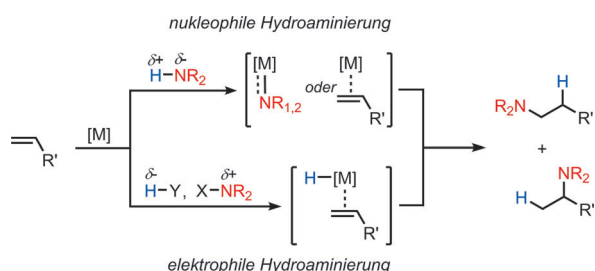


Hydroaminierung von Alkenen: eine radikalische, überarbeitete und erweiterte Variante

Matteo Villa und Axel Jacobi von Wangelin*

Alkene · Eisen · Hydroaminierungen · Nitroverbindungen ·
Radikalische Reaktionen · Wasserstoffatomtransfer

Die Herstellung von stickstoffhaltigen Molekülen ist von größter Bedeutung in allen Bereichen der organischen Chemie, und das häufige Vorkommen des C-N-Motivs in Naturstoffen, Wirkstoffmolekülen, Feinchemikalien, Agrochemikalien und Materialien dient als ein ständiger Innovationsmotor für die Entwicklung von Synthesemethoden.^[1] Unter den zahlreichen Konzepten zum Aufbau einer C-N-Bindung stellt die Hydroaminierung von Olefinen eine besonders attraktive Strategie dar, da sie auf Olefine und Amine als sehr grundlegende, breit verfügbare, dabei aber auch vielseitige Familien von Ausgangsverbindungen zurückgreift.^[2] Eine große Bandbreite an metallkatalysierten Hydroaminierungsmethoden ist heute verfügbar (Schema 1). Je nach Art des

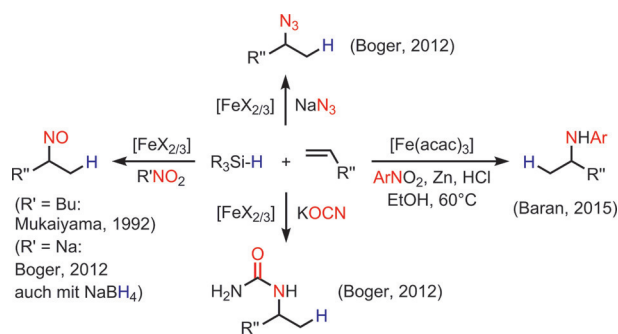


Schema 1. Arten der Substrataktivierung in metallkatalysierten nukleophilen (oben) und elektrophilen (unten) Hydroaminierungen.^[2–4]

eingesetzten Metallkatalysators und der Substrate kann der Reaktionsmechanismus auf zwei verschiedenen Arten von Aktivierungsprozessen basieren. Mit Lewis-sauren Katalysatoren (Erdalkali-, Seltenerd-, Übergangsmetalle) wird gewöhnlich die Bildung aktiver Amido- oder Imidokomplexe beobachtet.^[2] Späte Übergangsmetalle sowie Gruppe-11- und Gruppe-12-Metalle gehen meistens eine koordinative π -Aktivierung des Alkens ein.^[2] Demgegenüber stehen elektrophile Aminierungen, wie sie mit Hydroxylaminderivaten beschrieben wurden.^[3] Diese Strategien erfordern die Verwendung eines Hydrid-Reagens (Hydrosilan, Alkylmagnesiumhalogenid). Der niedrige Preis und die geringe Toxizität von Eisen haben jüngst ein großes Interesse an der Entwicklung

Eisen-katalysierter Hydroaminierungen ausgelöst, für die das eine oder andere mechanistische Szenario berichtet wurde.^[4] Der Substratbereich dieser Umsetzungen ist allerdings noch sehr beschränkt (Styrole mit schwach nukleophilen Tosylaminen,^[4a] intramolekulare Reaktionen von *gem*-Dialkylsubstituierten Aminoalkenen,^[4b–d] geringe Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen aufgrund des Grignard-Reagens).^[4e]

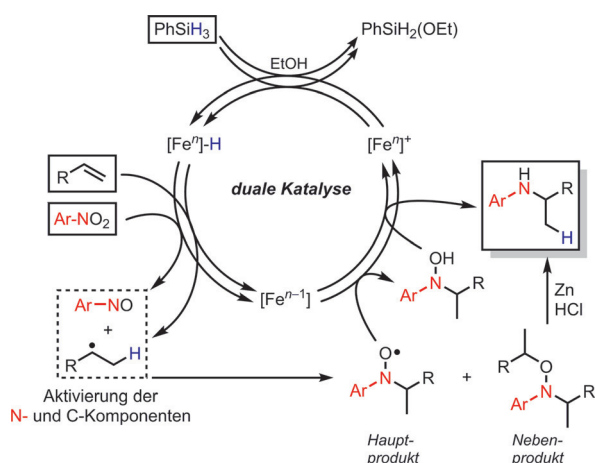
In einer jüngsten Studie wurde nun die Bandbreite an Hydroaminierungsprozessen durch eine konzeptionell andersartige, radikalische Addition mit Nitroarenen ergänzt.^[5] Baran et al. berichteten über die sequenzielle Verknüpfung eines Fe-katalysierten Wasserstoffatomtransfers (HAT)^[6] und einer Fe-katalysierten Deoxygenierung in einem Ein-Topf-Prozess, der die einfache Herstellung von *tert*- und *sec*-Alkylarylaminen ermöglicht. Aufbauend auf der Literatur^[7,8] wurde eine höchst praktische Prozedur entwickelt, die verschiedene Alkene, aromatische Nitroverbindungen als N-Elektrophile, Phenylsilan als das HAT-Reagens und Eisen(III)-acetylacetonat als Präkatalysator unter thermischen Bedingungen (Ethanol, 60 °C; Schema 2) einsetzt. Vereinzelte Beispiele von Fe-katalysierten Wasserstoffatomtransfers auf Alkene und anschließende Reaktionen der Alkylradikale mit 1-Butylnitrit zu Nitrosoalkanen unter ähnlichen Bedingungen wurden 1992 von Mukaiyama und Kato beschrieben.^[7a] Boger und Mitarbeiter erweiterten diese formale Hydroaminierungsmethode durch die Verwendung anderer N-basierter Radikalfänger (NaN₃, KOCN, NaNO₂).^[7b] Cobalt-katalysierte oxidative Hydroaminierungen wurden von Carreira et al. und Shigehisa und Mitarbeitern beschrieben.^[8]



Schema 2. Entwicklung der Eisen-vermittelten radikalischen Hydroaminierungen.^[5,7] acac = Acetylacetonat.

[*] M. Villa, Prof. Dr. A. Jacobi von Wangelin
Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, 93040 Regensburg (Deutschland)
E-Mail: axel.jacobi@ur.de

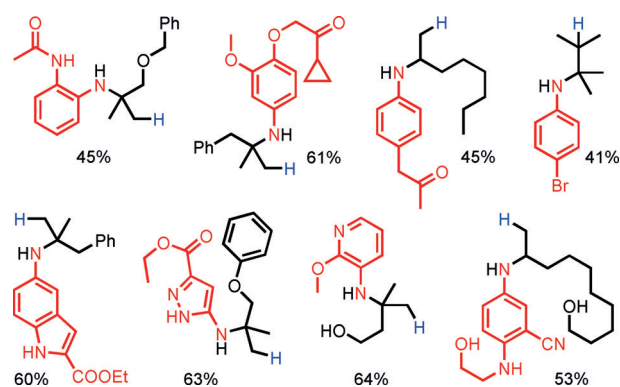
Von der neuen Fe-katalysierten Hydroaminierung wird angenommen, dass sie über eine duale Substrataktivierung durch anfänglichen Wasserstoffatomtransfer von einem in situ gebildeten Hydrido-Eisen-Komplex^[9] auf das Alken und das Nitroaren verläuft (Schema 3). Das entstehende Al-



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus mit dualer katalytischer Aktivierung.

kyldradikal und das Nitrosoaren bilden ein Aminyloxy-Radikal,^[10] das an einer sequenziellen Reoxidation von zwei Äquivalenten des Eisenkatalysators unter Bildung einer Hydroxylamin-Zwischenstufe teilnimmt, die schließlich zum Aminprodukt führt. Bemerkenswert ist, dass die Reduktion des N-Elektrophils (Nitroaren) bereits im Katalyszyklus eingebettet ist, sodass keine separate reduktive Operation nötig ist. Das mechanistische Design von Baran und Mitarbeitern beinhaltet auf elegante Weise zwei geschlossene katalytische Ein-Elektronen-Redoxzyklen. Diese bewirken zwei Wasserstoffatomtransfers auf das Alken und das Nitroaren, die beide formale Ein-Elektronen-Reduktionen von Fe^{III} zu Fe^{II} darstellen, und zwei sequenzielle Ein-Elektronen-Oxidationen von Fe^{II} zu Fe^{III} durch die intermediäre Alkylaminoyloxy-Spezies. Diese mechanistische Konzept in Kombination mit der Verwendung einfacher Ausgangsverbindungen macht die Methode vor allem auch für die industrielle Anwendung interessant. Die doppelte Alkylierung des Nitrosoarens zum N,O-Dialkylhydroxylamin als Nebenprodukt konnte durch den Zusatz von Zn/HCl zum Reaktionsgemisch unterdrückt werden. Ein Teil des Nitrosoarens geht weitere Reduktion zum entsprechenden Anilin ein, das unter den Reaktionsbedingungen unreaktiv ist (Schema 3, unten rechts).

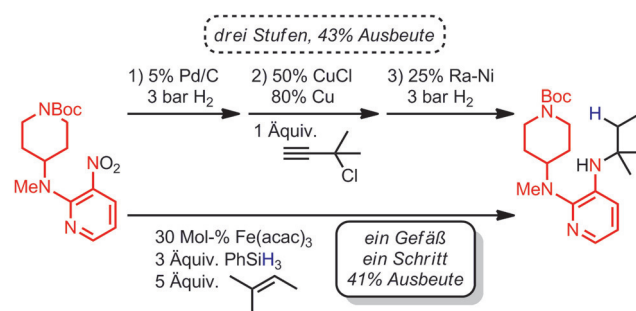
Die Reaktion toleriert verschiedene funktionelle Gruppen, darunter Thioether, Amide, Ketone, Amine, Halogenide, Triflate, Alkohole, Nitrile, Heterocyclen und Boronsäuren. Der abgedeckte chemische Raum ist sehr viel breiter und diverser als bei konventionellen Hydroaminierungsreaktionen, und umfasst die erstmalige Synthese von vielen hoch substituierten und funktionalisierten Aminen. Sterisch überfrachtete Amine können leicht aus den tri- und tetrasubstituierten Olefinen in einem einzelnen katalytischen Vorgang



Schema 4. Ausgewählter Substratbereich.

erhalten werden (Schema 4). Allerdings ist die allgemeine Prozedur auf aromatische Nitroverbindungen beschränkt und kann nicht auf die Synthese von tertiären Aminen angewendet werden.

Diese Strategie birgt ein großes Potenzial, um die Synthese bioaktiver Moleküle abzukürzen. Gezeigte Beispiele umfassen Funktionalisierungen von Vinblastin^[7b] und die Herstellung eines Inhibitors der reversen Transkriptase von HIV-1, die bisher drei Synthesestufen mit Edelmetallkatalysatoren benötigte (Schema 5).^[11]



Schema 5. Synthesen eines Inhibitors der reversen Transkriptase von HIV-1 durch konventionelle Edelmetall- und neuartige Eisenkatalyse.

Eine Schlüsselaspekt bei Hydroaminierungen ist die strikte Kontrolle der Regioselektivität. Erhebliche Anstrengungen wurden unternommen, um Anti-Markownikow-Reaktionen zu entwickeln, die einen Zugang zu linearen Alkylaminen als wichtigen biologisch aktiven Bausteinen bieten. Allerdings bedingt die radikalische Natur des zugrundeliegenden Mechanismus, dass die durch Baran et al. entwickelte Reaktion mit Markownikow-Selektivität ablaufen wird. Technische Anwendungen werden sicher von dem preiswerten, stabilen, einfach handhabbaren und „ligandenfreien“ Präkatalysator $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ im Vergleich mit den gebräuchlichen Seltenerd- oder Übergangsmetallkatalysatoren profitieren. Auf der anderen Seite schmälert der Zusatz von 2–3 Äqu. Phenylsilan (830 €/mol) als H-Atom-Donor und überschüssigen Mengen an Zn (20 Äqu.) zur Reduktion des unerwünschten doppelten Alkylierungsprodukts die Gesamteffizienz. Insgesamt ist diese Fe-katalysierte reduktive

Hydroaminierung von Alkenen mit Nitroarenen eine wichtige Ergänzung zu den verfügbaren Methoden der Aminsynthese, vor allem weil sie über einen anderen Mechanismus als die gebräuchlichen Hydroaminierungsreaktionen mit Seltenerd-, Erdalkalimetall- und Übergangsmetallkatalysatoren verläuft. Hoch funktionalisierte, sterisch anspruchsvolle Alkylarylamine konnten hergestellt werden, und die Methode ist strukturell orthogonal zu Buchwald-Hartwig- und reduktiven Aminierungen. Ihre Verwendung in der Synthese wichtiger bioaktiver Moleküle durch Baran und Mitarbeiter ist sicher erst der Anfang einer umfassenden Anwendung in Aminierungsreaktionen.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11906–11908
Angew. Chem. **2015**, *127*, 12074–12076

- [1] a) *Science of Synthesis*, Vol. 40 (Hrsg.: D. Enders, E. Schaubmann), Thieme, Stuttgart, **2009**; b) *Amino Group Chemistry* (Hrsg.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; c) D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang, *Green Chem.* **2007**, *9*, 411–420.
- [2] a) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892; b) L. Huang, M. Arndt, K. Goossen, H. Heydt, L. J. Goossen, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596–2697; radikalische Transferhydroaminierungen basierend auf der Ein-Elektronen-Redoxaktivierung beider Reagentien wurden ebenfalls unter metallfreien Bedingungen erreicht; siehe: c) E. Bernoud, C. Lepori, M. Mellah, E. Schulz, J. Hannedouche, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2017–2037.
- [3] X. Yan, X. Yang, C. Xi, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 4169–4177.
- [4] a) J. Michaux, V. Terrasson, S. Marque, J. Wehbe, D. Prim, J.-M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2601–2603; b) K. Komeyama, T. Morimoto, K. Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2938–2941; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3004–3007; c) M. S. Jung, W. S. Kim, Y. H. Shin, H. J. Jin, Y. S. Kim, E. J. Kang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6262–6265; d) E. Bernoud, P. Oulie, R. Guillot, M. Mellah, J. Hannedouche, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4930–4934; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5030–5034; e) B. Huehls, A. Lin, J. Yang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3620–3623.
- [5] J. Gui, C.-M. Pan, Y. Jin, T. Qin, J. C. Lo, B. J. Lee, S. H. Spengel, M. E. Mertzman, W. J. Pitts, T. E. La Cruz, M. A. Schmidt, N. Darvatar, S. R. Natarajan, P. S. Baran, *Science* **2015**, *348*, 886–891.
- [6] Ähnliche Hydrofunktionalisierungsreaktionen von Alkenen nach Wasserstoffatomtransfer: a) M. D. Greenhalgh, A. S. Jones, S. P. Thomas, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 190–222; b) J. C. Lo, J. Gui, Y. Yabe, C.-M. Pan, P. S. Baran, *Nature* **2014**, *516*, 343–348; c) J. C. Lo, Y. Yabe, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1304–1307.
- [7] a) K. Kato, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1992**, 1137–1140; b) E. K. Leggans, T. J. Barker, K. K. Duncan, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1428–1431.
- [8] a) J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693–11712; b) H. Shigehisa, N. Koseki, N. Shimizu, M. Fujisawa, M. Niitsu, K. Hiroya, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13534–13537.
- [9] H. Nakazawa, M. Itazaki, *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *33*, 27–81.
- [10] G. A. Russell, C. F. Yao, *Heteroat. Chem.* **1993**, *4*, 433–434.
- [11] D. L. Romero, R. A. Olmsted, T. J. Poel, R. A. Morge, C. Biles, B. J. Keiser, L. A. Kopta, J. M. Friis, J. D. Hosley, K. J. Stefanski, D. G. Wishka, D. B. Evans, J. Morris, R. G. Stehle, S. K. Sharma, Y. Yagi, R. L. Voorman, W. J. Adams, W. G. Tarpley, R. C. Thomas, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3769–3789.

Eingegangen am 24. Juli 2015

Online veröffentlicht am 11. September 2015