

Kupferhydrid-katalysierte Hydroaminierung von Alkenen und Alkinen

Michael T. Pirnot, Yi-Ming Wang und Stephen L. Buchwald*

Asymmetrische Katalyse · Chirale Aminsynthese ·
Hydroaminierung · Kupfer(I)hydrid · Kupferkatalyse

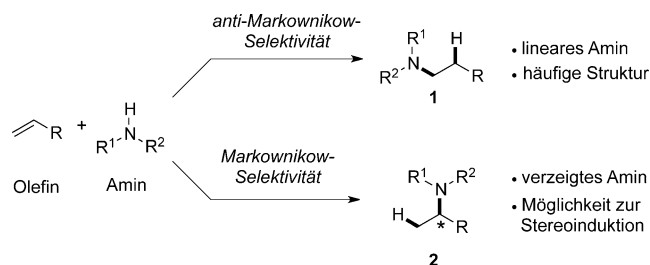
In den vergangenen Jahren wurde die CuH-katalysierte Hydroaminierung entdeckt und als robuster und konzeptionell neuer Syntheszugang zu enantiomerenangereicherten sekundären und tertiären Aminen entwickelt. Der Erfolg auf diesem Gebiet wurde möglich durch zahlreiche frühere Beispiele für die Katalyse mit Kupfer(I)hydrid und die gut untersuchte Verwendung von Hydroxylaminestern als elektrophile Aminquellen in ähnlichen kupferkatalysierten Reaktionen. Dieser Kurzaufsatz beschreibt Hintergrund, Fortschritte und mechanistische Untersuchungen der CuH-katalysierten Hydroaminierung.

1. Einleitung

Aliphatische Amine sind ubiquitärer und unverzichtbarer Bestandteil in biologisch wirksamen Verbindungen, daher galten der Entwicklung von allgemeinen Methoden zu ihrer Herstellung in den vergangenen Jahrzehnten beträchtliche Anstrengungen.^[1] Nukleophile Substitution, reduktive Aminierung und metallkatalysierte allylische Substitution sind allgemeine und weit verbreitete Synthesestrategien für Amine.^[2] Die Hydroaminierung, d. h. die Nettoaddition einer Aminogruppe und eines Wasserstoffatoms an eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, bietet einen komplementären und direkten Zugang zu Aminen aus leicht erhältlichen Alken- und Alkinvorstufen. Aus thermodynamischer Sicht ist der Gesamtprozess generell zwar möglich, aber ohne einen Katalysator ist die Hydroaminierung nicht aktivierter Substrate kinetisch nicht realisierbar. Zudem bietet die Verwendung eines Katalysators die Möglichkeit zur Steuerung von Chemo-, Regio- und Stereoselektivität der Reaktion. Eine effiziente, allgemeine und selektive Katalyse für die Hydroaminierung war demnach ein gefragtes Ziel für Syntheschemiker.

Hydroaminierungsreaktionen lassen sich allgemein hinsichtlich des regiochemischen Ergebnisses klassifizieren (Schema 1). Die Markownikow-Hydroaminierung resultiert

in der Einführung einer Aminogruppe am höher substituierten Kohlenstoffatom des Alkens, dagegen führt ein anti-Markownikow-Prozess die Aminogruppe am weniger substituierten Kohlenstoffatom ein. Bei der Markownikow-Hydroaminierung entstehen normalerweise α -verzweigte Aminprodukte des Typs **2** sowie ein Chiralitätszentrum. Enantioselektive Varianten der Reaktion sind daher



Schema 1. Die beiden möglichen regiochemischen Ergebnisse der Hydroaminierung von Alkenen.

wegen ihrer Anwendungsmöglichkeiten zur enantioselektiven Synthese medizinisch wichtiger Amine unter Bildung eines neuen stereogenen Zentrums besonders nützlich. Dagegen bietet die anti-Markownikow-Hydroaminierung einfacher Alkene direkten Zugang zu linearen aliphatischen Aminen des Typs **1**, die ein häufiges Strukturmotiv in Pharmazeutika, Agrochemikalien und Naturstoffen sind. Auf die Faktoren, die die Regioselektivität bestimmter Hydroaminierungsreaktionen steuern, wird später in diesem Kurzaufsatz genauer eingegangen.

Zu den zahlreichen, für die katalytische Hydroaminierung entwickelten Methoden gehören metallkatalysierte,^[3] Brønsted-Säure-katalysierte,^[4] Radikal-vermittelte^[5] und pericyclische Reaktionen.^[6] Bei der überwiegenden Mehrzahl

[*] Dr. M. T. Pirnot,^[‡] Dr. Y.-M. Wang,^[‡] Prof. Dr. S. L. Buchwald
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
77 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (USA)
E-Mail: sbuchwal@mit.edu

[‡] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit beigetragen.

dieser Prozesse wird ein primäres oder sekundäres Amin direkt als Substrat eingesetzt, sodass eine formale Addition der N-H-Bindung desamins an die C-C- π -Bindung resultiert. Diese Methoden sind demzufolge bezüglich der Atomökonomie ideal, und die Aminvorstufen sind leicht erhältlich. Auch wenn diese früher beschriebenen Reaktionen beträchtliche Fortschritte in der Katalyse darstellen und viele der beschriebenen Methoden effizient und selektiv sind, bleibt die Entwicklung von Hydroaminierungsmethoden, die verlässlich stereoselektiv, mild und auf ein breites Spektrum funktionalisierter und nicht funktionalisierter Substrate einschließlich nicht aktivierter Alkene anwendbar sind, ein wichtiges Ziel der aktuellen Forschung.

2013 berichteten zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander über die Verwendung von gebundenen Kupfer(I)hydrid(CuH)-Spezies als wichtige katalytische Zwischenverbindungen für enantio- und regioselektive Hydroaminierungsreaktionen.^[7] Bei diesen Methoden stammt die Aminogruppe aus einem elektrophilen Aminierungsreagens, während das Wasserstoffatom aus einer Hydridquelle, der CuH-Verbindung, freigesetzt wird. Diese umgekehrte Polarität vermindert zwar die Atomökonomie der Hydraminierungsreaktion, aber diese Vorgehensweise hat gegenüber früher beschriebenen Hydroaminierungsmethoden mehrere Vorteile. Beispielsweise lassen sich die sterischen und elektronischen Eigenschaften des Aminierungsreagens systematisch anpassen, eine Eigenschaft, die bei mehreren der kürzlich beschriebenen Hydroaminierungsmethoden genutzt wurde. Des Weiteren sind CuH-Komplexe zwar gut bekannt dafür, dass sie bestimmte Carbonylgruppen reduzieren,^[8] andererseits sind diese Verbindungen aber auch bemerkenswert chemoselektiv gegenüber einer Alken- oder Alkininsertion. So werden empfindliche funktionelle Gruppen häufig toleriert, und das Substratspektrum ist im Allgemeinen breit. Außerdem verlaufen die Reaktionen bei zahlreichen Substraten mit ausgezeichneter Regio- und Enantiokontrolle. Schließlich sind die Anwendung milder Reaktionsbedingungen und eines reichlich vorhandenen Übergangsmetalls weitere interessante Merkmale dieser Methode.

2. Entwicklung und Untersuchung von Kupfer(I)hydrid-Komplexen, Hydroxylaminestern und verwandten Reaktionen

Ausgangspunkte für die Entwicklung der CuH-katalysierten Hydroaminierung waren zahlreiche frühere Untersuchungen zur Verwendung von CuH-Komplexen für reduktive Umwandlungen in der organischen Synthese sowie zur Verwendung von Hydroxylaminestern als elektrophile Aminierungsreagentien für die Cu-katalysierte Bildung von C-N-Bindungen. Kupfer(I)hydrid wurde erstmals in den 1840er Jahren als polymerer Feststoff hergestellt,^[9] aber definierte phosphangebundene CuH-Komplexe wurden erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts untersucht.^[10] Ende der 1980er Jahre machte Stryker die Verwendung des hexameren CuH-Komplexes $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ als mildes Reagens für die 1,4-Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen und Estern bekannt.^[11]



Michael Pirnot wurde in Allentown, PA geboren und wuchs in Kutztown, PA auf. Er erhielt 2009 seinen BS in Chemie von der University of Delaware und promovierte 2014 an der Princeton University, wo er unter der Anleitung von David W. C. MacMillan die Photoredox-Organokatalyse untersuchte. Derzeit arbeitet er als NIH-Postdoktorand am MIT bei Professor Stephen L. Buchwald.

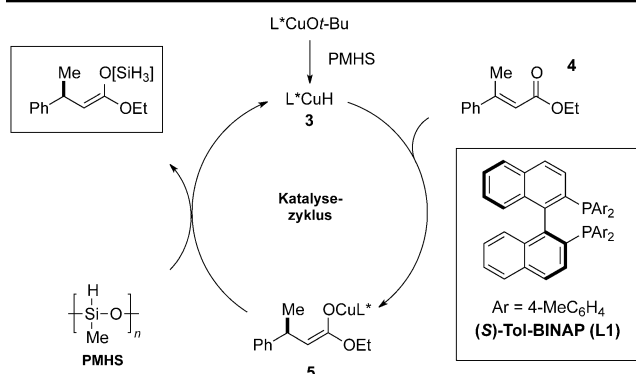
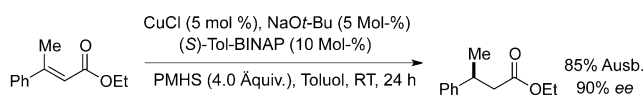


Yi-Ming Wang wurde in Shanghai, China, geboren und wuchs in Boulder, Colorado auf. Er erhielt 2008 seinen A.B./A.M.-Abschluss in Chemie/Physik und Mathematik von der Harvard University und promovierte 2013 an der University of California in Berkeley unter der Anleitung von Professor F. Dean Toste. Zurzeit forscht er als NIH-Postdoktorand am MIT bei Professor Stephen L. Buchwald.



Stephen L. Buchwald ist Camille Dreyfus Professor für Chemie am MIT, wo er seit 1984 der Fakultät angehört. Er hat zahlreiche Auszeichnungen erhalten, darunter zuletzt den Linus Pauling Award und den BBVA Frontiers of Knowledge Award in Basic Sciences.

Kurz nach der Entwicklung von CuH-Komplexen als stöchiometrische Reagentien untersuchte man die Anwendung dieser Komplexe als Katalysatoren. In einer ersten Arbeit konnte Brunner zeigen, dass Cu-Phosphankomplexe die Hydrosilylierung von Acetophenon mit moderater Enantioinduktion katalysieren.^[12] Anschließend entdeckte man, dass auch Druckwasserstoff die CuH-Spezies für die katalytischen konjugierten Reduktionen von α,β -ungesättigten Ketonen regeneriert.^[13] Lipshutz entwickelte später eine zweckmäßigere Methode zur Verwendung von $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ unter katalytischen Bedingungen, wobei Bu_3SnH oder PhSiH_3 als stöchiometrische Hydridquelle eingesetzt wurden.^[14] Die erste hoch enantioselektive Anwendung der CuH-Chemie gelang mit einem chiralen Bisphosphanliganden (Tol-BINAP, **L1**), der die asymmetrische 1,4-Reduktion von prochiralen α,β -ungesättigten Estern bewirkte.^[15a] Bei dieser Umwandlung findet vermutlich eine enantioselektive Addition der phosphangebundenen CuH-Verbindung **3** an die C-C-Doppelbindung des ungesättigten Esters **4** statt, an die sich eine Transmetallierung des erhaltenen Kupfer(I)enolats **5** mit der Hydridquelle Polymethylhydrosiloxan (PMHS) unter Regenerierung der CuH-Spezies **3** anschließt (Schema 2). Danach erwiesen sich auch mehrere andere Klassen von α,β -ungesättigten Verbindungen als geeignete Substrate für diese Reaktion.^[15] Wichtige Entwicklungen durch Lipshutz führten



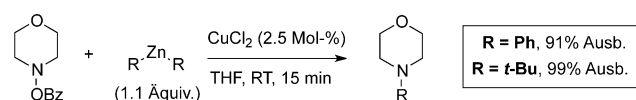
Schema 2. Enantioselective CuH-katalysierte Reduktion prochiraler Enoate.

zur Identifizierung mehrerer Katalysatorsysteme, darunter auch solche auf der Basis von BIPHEP- und SEGPHOS-gebundenen CuH-Spezies, die für die Keton- und Iminreduktion ganz besonders wirksam und enantioselectiv sind.^[16]

Aktiviert Alkene wie Enoate, Enone und Vinylnitrile wurden als Substrate für die CuH-Katalyse eingehend untersucht, während die analoge Umsetzung anderer Arten von Alkenen erst kürzlich erforscht wurde. 2009 beschrieb Yun eine Cu-katalysierte enantioselective Hydroborierung einfacher Styrole, bei der das Alkensubstrat in Gegenwart einer Bisphosphan-gebundenen CuH-Spezies ein Hydrocuprierung eingehen soll. Diese Umsetzung ist beispielhaft für die Verwendung von weniger aktivierten Alkenen in CuH-vermittelten Reaktionen.^[17]

Bereits vor ihrer Verwendung als Aminierungsreagentien in der CuH-katalysierten Hydroaminierung fanden Hydroxylaminester breite Anwendung als elektrophile Stickstoffquelle in der Knüpfung von C-N-Bindungen. Schon früh berichtete Boche, dass Organolithium- und Grignard-Reagentien mit *N,N*-Dialkylhydroxylamin-*O*-sulfonateestern eine nicht-katalysierte Aminierung zu tertiären Aminen eingehen.^[18] Nachfolgende Arbeiten beschrieben ausführlich die Verwendung eines Kupferkatalysators zur Steigerung von Reaktionsgeschwindigkeiten und Ausbeuten für die elektrophile Aminierung von Grignard-Reagentien.^[19]

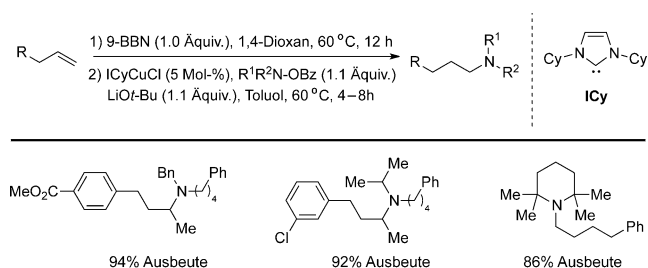
Johnson berichtete 2004 erstmals über die Verwendung der leicht herstellbaren und stabilen *N,N*-Dialkylhydroxylamin-*O*-benzoate für die Cu-katalysierte Aminierung. Die Umsetzung dieser Reagentien mit Diorganozinkverbindungen in Gegenwart von CuOTf oder CuCl₂ als Katalysator lieferte unter milden Bedingungen und synthetisch hoch effizient das tertiäre Amin.^[20] Einer späteren mechanistischen Untersuchung dieser Reaktion zufolge findet vermutlich zunächst eine Transmetallierung von Zn zu Cu statt, wobei das Organokupferintermediat **7** entsteht. Dieses ersetzt die Benzoatabgangsgruppe des Hydroxylaminesters **6** in einer S_N2-ähnlichen Reaktion unter Bildung der instabilen Cu^{III}-Zwischenstufe **8** (Schema 3). Danach entstehen durch rasche reduktive Eliminierung das tertiäre Amin **9** und das Kupfer-



Schema 3. Kupferkatalysierte elektrophile Aminierung von Organozinkreagentien. Bz = Benzoyl.

(I)benzoat **10**.^[21] Späteren Arbeiten zufolge können auch Kupferkatalysatoren, die an N-heterocyclische Carbene (NHC) oder Phosphane gebunden sind, die Kupplung von Arylboronsäureestern oder Silylketenacetalen mit Hydroxylamin-*O*-benzoaten zu den entsprechenden aminierten Produkten vermitteln.^[22]

Eine zweistufige formale anti-Markownikow-Hydroaminierung zur Umwandlung von terminalen Alkenen in tertiäre Amine über einen intermediären Alkylboronatester wurde von Lalic beschrieben.^[23] Bei dieser Methode geht das Alken **11** im ersten Schritt eine unkatalysierte Hydroborierung zum Alkylboronatester ein (Schema 4). Der zweite Schritt verläuft

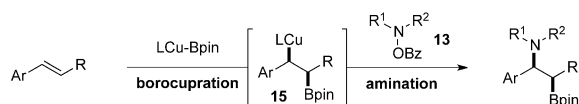
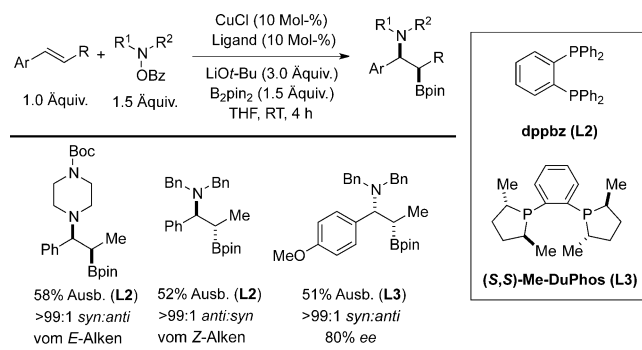


Schema 4. Kupferkatalysierte zweistufige formale Hydroaminierung terminaler Alkene. 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan.

vermutlich über eine Transmetallierung zu der Organokupfer-Zwischenstufe **12**, die mit dem Hydroxylamin-*O*-benzoat **13** eine Aminierung zu dem linearen Amin **14** eingeht. Für den vorgeschlagenen Katalysezyklus spricht auch, dass eine synthetisierte Alkylkupferverbindung (IMesCuEt) in der elektrophilen Aminierung als stöchiometrische Zwischenstufe und Katalysator geeignet war.

Schon vor den Berichten zur Cu-katalysierten Hydroaminierung war eine analoge Aminoborierung beschrieben worden, durch die ein Styrol in Gegenwart von B₂pin₂ und mit einem Hydroxylamin-*O*-benzoat als Reagens in das 1,2-Aminoboronat überführt wurde.^[24] Die Reaktion verläuft vermutlich über eine Borcuprierung mit anschließender Abfangreaktion der borylierten Alkylkupferverbindung **15** durch das Aminierungsreagens **13**. Für diese stereospezifisch ablaufende Reaktion wurde auch eine enantioselective Va-

riante mit (*S,S*)-Me-DuPhos (**L3**) als Ligand für Kupfer beschrieben (Schema 5). Später wurde die Umwandlung auch auf Methylencyclopropane und bicyclische Alkene angewendet.^[25] Einer neueren Arbeit zufolge konnten terminale Alkensubstrate anhängig von der Borquelle und dem verwendeten Katalysatorsystem mit hoher Selektivität in jedes Regioisomer des 1,2-Aminoboronatprodukts überführt werden.^[26]

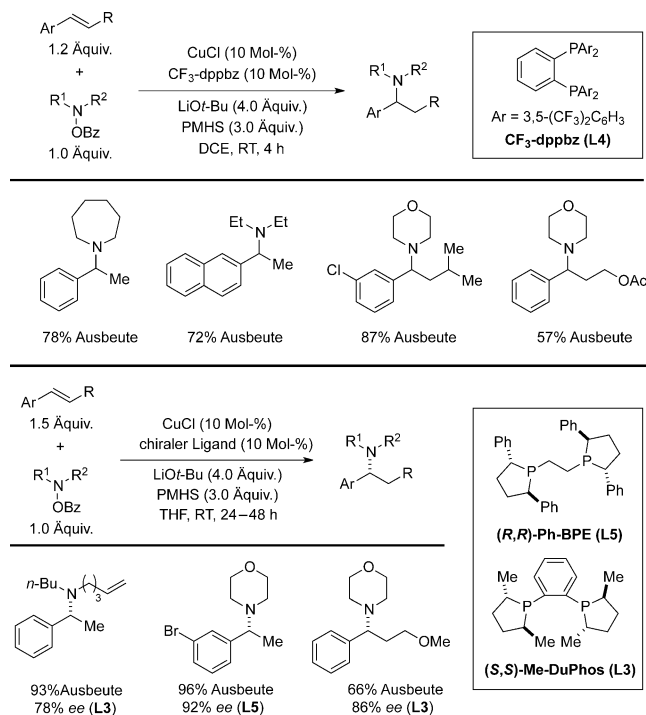


Schema 5. Kupferkatalysierte Aminoborylierung von Styrolen. B_2pin_2 = Bis(pinakolato)dibor.

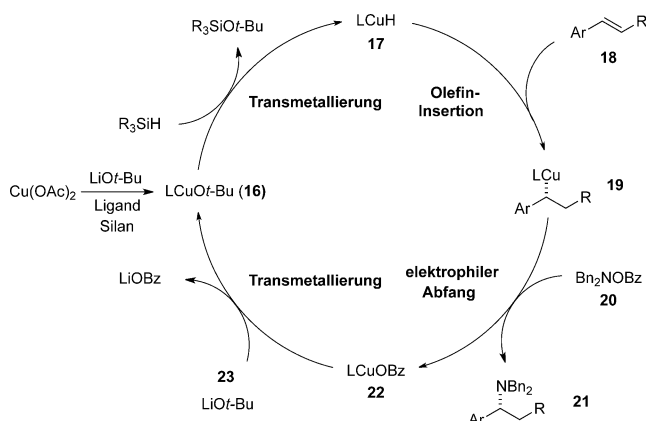
3. Kupfer(I)hydrid-katalysierte Hydroaminierung: Entdeckung, Anwendungsbereich und mechanistische Erkenntnisse

2013 beschrieben zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander die CuH-katalysierte Hydroaminierung von Alkenen mit *N,N*-Dialkylhydroxylamin-*O*-benzoaten zu tertiären Aminen. Miura und Hirano berichteten, dass Styrole mit Hydroxylamin-*O*-benzoaten in Gegenwart eines CuH-Katalysators und LiOt-Bu zu verzweigten benzyliischen tertiären Aminen reagieren.^[6a] Die Verwendung eines elektronenarmen 1,2-Bis(diphenylphosphano)benzolderivats (CF_3 -dppbz, **L4**) als Ligand für Kupfer lieferte das Hydroaminierungsprodukt mit hoher Effizienz. Mit (*S,S*)-Me-DuPhos (**L3**) oder (*R,R*)-Ph-BPE (**L5**) als Ligand verlief die Reaktion enantioselektiv mit bis zu 94 % Enantiomerenüberschuss (Schema 6). Für diese Reaktion eignete sich eine Reihe von Styrolen und β -substituierten Styrolen als Substrate.

Den vorgeschlagene Mechanismus für diese Umwandlung zeigt Schema 7. Zunächst entsteht unter den Reaktionsbedingungen ein Kupfer(I)alkoxid ($LCuOt-Bu$, **16**), das durch Transmetallierung mit dem Hydrosilan den CuH-Komplex **17** bildet. Dieser reagiert mit dem Styrol **18** zu der chiralen Benzylkupferverbindung **19**, die anschließend das Hydroxylamin-*O*-benzoat **20** abfängt, wobei das enantiomerenangereicherte Benzylamin **21** und das phosphangebundene Kupfer(I)benzoat **22** entstehen. Danach erfolgt die Transmetallierung von **22** mit LiOt-Bu **23**, die das Kupfer(I)alkoxid **16** regeneriert und den Katalysezyklus beendet.

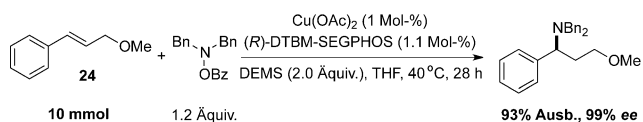
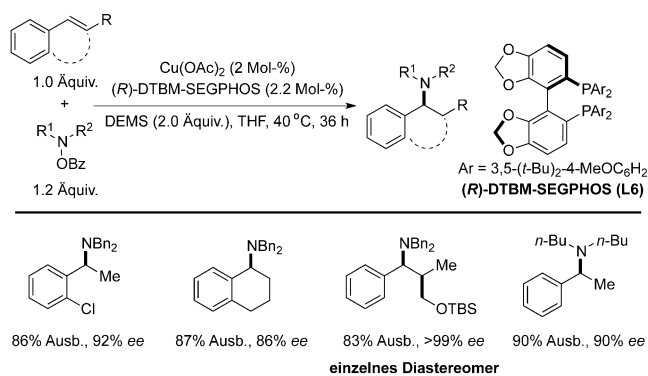


Schema 6. CuH-katalysierte Hydroaminierung von Styrolen. DCE = 1,2-Dichlorethan.



Schema 7. Vorgeschlagener Mechanismus der CuH-katalysierten Hydroaminierung von Styrolen.

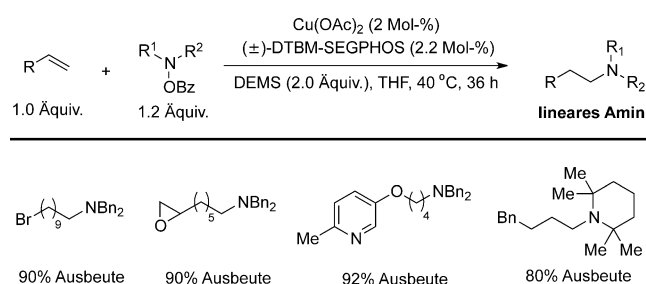
In einer unabhängigen und gleichzeitigen Untersuchung berichtete Buchwald, dass ein Kupferkatalysator mit dem Liganden DTBM-SEGPHOS (**L6**) die Hydroaminierung von Arylalkenen mit ausgezeichneter Ausbeute und Enantioselektivität bewirkt (Schema 8).^[6b] Diese CuH-katalysierte Reaktion eignete sich für eine Reihe von Arylalkenen, darunter β -substituierte und β,β -disubstituierte Styrole. Die maßstäbliche Vergrößerung der Methode belegt eine im 10-mmol-Maßstab durchgeführte Reaktion mit dem β -substituierten Styrol **24** und 1 Mol-% Katalysator. Im Unterschied zu der Methode von Miura und Hirano, die eine Zugabe von LiOt-Bu verlangt (Schema 7), erforderte dieses System keine Zugabe einer exogenen Base, und die Transmetalierung des Kupfer(I)benzoats mit Hydrosilan erfolgt vermutlich direkt. Beide Arbeiten beschreiben vollständige Markownikow-Re-



Schema 8. CuH-katalysierte Hydroaminierung von Styrolen mit DTBM-SEGPHOS als Ligand. DEMS = Diethoxymethylsilan.

gioselektivität, die mit einer elektronischen Stabilisierung der Benzylkupferverbindung relativ zu dem isomeren primären Alkylkupferderivat erklärt wurde.^[27]

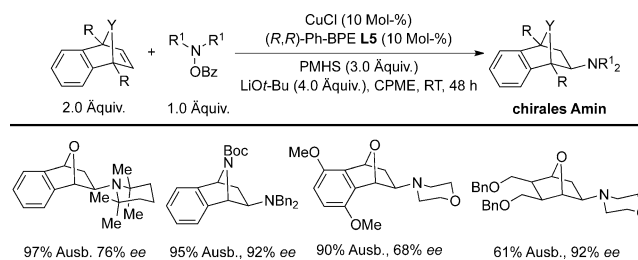
Der gleiche, von DTBM-SEGPHOS abgeleitete CuH-Katalysator bewirkte auch die anti-Markownikow-Hydroaminierung von terminalen Alkenen zu linearen aliphatischen Aminen (Schema 9).^[6b] Diese Methode war mit einer



Schema 9. CuH-katalysierte anti-Markownikow-Hydroaminierung terminaler Alkene.

Vielzahl terminaler Alkene und Aminelektrophile durchführbar. Substrate mit funktionellen Gruppen, z.B. ein terminales Epoxid und ein terminales Alkylbromid, wurden wegen der milden Reaktionsbedingungen effizient in das Produkt überführt. Die anti-Markownikow-Regioselektivität wurde damit erklärt, dass durch selektive Alkeninsertion in die CuH-Spezies das sterisch weniger gehinderte Alkylkupfer-Intermediat entsteht.

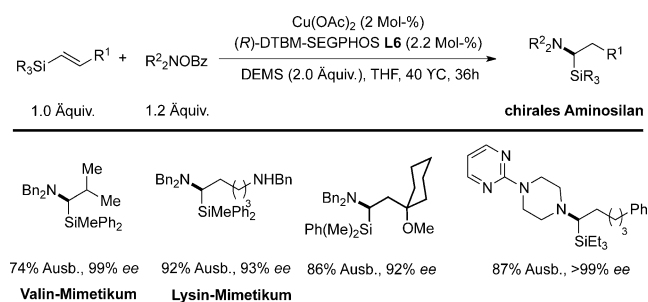
Die Methode der auf CuH basierenden Hydroaminierung haben Miura und Hirano auch auf oxa- und azabicyclische Alkene angewendet (Schema 10).^[28] Dabei erwies sich eine Kombination aus CuCl und (*R,R*)-Ph-BPE (**L5**) als optimaler Katalysator. Die erhaltenen Enantioselektivitäten reichten von moderat bis ausgezeichnet, und ein breites Spektrum von Aminelektrophilen, darunter auch ein Derivat des gehinder-



Schema 10. CuH-katalysierte Hydroaminierung von oxa- und azabicyclischen Alkenen.

ten 2,2,6,6-Tetramethylpiperidins, wurde erfolgreich umgesetzt.

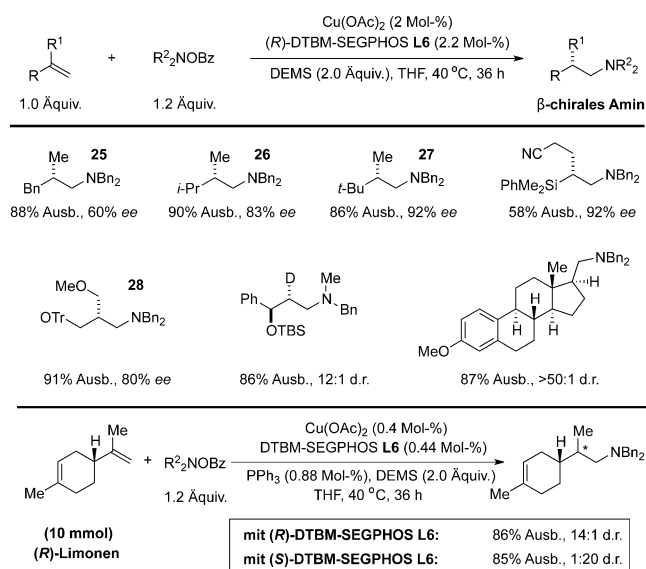
Buchwald et al. beschrieben eine CuH-katalysierte enantioselective Synthese von α -Aminosilanen (Schema 11).^[29] An der enantioselectiven Synthese dieser Verbin-



Schema 11. CuH-katalysierte enantioselective Synthese von α -Aminosilanen.

dungen besteht großes Interesse, da sie als Bioisostere von Aminosäuren potenzielle Anwendungen in der medizinischen Chemie haben.^[30] Das zuvor beschriebene DTBM-SEGPHOS/CuH-Katalysatorsystem ergab für eine Reihe von Vinylsilanen und Hydroxylamin-*O*-benzoat-Elektrophilen hohe Enantioselektivitäten und Ausbeuten. Außerdem wurde beobachtet, dass (*E*)- wie auch (*Z*)-Vinylsilane das gleiche Enantiomer lieferten, die (*E*)-Vinylsilanisomere aber rascher und mit allgemein höherer Enantioselektivität reagierten. Die Hydroaminierung verlief ausschließlich mit Markownikow-Regioselektivität, was mit der hyperkonjugativen Stabilisierung der vermuteten Alkylkupfer-Zwischenstufe durch die benachbarte Silylgruppe erklärt wurde.^[31]

Verbindungen mit einer Aminogruppe und einem Chiralitätszentrum in β -Stellung dazu sind in zahlreichen Pharmazeutika und Naturstoffen enthalten. Die enantioselective anti-Markownikow-Hydroaminierung von 1,1-disubstituierten Alkenen ist eine interessante Synthesemethode für diese Art von Aminen, aber wegen der geringen Reaktivität von 1,1-disubstituierten Alkenen in vielen Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen sowie der wenig differenzierten enantiotopen Seiten dieser Substrate gab es keine Methode für diese Umwandlung.^[32] Buchwald berichtete 2014, dass das DTBM-SEGPHOS/CuH-Katalysatorsystem diese Umwandlung erleichtern konnte.^[33] Dabei wurden ausgezeichnete Enantioselektivitäten erhalten, wenn sich die beiden Substituenten des 1,1-disubstituierten Alkens in ihrer Größe signi-

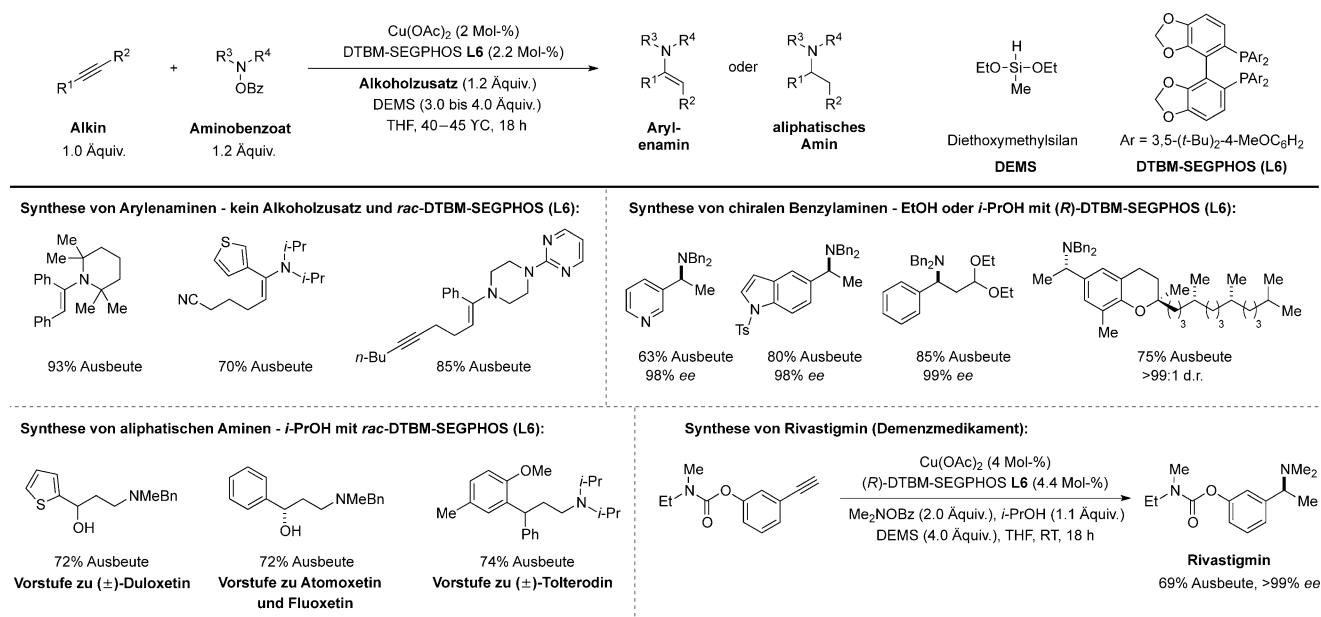


Schema 12. CuH-katalysierte enantioselektive anti-Markownikow-Hydroaminierung von 1,1-disubstituierten Alkenen.

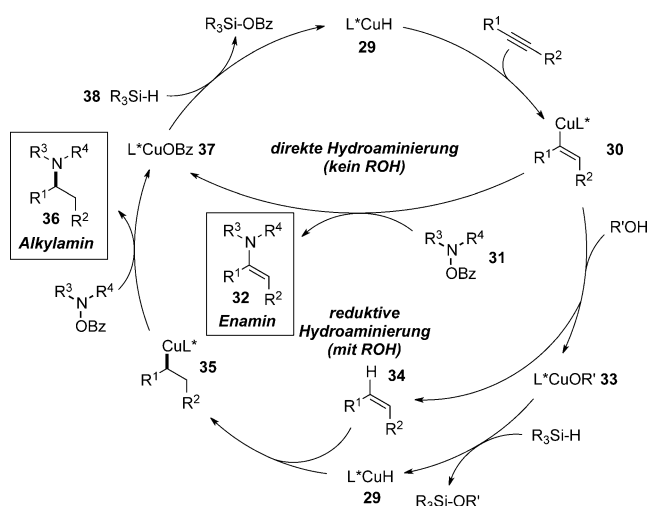
fikant unterschieden (**25–27**, Schema 12). In einigen Fällen führten auch sterische Unterschiede in größerer Entfernung vom Ort der Reaktion zu synthetisch nützlicher Enantioinduktion (**28**, Schema 12). Andere Substrate, darunter 1,1-disubstituierte Vinylsilane, Limonen, deuterierte Alkene und von Estron abgeleitete Alkene eigneten sich ebenfalls für diese Umwandlung. Eine mit (R)-Limonen im 10-mmol-Maßstab durchgeführte Hydroaminierungsreaktion belegte schließlich die Unempfindlichkeit der Methode. Lipshutz entdeckte, dass die Verwendung von Triphenylphosphan als sekundärem Liganden niedrige Katalysatorkonzentrationen (0.4 Mol-%) für dieses System ermöglichte.^[15b]

Auch auf Alkine, eine leicht zugängliche Substratklasse, wurde die CuH-katalysierte Hydroaminierung erfolgreich angewendet.^[34] Aus den gleichen Ausgangsverbindungen ließen sich unter verschiedenen Bedingungen sowohl Enamine als auch Alkylamine selektiv herstellen. In Abwesenheit einer Protonenquelle wurde eine Reihe von Arylalkinen effizient in die entsprechenden Enamine überführt (Schema 13), die Produkte mit ausgezeichneten Regio- und Diastereoselektivitäten lieferten (>20:1 α : β -Aminierung, >20:1 *E/Z*). Die Regiochemie der Umwandlung wurde mit einer Stabilisierung der Vinylkupferverbindung durch die benachbarte Arylgruppe erklärt. In Gegenwart eines protischen Additivs (EtOH oder *i*-PrOH) wurden Aryl- und Alkylalkine in α -chirale verzweigte aliphatische Amine bzw. lineare Alkylamine überführt. Arbeiten von Tsuji^[35a] und Lalic^[35b] zur CuH-katalysierten partiellen Reduktion von Alkinen zu *cis*-Alkenen in Gegenwart einer Protonenquelle waren beispielhaft für diese Umwandlung. Auch hier waren die Regioselektivität und die Enantioselektivität (bei verzweigten Aminen) der Reaktion durchgehend hoch. Diese Hydroaminierungsmethode wurde in der asymmetrischen Synthese von Rivastigmin, einem Wirkstoff zur Behandlung von Demenz, und in den formalen Synthesen der pharmazeutischen Wirkstoffe von Duloxetine, Atomoxetine, Fluoxetine und Tolterodine angewendet.

Schema 14 zeigt die vorgeschlagenen Mechanismen für die beiden Hydroaminierungsreaktionen von Alkinen, die zu Enaminen und zu Alkylaminen führen. Durch Insertion des Alkins in den Kupfer(I)hydrid-Komplex **29** entsteht das Vinylkupferderivat **30**, das über zwei getrennte Reaktionswege weiterreagieren könnte. In Abwesenheit einer Protonenquelle fängt die Zwischenverbindung **30** das Hydroxylamin-O-benzoat **31** unter Bildung des Enamins **32** ab (Schema 14, „direkte Hydroaminierung“). In Gegenwart eines zugesetzten Alkohols findet eine Protonierung statt, die das Kupfer-



Schema 13. CuH-katalysierte reduktive Hydroaminierung von Alkinen zur Synthese von Enaminen, α -chiralen Aminen und linearen aliphatischen Aminen.

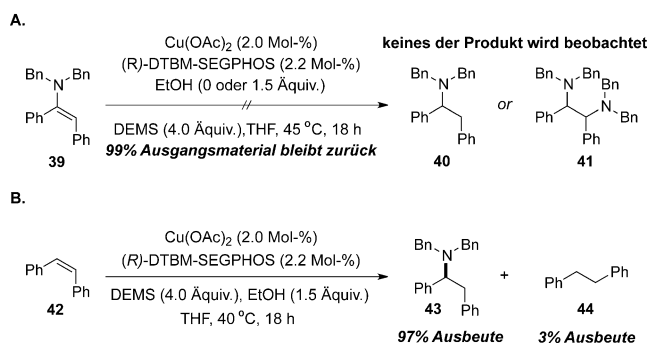


Schema 14. Vorgeschlagener Mechanismus für die direkte und reduktive Hydroaminierung von Alkinen.

(I)alkoxid **33** und das *cis*-Alken **34** liefert. Durch Regenerierung der Kupfer(I)hydrid-Spezies **29** und anschließende Alkeninsertion entsteht die aliphatische Kupfer(I)-Zwischenstufe **35**, deren elektrophile Aminierung das enantiomerenangereicherte aliphatische Amin **36** und das Kupfer(I)benzoat **37** liefert (Schema 14, „reduktive Hydroaminierung“). Abschließend wird der Kupfer(I)hydrid-Komplex **29** durch Transmetallierung des Kupfer(I)benzoats **37** mit dem Silan **38** regeneriert.

Als alternativer Bildungsmechanismus für das aliphatische Amin **36** wurde eine Hydroaminierung des Alkinsubstrats mit nachfolgender Reduktion des erhaltenen Enamins in Betracht gezogen. Zur Prüfung dieser Möglichkeit wurde das Enamin **39** unter den Standardbedingungen der Hydroaminierung mit oder ohne protische Zusätze umgesetzt. In beiden Fällen wurde die Ausgangsverbindung nahezu quantitativ zurückgewonnen und weder das benzyliche Amin **40** noch das Diaminierungsprodukt **41** nachgewiesen (Schema 15 A). Dagegen lieferte die Hydroaminierung von *cis*-Stilben (**42**) in Gegenwart von Ethanol als Protonenquelle das reduzierte chirale Amin **43** in 97 % Ausbeute, wobei das Alkan **44** nur in Spuren nachgewiesen wurde (Schema 15 B).

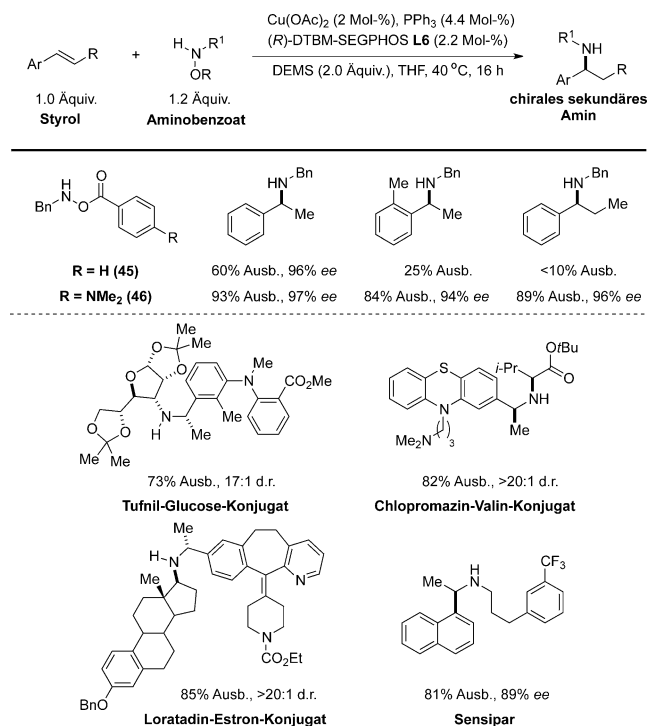
Mechanistische Beobachtungen:



Schema 15. Versuche zur Klärung des Mechanismus der Hydroaminierung von Alkinen.

Diese Untersuchungen sind ein überzeugender Hinweis darauf, dass die Bildung des aliphatischenamins **36** mechanistisch über eine partielle Reduktion mit anschließender Alkenhydroaminierung abläuft.

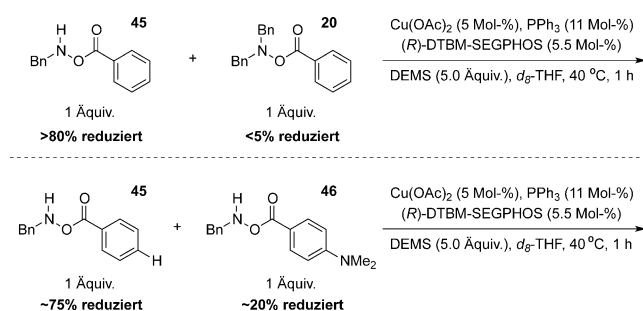
2015 beschrieb Buchwald die Anwendung der CuH-katalysierten Hydroaminierung auf die direkte enantioselektive Synthese von chiralen Aminen (Schema 16).^[36] Ersten Un-



Schema 16. CuH-katalysierte Synthese chiraler sekundärer Amine.

tersuchungen zufolge eignete sich das *N*-Benzylhydroxylamin-*O*-benzoat **45** als Monoalkylamin-Transferreagens für die Hydroaminierung von Styrol, die das sekundäre Amin in 60 % Ausbeute und mit 96 % *ee* lieferte. Die Hydroaminierung von *ortho*- oder β -substituierten Styrolen mit diesem Amin-Transferreagens verlief allerdings mit niedrigen Ausbeuten. Mit dem Ziel, die Effizienz des Aminierungsreagens zu verbessern, wurden verschiedene *N*-Benzylhydroxylamin-*O*-carboxylatester synthetisiert und in dieser Hydroaminierungsreaktion untersucht. Dabei führte das Monoalkylamin-Transferreagens mit einer 4-(Dimethylamino)benzoatgruppe (**46**) zu den höchsten Ausbeuten. Dieses modifizierte Amin-Transferreagens erwies sich als allgemein geeignet zur Einführung von Monoalkylaminogruppen in eine Reihe funktionalisierter und substituierter Arylalkene. Ein Beispiel für die Anwendungsmöglichkeiten dieser Reaktionen ist die Synthese von Cinacalcet, einem Wirkstoff zur Behandlung von Hyperparathyreoidismus. Auch die Kupplung von pharmazeutischen Wirkstoffen wie Chlopromazin, Loratadin und Tolfenaminsäure mit diesen modifizierten Amin-Transferreagenten zeigt die potenzielle Verwendung dieser Methode in einem späten Stadium der Derivatisierung klinisch wichtiger Vorstufen.

NMR-Untersuchungen ergaben, dass der *N*-Benzylhydroxylamin-*O*-benzoatester **45** in Gegenwart des Kupferkatalysators und Hydrosilan sehr viel schneller verbraucht wird – vermutlich durch CuH-katalysierte Reduktion – als das analoge Dialkylamin-Transferreagens **20** (Schema 17). Kon-

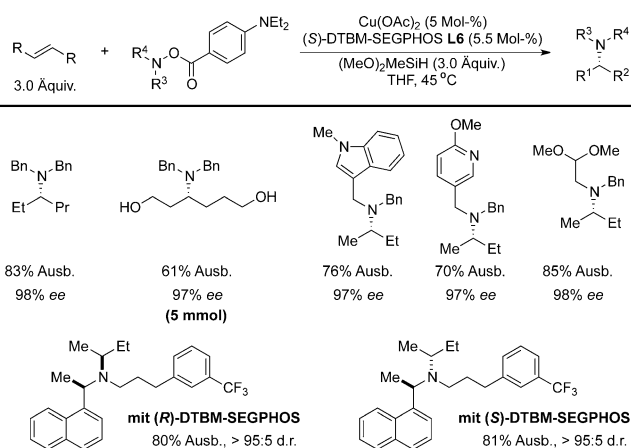


Schema 17. NMR-Konkurrenzversuche mit verschiedenen Aminoxidantien.

kurrenzversuche zwischen dem Hydroxylamin-*O*-benzoat **45** und dem 4-(Dimethylamino)benzoat **46** zeigten außerdem, dass das elektronenreichere Benzoat **46** durch den CuH-Katalysator wesentlich langsamer reduziert wird als Stammbenzoat **45**. Vermutlich sind die besseren Ausbeuten auf den langsameren unproduktiven Verbrauch des elektronenreichen Reagens durch CuH zurückzuführen.

Nicht aktivierte interne Alkene sind eine verbreitete, aber selten genutzte Klasse von Grundverbindungen in der organischen Synthese. Vor allem gibt es nur wenige asymmetrische übergangsmetallkatalysierte Hydrofunktionalisierungsreaktionen, die nicht aktivierte interne Alkene als Substrate verwenden.^[37] Der Mangel an diesen Umwandlungen lässt sich mehreren Faktoren zuschreiben, darunter der geringen Bindungsaffinität des Alkens an das Metallzentrum, der langsamen migratorischen Insertion und der Möglichkeit unerwünschter Isomerisierungen durch Kettenwanderungsprozesse.^[38] Dennoch ist die Verwendung dieser Alkene in der enantioselektiven Hydroaminierung potenziell nützlich, da so chirale α -verzweigte Amine erhalten werden, deren Chiralitätszentren minimal differenzierte Alkylsubstituenten aufweisen. Solche Amine sind oft nur schwer zugänglich.^[39]

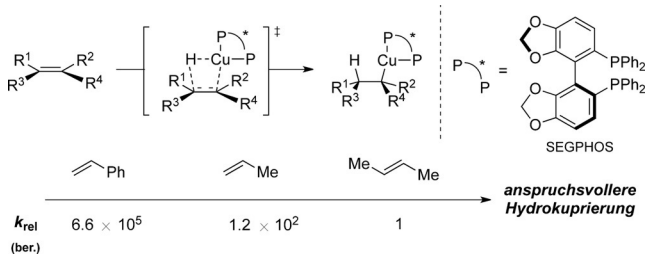
Buchwald beschrieb 2015 eine CuH-katalysierte Hydroaminierungsmethode für nicht aktivierte interne Alkene.^[40] Diese eignete sich besonders zur enantioselektiven Synthese von Aminen mit Methyl-Ethyl-Chiralitätszentren aus dem Alkensubstrat *trans*-2-Buten, einer Massenchemikalie (Schema 18). Wie bei den zuvor besprochenen Monoalkylamino-Aminierungsreagentien war die Verwendung des elektronenreicheren 4-(Diethylamino)benzoats als Aminoelektrophil entscheidend, um bei dieser anspruchsvollen Umwandlung hohe Ausbeuten zu erzielen. Diese Reaktionen waren auf eine Reihe interner Alkene und Aminelektrophile anwendbar, wobei chirale α -verzweigte Alkene mit durchweg hohen Enantioselektivitäten ($\geq 96\%$ ee) erhalten wurden. Die aus unsymmetrischen Alkenen erhaltenen Produkte entstanden durch sterische Differenzierung mit moderater Regioselektivität, wobei jedes Regioisomer nahezu optisch



Schema 18. CuH-katalysierte Hydroaminierung nicht aktivierter interner Alkene.

rein gebildet wurde. Mit diesen Reaktionen konnten die beiden pharmazeutischen Wirkstoffe Cinacalcet und Paroxetin leicht auf katalysatorkontrollierte Weise variiert werden.

In dieser Arbeit wurde über rechnerische Untersuchungen zum Hydrocuprierungsschritt berichtet. Dabei wurden die Barrieren der freien Energie für die Hydrocuprierung von Styrolen, nicht aktivierten terminalen und nicht aktivierten internen Alkenen berechnet. Den Ergebnissen zufolge werden nicht aktivierte interne Alkene um mehrere Größenordnungen langsamer hydrocupriert als terminale Alkene und Styrole (Schema 19). Die Hydrocuprierung war einem



Schema 19. Rechnungen zur Hydrocuprierung von Alkenen mit einem SEGPHOS-gebundenen Kupfer(II)hydrid-Komplex.

vorläufigen Vorschlag zufolge enantiodeterminierend, und Rechnungen lassen darauf schließen, dass die bei dieser Umwandlung auftretenden hohen Enantioselektivitäten aus der räumlichen Anordnung der Arylgruppen und des Phosphoratoms im Hydrocuprierungsschritt resultieren. Wie bei übergangsmetallkatalysierten Reaktionen mit C_2 -symmetrischen Liganden häufig beobachtet wird,^[41] nehmen die Arylgruppen des Liganden im Übergangszustand den Rechnungen zufolge pseudoaxiale und pseudoäquatoriale Orientierungen ein, wobei sich die äquatorialen Arylsubstituenten dem Alken nähern. Diese sterischen Wechselwirkungen haben vermutlich eine entscheidende Aufgabe bei der Stereoinduktion.

4. Ausblick und Schlussfolgerungen

Ausgehend von wichtigen Reaktionen in der Kupferhydridchemie und der elektrophilen Aminierung mit Hydroxylaminester-Reagentien wurde vor kurzem die CuH-katalysierte Hydroaminierung als eine allgemeine und breit anwendbare Methode zur regio- und stereoselektiven Synthese von Aminen entwickelt. Durch ihre rasche Weiterentwicklung und die Verwendung eines breiten Spektrums von Aminelektrophilen und Alkenen bietet die Methode eine Synthesestrategie für sekundäre und tertiäre Amine, darunter auch mehrere Beispiele, für die zuvor keine stereoselektiven Methoden zur Verfügung standen.^[42] Mechanistische und rechnerische Untersuchungen haben Einblicke in verschiedene Aspekte dieser Reaktionen gegeben, unter anderem die Grundlage der Enantioinduktion, die Aufgabe des Aminelektrophils und die Möglichkeit kupferkatalysierter Isomerisierungsprozesse.

Es gibt noch eine Reihe von Eigenschaften und Varianten dieser Reaktionen, die nicht optimal sind. Beispielsweise lassen sich derzeit keine Amine aus tri- oder tetrasubstituierten Alkenen erhalten, was vermutlich auf dem schwierigen Hydrocuprierungsschritt beruht. Auch wurden bisher keine zufriedenstellenden Methoden realisiert, die elektrophile Aminierungsmittel zur Übertragung von aromatischen Aminen oder Ammoniak (oder dessen Äquivalenten) nutzen. Schließlich verlangen die bekannten Methoden häufig lange Reaktionszeiten und den strikten Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit.^[43]

Danksagung

Die hier beschriebene Forschung wurde von den National Institutes of Health (NIH) unter der Nummer GM58160 gefördert. M.T.P. und Y.-M.W. danken den NIH für Postdoktoranden-Stipendien (GM113311 bzw. GM112218). Der Inhalt unterliegt allein der Verantwortlichkeit der Autoren und gibt nicht unbedingt die offiziellen Ansichten der NIH wieder. Wir danken Dr. Jeffrey Bandar für die Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 48–57
Angew. Chem. **2016**, *128*, 48–57

- [1] Allgemeine Literatur zur Aminsynthese: a) *Stereoselective Formation of Amines*, Bd. 343 von *Topics in Current Chemistry* (Hrsg.: W. Li, X. Zhang), Springer, Berlin, **2014**; b) *Chiral Amine Synthesis* (Hrsg.: T. C. Nugent), Wiley, Weinheim, **2010**; c) S. A. Lawrence *Amines*, Cambridge University Press, Cambridge, **2006**.
- [2] *Modern Amination Methods* (Hrsg.: A. Ricci), Wiley, Weinheim, **2008**.
- [3] Allgemeine Übersichten zur metallkatalysierten Hydroaminierung von Alkenen: a) L. Huang, M. Arndt, K. Gooßen, H. Heydt, L. J. Gooßen, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596–2697; b) S. M. Coman, V. I. Parvulescu, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, DOI: 10.1021/acs.oprd.5b00010; c) E. Bernoud, C. Lepori, M. Mellah, E. Schulz, J. Hannedouche, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2017–2037; d) D. A. Patton, M. E. Cremeens, *Rev. J. Chem.* **2014**, *4*, 1–20; e) L. L. Schafer, J. C.-H. Yim, N. Yonson in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More* (Hrsg.: A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich), Wiley, Weinheim, **2014**, Kap. 15, S. 1135–1258; f) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *43*, 115–144; g) L. D. Julian, *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *32*, 109–156; h) A. L. Reznichenko, K. C. Hultsch, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *43*, 51–114; i) J. S. Yadav, A. Antony, T. S. Rao, B. V. S. Reddy, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 16–36; j) K. D. Hesp, M. Stradiotto, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1192–1207; k) J. G. Taylor, L. A. Adrio, K. K. Hii, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1171–1175; l) U. M. Dzhemilev, G. A. Tolstikov, R. I. Khushnutdinov, *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 957–987; m) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892; n) A. V. Lee, L. L. Schafer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2243–2255; o) K. C. Hultsch, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 367–391; p) K. C. Hultsch, D. V. Gribkov, F. Hampel, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4441–4452; q) S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673–686; r) J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795–813. Übersichten zur enantioselektiven Hydroaminierung von Alkenen: s) A. L. Reznichenko, A. J. Nawara-Hultsch, K. C. Hultsch, *Top. Curr. Chem.* **2013**, *343*, 191–260; t) J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4972–4985; u) G. Zi, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 68–75; v) G. Zi, *Dalton Trans.* **2009**, 9101–9109; w) S. R. Chemler, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3009–3019; x) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Dalton Trans.* **2007**, 5105–5118; y) K. K. Hii, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 341–349.
- [4] Wichtige Arbeiten zur Brønsted-Säure-katalysierten Hydroaminierung: a) B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471–1474; b) L. L. Anderson, J. Arnold, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14542–14543; c) N. D. Shapiro, V. Raunyar, G. L. Hamilton, J. Wu, F. D. Toste, *Nature* **2011**, *470*, 245–249; d) J.-S. Lin, P. Yu, L. Huang, P. Zhang, B. Tan, X.-Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7847–7851; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7958–7962.
- [5] Wichtige Arbeiten zu radikalischen Hydroaminierungen: a) J. Kemper, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4914–4917; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4993–4995; b) J. Guin, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4498–4503; c) T. M. Nguyen, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9588–9591; d) A. J. Musacchio, L. Q. Nguyen, G. H. Beard, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12217–12220.
- [6] Wichtige Arbeiten zu Hydroaminierungen auf der Basis pericyclischer Reaktionen: a) A. M. Beauchemin, J. Moran, M.-E. Lebrun, C. Séguin, E. Dimitrijevic, L. Zhang, S. I. Gorelsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1410–1413; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1432–1435; b) A. R. Brown, C. Uyeda, C. A. Brotherton, E. A. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6747–6749.
- [7] a) Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10830–10834; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11030–11034; b) S. Zhu, N. Niljianskul, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15746–15749. Zu einem Highlight siehe: K. D. Hesp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2034–2036; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2064–2066.
- [8] J.-X. Chen, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2153–2166.
- [9] A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.* **1844**, *11*, 250–251.
- [10] a) G. M. Whitesides, J. S. Filipo, E. R. Stredronsky, C. P. Casey, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6542–6544; b) Struktur von $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ im Festzustand: M. R. Churchill, S. A. Bezman, J. A. Osborn, J. Wormald, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2063–2065.
- [11] W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291–293.

- [12] H. Brunner, W. Miehling, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 275, c17–c21.
- [13] W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8818–8823.
- [14] B. H. Lipshutz, J. Keith, P. Papa, R. Vivian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4627–4630.
- [15] a) D. H. Appella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9473–9474; b) Y. Moritani, D. H. Appella, V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6797–6798; c) J. Yun, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1129–1131; d) V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2892–2893; e) M. P. Rainka, Y. Aye, S. L. Buchwald, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5821–5823.
- [16] a) B. H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12917–12918; b) B. H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, A. Lower, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8779–8789; c) B. H. Lipshutz, H. Shimizu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2228–2230; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2278–2280.
- [17] D. Noh, H. Chea, J. Ju, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6062–6064; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6178–6180. Zur Verwendung von Vinylazaarenen in einer CuH-katalysierten Reaktion: L. Rupnicki, A. Saxena, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10386–10387.
- [18] G. Boche, N. Mayer, M. Bernheim, K. Wagner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 687–688; *Angew. Chem.* **1978**, 90, 290–291.
- [19] E. Erdik, M. Ay, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1989**, 19, 663–668.
- [20] A. M. Berman, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5680–5681.
- [21] M. J. Campbell, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1521–1524.
- [22] a) N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3642–3645; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 3702–3705; b) R. P. Rucker, A. M. Whittaker, H. Dang, G. Lalic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3953–3956; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 4019–4022; c) N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11827–11831; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 11997–12001.
- [23] R. P. Rucker, A. M. Whittaker, H. Dang, G. Lalic, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6571–6574.
- [24] N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4934–4937.
- [25] a) R. Sakae, N. Matsuda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1228–1231; b) R. Sakae, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 613–617; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 623–627.
- [26] R. Sakae, K. Hirano, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6460–6463.
- [27] Zu einer Diskussion der Faktoren, die die Regioselektivität der verwandten Borylierung bestimmen, siehe: L. Dang, H. Zhao, T. B. Marder, *Organometallics* **2007**, 26, 2824–2832.
- [28] Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1498–1501.
- [29] N. Niljianskul, S. Zhu, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1638–1641; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 1658–1661.
- [30] a) Überblick über Organosiliciumverbindungen in der medizinischen Chemie: A. K. Franz, S. O. Wilson, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 388–405. Katalytische enantioselektive Methoden für α -Aminosilane: b) A. Hensel, K. Nagura, L. B. Delves, M. Oesterich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4964–4967; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 5064–5067; c) T. Mita, M. Sugawara, K. Saito, Y. Sato, *Org. Lett.* **2014**, 16, 3028–3031.
- [31] Zu einer Diskussion dieses elektronischen Effekts: M. A. Brook, *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, Wiley, New York, **2000**.
- [32] S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1896–1898; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1928–1930.
- [33] S. Zhu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15913–15916.
- [34] S.-L. Shi, S. L. Buchwald, *Nat. Chem.* **2015**, 7, 38–44.
- [35] a) K. Semba, T. Fujihara, T. Xu, J. Terao, Y. Tsuji, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1542–1550; b) A. M. Whittaker, G. Lalic, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1112–1115.
- [36] D. Niu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, DOI: 10.1021/jacs.5b05446.
- [37] Hydroformylierung interner Alkene: a) N. Sakai, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 295–296; b) T. Gadzikwa, R. Bellini, H. L. Dekker, J. N. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2860–2863.
- [38] Kettenwanderungsomerisierung in beschriebenen Reaktionen: a) S. Pereira, M. Srebnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 909–910; b) L. A. van der Veen, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 336–338; *Angew. Chem.* **1999**, 111, 349–351; c) J. V. Obligation, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 19107–19110.
- [39] T. C. Nugent, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 753–819.
- [40] Y. Yang, S.-L. Shi, D. Niu, P. Liu, S. L. Buchwald, *Science* **2015**, 349, 62–66.
- [41] a) J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581–1590; b) P. Walsh, M. Kowzowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2009**.
- [42] a) A. F. Abel-Magid, S. J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 971–1031; b) E. W. Baxter, A. B. Reitz, *Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents*, Bd. 59 von *Organic Reactions*, Wiley, Weinheim, **2004**.
- [43] a) Verbesserungen, mit denen sich einige dieser Beschränkungen überwinden lassen sollten, wurden in einem kürzlich veröffentlichten Beitrag diskutiert: J. S. Bandar, M. T. Pirnot, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 14812–14818. Nach der Annahme dieses Kurzaufsatzes wurde über eine CuH-katalysierte Hydroaminierung von Homoallylestern und -ethern berichtet: Y. Xi, T. W. Butcher, J. Zhang, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, DOI: 10.1002/anie.20150923; *Angew. Chem.* **2015**, DOI: 10.1002/ange.20150923. c) Die Hydroaminierung von Homoallylestern und -ethern mit der gleichen Substratklasse wie in Lit. [43b] wurde auch am MIT durchgeführt, siehe: Y. Yang, *New Reactivity and Selectivity in Transition Metal-Catalyzed C–C and C–N Bond Forming Processes*, Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, eingereicht am **28. August 2015**.

Eingegangen am 13. August 2015

Online veröffentlicht am 10. Dezember 2015

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld