzweigten Amine in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 4a). Über diese An-



Schema 4. Cu-katalysierte (asymmetrische) Markownikow-Hydroaminierung von Styrolen mit *O*-Benzoylhydroxylaminen. DCE = 1,2-Dichloräthan.

fangsbedingungen hinausgehend wurde eine enantioselective Version dieser Reaktion mithilfe einer Kombination von CuCl (10 Mol-%) mit entweder (*S,S*)-Me-DuPhos (**L1**)- oder (*R,R*)-Ph-BPE (**L2**)-Liganden verwirklicht, die chirale Aminprodukte mit Enantiomerenverhältnissen von 83:17 bis 97:3 lieferte (Schema 4b). Während sich die Anwendungsbreite bei substituierten Styrolen und Hydroxylaminen als gut erwies, war unter den beschriebenen Bedingungen keine Ausweitung auf Substrate mit *cis*-Olefinen oder einfachen aliphatischen Alkenen möglich.

Unabhängig von Miura, Hirano et al. dokumentierten Buchwald und Mitarbeiter ähnliche Cu-katalysierte Bedingungen sowohl für die asymmetrische Synthese verzweigter Amine als auch für die Anti-Markownikow-Hydroaminierung terminaler aliphatischer Alkene (Schema 5).^[8] Nach dem Screening verschiedener Bedingungen wurde der Einsatz von Cu(OAc)₂ und (*R*)-DTBM-Segphos (2 Mol-% Cu; Cu/L = 1:1.1) mit Diethoxymethylsilan (DEMS), das als Hydridquelle fungierte, als optimal zur milden asymmetrischen Hy-



Schema 5. Enantio- und regioselective Cu-katalysierte Hydroaminierung von Styrolen und terminalen Olefinen mit *O*-Benzoylhydroxylaminen.

droaminierung von Styrol mit *O*-Benzoyl-*N,N*-dibenzylhydroxylamin ermittelt. Dieses System unterscheidet sich vom zuvor beschriebenen Beispiel vor allem dadurch, dass es verträglich mit Substraten ist, die *cis*- β -substituierte Alkene aufweisen, wie etwa Inden, 1,2-Dihydronaphthalin und α,β,β -trisubstituierte Styrole, und hohe *ee*-Werte erreicht. Des Weiteren erwiesen sich die gleichen Bedingungen als erfolgreich bei der Hydroaminierung terminaler aliphatischer Alkene, um lineare tertiäre Amine herzustellen, die in hohen Ausbeuten aus einer regioselectiven Anti-Markownikow-Addition hervorgehen. Diese abweichende Regioselectivität wurde darauf zurückgeführt, dass Cu keinen elektronischen Vorteil bei der Bildung einer sekundären Alkylbindung (wie im Fall der Markownikow-Hydroaminierung von Styrolen) gegenüber der einer weniger sperrigen terminalen Cu-Zwischenstufe erlangt.

Die in diesem Highlight beschriebenen Methoden haben dank einer innovativen Strategie der elektrophilen Aminierung einen wesentlichen Fortschritt auf dem Gebiet der Alkenhydroaminierung gebracht. Milde, Cu-katalysierte Verfahren zur hochenantioselectiven Synthese verzweigter tertiärer Amine aus leicht verfügbaren Substrat-Ausgangsstoffen wurden entwickelt. Zudem wurde die Anti-Markownikow-Hydroaminierung terminaler aliphatischer Amine mithilfe ähnlicher Cu-basierter Methoden erreicht. Trotz dieses Fortschritts bleiben noch wichtige Aufgaben bei der Identifizierung von Bedingungen bestehen, unter denen sich eine asymmetrische Synthese verzweigter Amine ausgehend von nichtaktivierten internen und terminalen Alkenen und Alkylaminen erzielen lässt.^[10] Zukünftige Arbeiten zur Lösung dieser und anderer Probleme werden die vorgestellten Reaktionen gut geeignet für eine Anwendung in der Wirkstoffforschung und -entwicklung machen.

Eingegangen am 23. Oktober 2013

Online veröffentlicht am 27. Januar 2014

- [1] a) *Chiral Amine Synthesis* (Hrsg.: T. C. Nugent), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; b) M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600; c) J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- [2] Übersichten: a) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675; b) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3795; c) K. D. Hesp, M. Stradiotto, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1192; d) J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2010**, S. 700; e) J. Hannedouche, E. Schulz,

- Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4972; f) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368.
- [3] Einführende Literatur über asymmetrische intermolekulare Hydroaminierungen: a) S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 780; b) C. S. Sevov, J. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11960; c) J. R. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1345; d) K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5175.
- [4] Einführende Literatur über Anti-Markownikow-Hydroaminierungen: a) M. Beller, H. Trauthwein, M. Eichberger, C. Breindl, J. Herwig, T. E. Müller, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1306; b) M. Utsunomiya, R. Kuwano, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5608; c) M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2702; d) C. Brinkmann, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. A. Procopiu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2193.
- [5] Übersichten und einführende Literatur über die Herstellung und die Verwendung elektrophiler Stickstoffquellen in der Synthese: a) A. M. Berman, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5680; b) E. Erdik, M. Ay, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1947; c) T. J. Barker, E. R. Jarvo, *Synthesis* **2011**, 3958; d) G. Lalic, R. P. Rucker, *Synlett* **2013**, 269.
- [6] R. P. Rucker, A. M. Whittaker, H. Dang, G. Lalic, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6571.
- [7] Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *125*, 11030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10830.
- [8] S. Zhu, N. Niljianskul, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15746.
- [9] N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4934.
- [10] Grundlegende Veröffentlichungen über die asymmetrische Synthese verzweigter Amine durch Hydroaminierung terminaler Alkylolefine: a) Z. B. Zhang, S. D. Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5372; b) A. L. Reznichenko, H. N. Nguyen, K. A. Hultsch, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9168; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8984.