

# Reduktive Umpolung von Carbonylderivaten mittels Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht: ein direkter Zugang zu vicinalen Diaminen und Aminoalkoholen über $\alpha$ -Aminoradikale und Ketylradikale

Eleonora Fava, Anthony Millet, Masaki Nakajima, Sebastian Loescher und Magnus Rueping\*

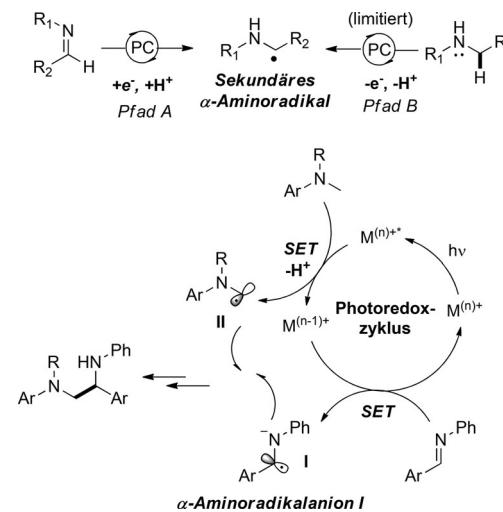
**Abstract:** Eine Aldimin-Anilin- und Aldehyd-Anilin-Kupplung konnte durch eine von sichtbarem Licht vermittelte Photoredoxkatalyse realisiert werden. Die reduktive SET-Umpolung diverser Carbonylderivate ermöglicht die Generierung von intermediären Ketyl- und  $\alpha$ -Aminoradikal anionen, die zur Synthese von wertvollen unsymmetrisch substituierten 1,2-Diaminen und Aminoalkoholen genutzt werden.

In den vergangenen Jahrzehnten konnten enorme Fortschritte auf dem Gebiet der Photochemie,<sup>[1]</sup> insbesondere der im sichtbaren Spektrum operierenden Photoredoxkatalyse,<sup>[2]</sup> verzeichnet werden. Analog zur konventionellen Radikalchemie nutzt die Photoredoxkatalyse ihre Fähigkeit, Ein-Elektronentransfer (SET)-Prozesse in organischen Molekülen auszulösen. Der Verzicht auf instabile Radikalstarter, die einfache praktische Durchführung sowie die milden Reaktionsbedingungen sind vielversprechende Eigenschaften dieses Reaktionskonzeptes. Der strategische Vorteil liegt jedoch in der chemischen Ambivalenz des Katalysators, der je nach Reaktionsbedingungen oxidative, reduktive oder Energie- transferprozesse zu katalysieren vermag. Verschiedene reaktive Intermediate wurden auf Basis dieser Strategie generiert und für C-C- oder C-Heteroatom-Kupplungen genutzt.

Eine der aktuellsten Entwicklungen auf diesem Gebiet ist die Funktionalisierung von Carbonylderivaten mithilfe reduktiver SET-Umpolung.<sup>[3,4]</sup> Vor kurzem haben wir über eine photoredoxkatalytische Pinakol-Kupplung berichtet, bei der die Bildung der schwer zugänglichen intermediären Ketylradikale durch einen protonengekoppelten Elektronentransferprozess (PCET) realisiert wurde; dabei gelang uns ebenso die reduktive Dimerisierung von Aldiminien.<sup>[5]</sup> Die gezielte Nutzung persistenter sekundärer  $\alpha$ -Aminoradikal anionen (**I**)

ausgehend von Iminen wurde ebenfalls von den Gruppen um MacMillan und Ooi beschrieben.<sup>[6]</sup> Die Generierung sekundärer  $\alpha$ -Aminoradikal anionen durch SET-Umpolung ist ein komplementärer Ansatz zur etablierten SET-Oxidation von Aminen,<sup>[7]</sup> die über den letztgenannten Reaktionspfad nur schwer zugänglich sind.

Im Kontext unserer Arbeiten zu photokatalytischen reduktiven Transformationen stellen wir uns die Frage, ob sich  $\alpha$ -Aminoradikal anionen **I** mit einem weiteren Aminoradikal **II** re kombinieren lassen würden, das aus einer SET-Oxidation von einem tertiären Amin hervorgeht. Solch eine Strategie würde uns einen direkten Zugang zu unsymmetrischen 1,2-Diaminen<sup>[8]</sup> eröffnen, deren Strukturmotiv in zahlreichen biologisch aktiven Naturstoffen vertreten ist. Voraussetzung für die Verwirklichung der anvisierten reduktiven Kupplung jedoch ist, dass die zuvor beobachtete Dimerisierung sowohl der neutralen  $\alpha$ -Aminoradikale **II** wie auch der  $\alpha$ -Aminoradikal anionen **I** ausgeschlossen werden kann (Schema 1).



**Schema 1.** Oben: Komplementäre Strategien zur Generierung sekundärer  $\alpha$ -Aminoradikale; PC = Photokatalyse. Unten: vorgeschlagener Photoredoxkatalysezyklus zur Synthese von 1,2-Diaminen.

Auf Grundlage dieser Umpolungsstrategie beschreiben wir hier eine allgemeine Methode zur Synthese von vicinalen Diaminen ausgehend von leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen. Als Basis für unsere Studie fungierte die Reaktion des Aldimins **1a** mit *N,N*-Dimethyl-4-methylanilin (**2a**). Nach Evaluierung verschiedener Reaktionsparameter wurde der Iridiumkomplex **3a** in Dimethylacetamid (DMA) in Gegenwart von  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  als Grundlage unseres Reaktionssystems

[\*] Dr. E. Fava, Dr. A. Millet, Dr. M. Nakajima, B. Sc. S. Loescher,

Prof. Dr. M. Rueping

Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen

Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)

E-Mail: Magnus.Rueping@rwth-aachen.de

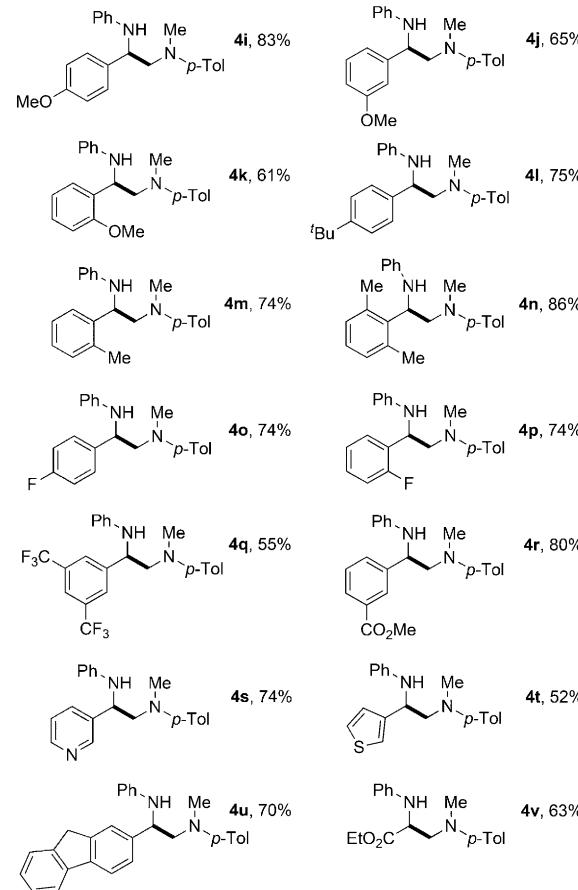
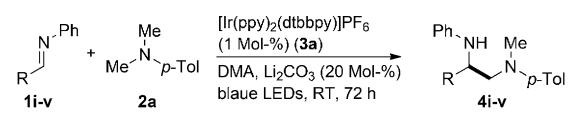
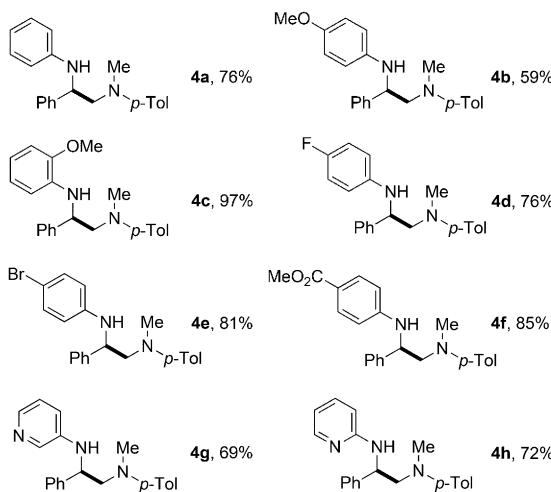
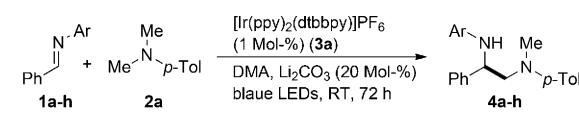
Prof. Dr. M. Rueping

KAUST Catalysis Center (KCC), King Abdullah University of Science and Technology (KAUST)

Thuwal, 23955-6900 (Saudi Arabien)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter: <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201511235> zu finden.

© 2016 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution-NonCommercial License, die eine Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird.



**Schema 2.** Reaktionsbedingungen: **1** (0.3 mmol), **2a** (0.9 mmol),  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (20 Mol-%), **3a** (1 Mol-%), entgastes DMA (0.6 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung mit blauen LEDs (11 W, 450 nm), 72 h, Ausbeuten der isolierten Produkte. **ppy** = Phenylpyridin, **dtbbpy** = Di-*tert*-butylbipyridin.

gewählt (siehe Hintergrundinformationen für nähere Angaben sowie Tabelle S4 für Lösungsmittel und Additiveneffekt). Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde die Substratbreite der neuen reduktiven Kupplung untersucht (Schema 2). Hinsichtlich der N-Substitution der Imine **1a–h** konnten elektronenarme und elektronenreiche (Hetero)arene mit verschiedenen Substitutionsmustern eingesetzt werden. Die Reaktion verlief dabei für das *ortho*-substituierte Imin **1c** nahezu quantitativ.

Weiterhin wurde das Aldehyd-abgeleitete Iminrückgrat auf die Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen untersucht. Verschiedene elektronenziehende und -schiebende Substituenten am Benzolring wurden toleriert (Schema 3). Ferner ließen sich fluorhaltige (**1o–q**) und heterocyclische (**1s** und **1t**) Imine ebenso wie das polycyclische Imin **1u** zu den entsprechenden Produkten umsetzen. Bemerkenswerterweise ist unsere Methode auf das *N*-Phenyliminoacetat **1v** übertragbar, wodurch ein direkter Zugang zum Aminosäurederivat **4v** ermöglicht wird.

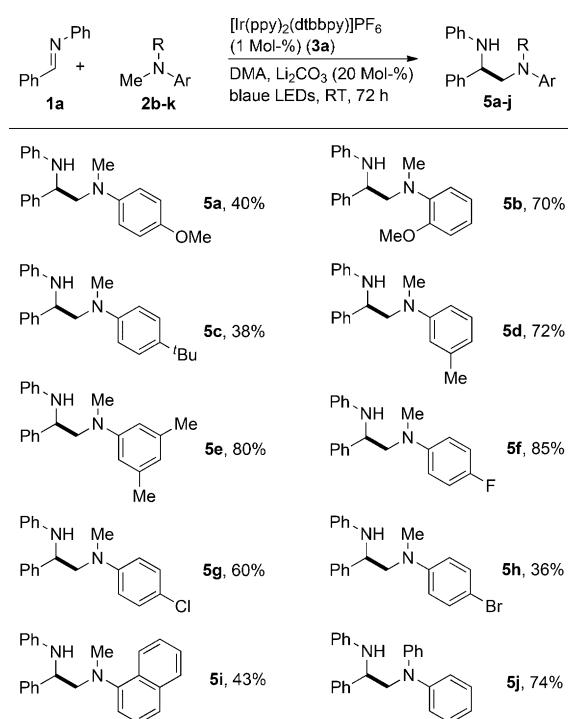
Im Anschluss wurde die Anwendungsbreite der Reaktion bezüglich des Anilins untersucht (Schema 4). Hierbei ließ sich eine Vielfalt an Anilinen in moderaten bis guten Ausbeuten mit dem Standardsubstrat **1a** kuppeln. Erfreulicherweise zeigte sich *N*-Methyldiphenylamin **2k** unter den optimierten Bedingungen ebenso reaktiv, wobei 74 % Produkt **5j** isoliert wurden. Vereinzelte Limitierungen waren bei elektronenschiebenden Substituenten in *para*-Position (**5a** und **5c**) oder auch bei bromsubstituiertem **5h** zu verzeichnen.

Mit dem Ziel, zwei sekundäre  $\alpha$ -Aminoradikal-Fragmente zu kuppeln, richteten wir unser Augenmerk auf *N*-Methylanilinderivate. Nicht unerwartet stieß hier unsere Methode an ihre Leistungsgrenze, weshalb auf die aktivierten

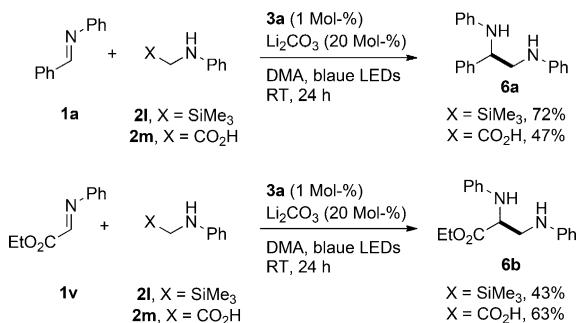
**Schema 3.** Reaktionsbedingungen: **1** (0.3 mmol), **2a** (0.9 mmol),  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (20 Mol-%), **3a** (1 Mol-%), entgastes DMA (0.6 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung mit blauen LEDs (11 W, 450 nm), 72 h, Ausbeuten der isolierten Produkte.

Substrate **2l** und **2m** zurückgegriffen wurde (Schema 5). Der Ansatz zur Generierung sekundärer  $\alpha$ -Aminoradikale mit Hilfe von vorinstallierten elektrofugalen Gruppen wurde ursprünglich von den Gruppen um Mariano<sup>[9]</sup> und Pandey<sup>[10]</sup> im Rahmen der UV-vermittelten Photochemie als Versuch, N-alkylierte Nebenprodukte zu unterdrücken, entwickelt, und später von der Reiser-, Nishibayashi- und anderen Forschungsgruppen für die Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht genutzt.<sup>[11]</sup>

Ermutigt durch die Ergebnisse der Imin-Anilin-Kupplung, stellten wir uns die Frage, ob sich unsere Methode auf Aldehyde übertragen lassen würde (Schema 6).<sup>[12]</sup> Während sich cyclische und aromatische Ketone als unreaktiv erwiesen, reagierte Benzaldehyd (**7a**) zum entsprechenden Aminoalcohol in guter Ausbeute. Unseres Wissens ist dies eine der wenigen direkten intermolekularen Ketylradikal-Kupplungen auf dem Gebiet der Photoredoxchemie.<sup>[3c]</sup> Eine nachträgliche Reoptimierung des Reaktionssystems ermöglichte es uns, die Ketyl-Anilin-Kupplungen mit nur 0.5 Mol-% Katalysator, 20 Mol-% Benzoesäure und einer Reaktionsdauer



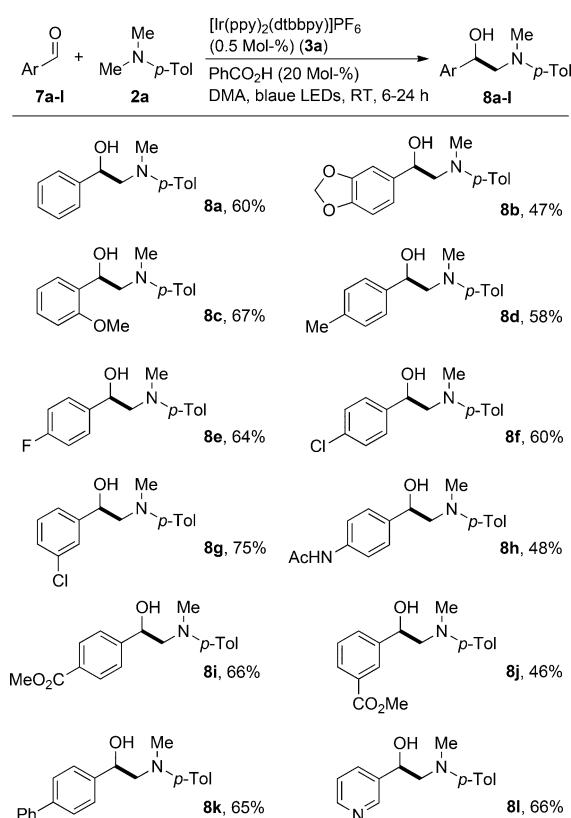
**Schem 4.** Reaktionsbedingungen: **1a** (0.3 mmol), **2** (0.9 mmol),  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (20 Mol-%), **3a** (1 Mol-%), entgastes DMA (0.6 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung mit blauen LEDs (11 W, 450 nm), 72 h, Ausbeuten der isolierten Produkte.



**Schem 5.** Reaktionsbedingungen: **1a** (0.3 mmol), **2** (0.9 mmol),  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (20 Mol-%), **3a** (1 Mol-%), entgastes DMA (0.6 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung mit blauen LEDs (11 W, 450 nm), 24 h, Ausbeuten der isolierten Produkte.

von 6 h durchzuführen. Gängige Funktionalitäten wie Fluor-, Chlor-, Ester-, Ether- oder Acetamid-Substituenten ebenso wie Heterocyclen wurden hierbei problemlos toleriert.

Zusammenfassend haben wir eine direkte photokatalytische Methode zur Synthese von unsymmetrischen 1,2-Diaminen entwickelt,<sup>[6d]</sup> bei der im entscheidenden Reaktionsschritt eine reduktive Umpolung von Aldiminien stattfindet. Das Konzept wurde auf die Aldehyd-Anilin-Kupplung ausgeweitet, wobei Ketylradikale erstmals photoredoxkatalytisch im Sinne einer intermolekularen Reaktion kreuzgekuppelt wurden. Insgesamt ermöglichte uns die direkte Kupplung zweier einfacher Ausgangsmaterialien die Herstellung von interessanten biologisch aktiven Aminoalkoholen



**Schem 6.** Reaktionsbedingungen: **7** (0.5 mmol), **2a** (1.5 mmol),  $\text{PhCO}_2\text{H}$  (20 Mol-%), **3a** (0.5 Mol-%), entgastes DMA (1 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung mit blauen LEDs (11 W, 450 nm), 6–24 h, Ausbeuten der isolierten Produkte.

und 1,2-Diaminen mit großer Strukturvielfalt. Besonderes Merkmal sind die milden Reaktionsbedingungen sowie die Substratbreite, die es ermöglicht, Aniline sowie auch Aminsäuren in der direkten reduktiven Kupplung einzusetzen.

## Danksagung

Die Forschung, die zu diesen Ergebnissen führte, wurde unter anderem mit Mitteln des Europäischen Forschungsrates unter dem Siebten Rahmenprogramm der Europäischen Union (FP/2007-2013)/ERC Grant Agreement 617044 (SunCat-Chem) finanziert.

**Stichwörter:** Aminoalkohole · Diamine · Photokatalyse · Redoxchemie · Umpolung

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6776–6779  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 6888–6891

[1] Ausgewählte Übersichtsartikel zur Photokatalyse: a) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052; b) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 26; c) M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725; d) D. Ravelli, D. Dondi, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1999; e) *Handbook of Synthetic Photochemistry* (Hrsg.: A. Albini, M. Fagnoni), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; f) *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Hrsg.: A. Griesbeck,

M. Oelgemöller, F. Ghetti), CRC, Boca Raton, **2012**; g) N. Hoffmann, *ChemSusChem* **2012**, 5, 352; h) D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 97; i) *Chemical Photocatalysis* (Hrsg.: B. König), de Gruyter, Berlin, **2013**.

[2] Ausgewählte Übersichtsartikel zur Photoredoxkatalyse: a) K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9785; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9969; b) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 527; c) J. M. R. Narayanan, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102; d) F. Teplý, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, 76, 859; e) J. Xuan, W. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6828; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6934; f) L. Shi, W.-J. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7687; g) D. Ravelli, M. Fagnoni, *ChemCatChem* **2012**, 4, 169; h) Y. Xi, H. Yi, A. Lei, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2387; i) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.

[3] Direkte Funktionalisierungen von Ketylradikalen: a) P. Liu, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10022; b) H. G. Yayla, D. Y. Wang, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17735; c) F. R. Petronijević, M. Nappi, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18323; Beispiele für die photochemische Erzeugung von Ketylradikalen sind im folgenden Buch zusammengefasst: d) *Synthetic Organic Photochemistry*, Bd. 12 von *Supramolecular and Molecular Photochemistry* (Hrsg.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Marcel Dekker, New York, **2005**.

[4] Funktionalisierungen von Ketylradikalen über Konjugation: a) J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14604; b) T. P. Yoon, *ACS Catal.* **2013**, 3, 895; c) M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12886; d) Z. Lu, M. Shen, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1162; e) E. L. Tyson, E. P. Farney, T. P. Yoon, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1110; f) M.-H. Larraufie, R. Pellet, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, E. Lacôte, M. Malacria, C. Ollivier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4463; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 4555; g) M. Neumann, K. Zeitler, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6950; h) G. Pandey, S. Hajra, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1169; *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1217; i) G. Pandey, S. Hajra, M. K. Ghorai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7837; j) G. Pandey, S. Hajra, M. K. Ghorai, K. R. Kumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8777; ausgewählte Übersichtsartikel: k) M. T. Crimmins, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1453; l) D. I. Schuster, G. Lem, N. A. Kaprinidis, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 3; m) J. Streuff, *Synthesis* **2013**, 45, 281; n) J. Streuff, A. Ganssäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14232; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 14438.

[5] M. Nakajima, E. Fava, S. Loescher, Z. Jiang, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 8828; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 8952.

[6] a) D. Hager, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16986; b) J. Jeffrey, F. R. Petronijevic, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 8404; c) D. Uraguchi, N. Konoshita, T. Kizu, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 13768.

[7] Ausgewählte Übersichtsartikel zur Photoredoxchemie von Aminen: a) siehe Lit. [2f]; b) J. Hu, J. Wang, T. H. Nguyen, N. Zheng, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1977; c) J. W. Beatty, C. R. J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1474.

[8] Ausgewählte Beispiele zur Synthese von 1,2-Diaminen: a) F. Cardona, A. Goti, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 269; b) H. Wu, X. Ji, H. Sun, G. An, J. Han, G. Li, Y. Pan, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4555; c) T. Kano, R. Sakamoto, M. Akakura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7516; d) M. J. MacDonald, C. R. Hesp, D. J. Schipper, M. Pesant, A. M. Beauchemin, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2597; e) K. Muñiz, C. Martínez, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2168; f) J. Agut, A. Vidal, S. Rodríguez, F. V. González, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5717; g) Q. Yang, J. Chang, J. Song, M.-T. Qian, J.-M. Yu, X. Sun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4602; h) X. Liu, A. Gao, L. Ding, J. Xu, B. Zhao, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2118; i) D. E. Olson, J. Y. Su, D. A. Roberts, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13506.

[9] a) S.-K. Khim, E. Cederstrom, D. C. Ferri, P. S. Mariano, *Tetrahedron* **1996**, 52, 3195; b) X. Zhang, S.-R. Yeh, S. Hong, M. Frecero, A. Albini, D. E. Falvey, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4211; c) W. Xu, X.-M. Zhang, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8863; d) Y. T. Jeon, C.-P. Lee, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8847; e) X.-M. Zhang, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1655; f) E. Hasegawa, W. Xu, P. S. Mariano, U.-C. Yoon, J.-U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8099; g) U.-C. Yoon, J.-U. Kim, E. Hasegawa, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4421.

[10] a) G. Pandey, G. D. Reddy, G. Kumaraswamy, *Tetrahedron* **1994**, 50, 8185; b) G. Pandey, G. Kumaraswamy, U. T. Bhalerao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6059.

[11] a) P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, 14, 672; b) Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3338; c) Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16473; d) S. Zhu, A. Das, L. Bui, H. Zhou, D. P. Curran, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1823.

[12] Photoredoxkatalytische Umpolung von Carbonylverbindungen mit Alkoholen: a) A. Griesbeck, M. Reckenthäler, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1143. Während der Revision dieses Manuskriptes wurde über eine photoredoxkatalytische Keton-Amin-Kupplung berichtet: b) C. Wang, J. Qin, X. Shen, R. Riedel, K. Harms, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 685; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 695.

Eingegangen am 3. Dezember 2015,  
veränderte Fassung am 7. Februar 2016  
Online veröffentlicht am 2. Mai 2016