

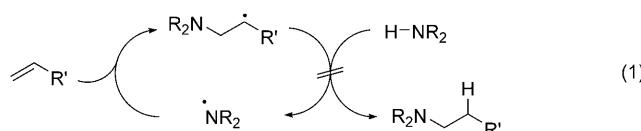
Radikalchemie

DOI: 10.1002/ange.200463032

Stabile Reagentien für die Erzeugung N-zentrierter Radikale – Hydroaminierung von Norbornenen**

Jens Kemper und Armido Studer*

Die übergangsmetallkatalysierte Hydroaminierung von Alkenen ist in den vergangenen Jahren intensiv untersucht worden. Trotz dieser Bemühungen lassen sich die entwickelten Methoden bisher nur auf aktivierte Systeme anwenden.^[1] Die Radikalchemie könnte eine Alternative darstellen. Allerdings sind radikalische Additionen von Aminen oder Aminderivaten an Alkene, die über einen H-Transferprozess ablaufen, bis heute unbekannt. Während die Addition von N-Radikalen an Alkene etabliert ist,^[2,3] handelt es sich beim H-Transfer von N-Atomen auf C-Radikale um einen ineffizienten Prozess [Gl. (1)].

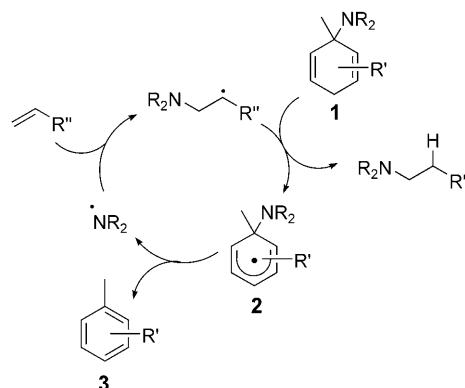


Die umgekehrte Reaktion, H-Transfer von C-Atomen auf N-Radikale, konnte jedoch bereits erfolgreich in der Synthese genutzt werden. Ein Beispiel ist die bekannte Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion.^[4]

N-Radikale werden im Allgemeinen aus N-Halogen-, N-PTOC- ($\text{PTOC} = \text{N-Hydroxypyridin-2(1H)-thion}$) und N-Phenylthio-Derivaten entweder photochemisch oder durch Verwendung eines zusätzlichen Reduktionsmittels erzeugt.^[2] Allerdings sind die meisten dieser Vorstufen instabil und müssen *in situ* hergestellt werden. Hier stellen wir neue stabile N-Radikalvorstufen vor. Darüber hinaus berichten wir über die Anwendung dieser Reagentien in der intermolekularen Hydroaminierung von Norbornenderivaten und von elektronenreichen Alkenen.

Walton und Mitarbeiter konnten zeigen, dass sich substituierte 1,4-Cyclohexadiene als Vorstufen für C-Radikale

eignen.^[5] Wir konnten dieses Konzept auf die Erzeugung von Si-Radikalen ausdehnen.^[6] Auf der Grundlage dieser Resultate vermuteten wir, dass sich 3-N-substituierte 1,4-Cyclohexadiene als neue stabile N-Radikalvorstufen in der übergangsmetallfreien Transfer-Hydroaminierung von Alkenen einsetzen lassen sollten (Schema 1).

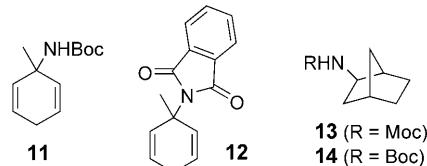
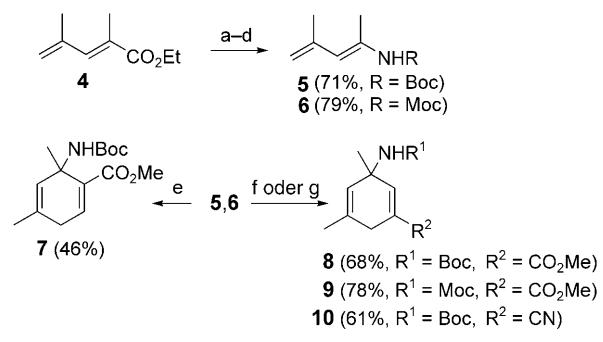


Schema 1. Radikalische Transfer-Hydroaminierung.

Die Addition eines N-Radikals an ein Alken sollte ein C-Radikal liefern, das mit dem Cyclohexadien **1** unter Bildung von **2** zum gewünschten Hydroaminierungsprodukt reduziert werden müsste. Die Kettenfortpflanzung sollte über Aromatisierung von **2** unter Freisetzung eines N-Radikals und **3** erfolgen. Der intrinsisch schwierige H-Transfer von einem N-Atom auf ein C-Radikal wird durch einen bekannten H-Transferprozess ersetzt. Da für den Gesamtprozess kein zusätzliches Reduktionsmittel benötigt wird, kann **1** formal als Hydroaminierungsreagens betrachtet werden.

Die Synthese der Reagentien ist in Schema 2 aufgeführt.

Der Ester **4** war aus kommerziell erhältlichen Reaktanten durch eine Wittig-Reaktion leicht zugänglich. Verseifung und



Schema 2. a) NaOH, MeOH; b) Et₃N, ClC(O)OEt; c) NaN₃, H₂O;
d) tBuOH oder MeOH, Toluol, Rückfluss; e) Methylpropiolat, Dioxan,
110°C; f) 1. 3-Nitromethylacrylat, Benzol; 2. DBU; g) 1. 3-Nitroacrylni-
tril, Benzol; 2. DBU. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; DBU = 1,8-Diazabicy-
clo[5.4.0]undec-7-en; Moc = Methoxycarbonyl.

[*] Dr. J. Kemper, Prof. Dr. A. Studer
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-833-6523
E-mail: studer@uni-muenster.de

[**] Wir danken der Studienstiftung des deutschen Volkes für ein Promotionsstipendium (J.K.). J. Guin und F. Schleth sei für die Durchführung einiger Hydroaminierungsexperimente gedankt. K. Müller danken wir für die Synthese einiger Norbornenderivate.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

eine Schmidt-artige Umlagerung, gefolgt von einer Alkoholyse des intermediären Isocyanats, lieferten die Diene **5** und **6**. Die Cyclohexadiene **8–10** wurden in Diels-Alder-Reaktionen mit den Dienen **5** und **6** hergestellt. Die Synthesen der Cyclohexadiene **11** und **12** sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.

Zur Überprüfung der Stabilität wurden die Dien-Reagentien **7–12** in C₆D₆ in einem druckstabilen Glasgefäß erhitzt (140°C Ölbadtemperatur, 18 h). Die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **8–10** zeigten keine Zersetzung, für **11** hingegen wurden ca. 16% Toluol als Aromatisierungsprodukt nachgewiesen. Die Verbindungen **7** und **12** stellten sich als sehr instabil heraus: Sie aromatisierten in den Stabilitätstestexperimenten vollständig zu 2,4-Dimethylbenzoësäuremethylester bzw. Toluol. Folglich ist ein Substituent an der 1-Position des Cyclohexadiens wichtig, der eine positive Ladung destabilisiert, um die ionische Zersetzung zu unterdrücken.

Anschließend untersuchten wir die radikalische Aminierung von Norbornen unter Verwendung von Reagens **9** (→ **13**). Die Optimierungen erfolgten in Benzol (bei 140°C Ölbadtemperatur) mit Di-*tert*-butylperoxid (DTBP) als Initiator (Tabelle 1). Die systematische Veränderung der Initia-

Tabelle 1: Reaktion von Norbornen mit **9** zu **13** unter verschiedenen Bedingungen.

Nr.	9 [Äquiv.]	Norbornen [Äquiv.]	DTBP [Äquiv.]	c [M]	Ausbeute [%] ^[a]
1	1	1.0	0.3	0.25	30
2	1	1.1	0.4	0.25	36
3	1	1.1	0.6	0.25	30
4	1	1.1	0.8	0.25	30
5	1	1.1	1.0	0.25	28
6	1	2.0	0.4	0.25	44
7	1	3.0	0.4	0.25	45
8	1	4.3	0.4	0.25	39
9	1	5.3	0.4	0.25	39
10	1	7.0	0.4	0.25	37
11	2	1.0	0.4	0.18	41
12	4	1.0	0.4	0.18	42
13	5.7	1.0	0.4	0.18	57
14	1	2.9	0.4	0.5	41
15	1	3.1	0.4	0.76	37
16	1	3.0	0.5	1.0	38
17	1	2.9	0.4	—	38

[a] Bestimmt durch GC-Analyse mit Benzoesäuremethylester als internem Standard.

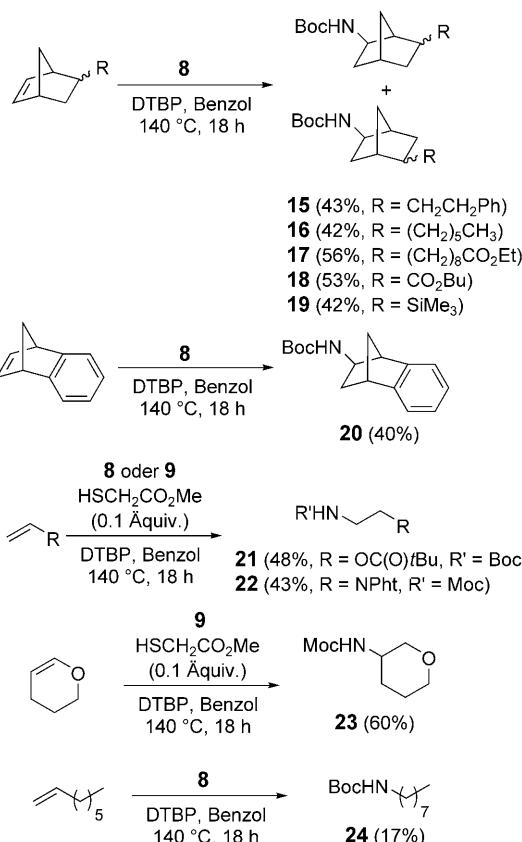
torkonzentration unter Verwendung von 1 Äquiv. **9** und 1.1 Äquiv. Norbornen bei einer Konzentration von 0.25 M zeigte, dass die besten Ergebnisse (36 %) für die metallfreie Transfer-Hydroaminierung mit 0.4 Äquiv. Peroxid erhalten werden (Einträge 1–5). Die Erhöhung der Alkenkonzentration (2 oder 3 Äquiv.) führte zu einer weiteren Verbesserung (44–45 %, Einträge 6,7), noch größere Mengen an Norbornen lieferten jedoch keine besseren Resultate (Einträge 8–10). Die höchste Ausbeute wurde mit einem großen Überschuss an **9** erzielt (5.7 Äquiv.): Dabei wurde das Hydroaminierungsprodukt in 57% Ausbeute erhalten (Eintrag 13). Aminierungen bei höheren Konzentrationen lieferten niedrigere Ausbeuten (Einträge 15,16). Zudem stellten wir fest, dass die

Aminierung auch unter lösungsmittelfreien Bedingungen abläuft (Eintrag 17). Als Ergebnis dieser Optimierungsstudien wurden alle folgenden Experimente mit einem dreifachen Überschuss an Alken bei einer Konzentration von 0.25 M mit 0.4 Äquiv. Initiator ausgeführt.

Der Wechsel vom Moc-Derivat **9** zum Boc-geschützten Reagens **8** führte zu einer weiteren Verbesserung der Ausbeute (→ **14**, 56%). Wie aus den Stabilitätstests zu erwarten war, ist das Cyclohexadien **7** kein effizientes Hydroaminierungsreagens (→ **14**, 18 % Ausbeute). Zudem vermuteten wir, dass der Aromatisierungsschritt des aus **7** resultierenden Cyclohexadienylradikals unter Freisetzung des Carbamoylradikals sehr langsam ist. Entsprechend wurde das Methylfragmentierungsprodukt, 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-4-methylbenzoësäuremethylester, als Hauptprodukt in 44 % Ausbeute isoliert. Die Stellung der elektronenziehenden Gruppe ist offensichtlich wichtig, jedoch kann der Methoxy-carbonylsubstituent ohne große Auswirkungen auf die Ausbeute gegen eine Cyanogruppe ausgetauscht werden: Die Reaktion mit **10** lieferte **14** in 45 % Ausbeute. Substituenten an den vinylischen Positionen unserer Reagentien sind nicht zwingend notwendig: Die Aminierung unter Verwendung des unsubstituierten Diens **11** ergab **14** in 47 % Ausbeute. Wie erwartet, schlug die Hydroaminierung von Norbornen mit dem Phthaloyl-geschützten Cyclohexadien **12** fehl. Problematisch ist hierbei die mangelhafte Stabilität von **12**. Zusätzlich ist die Addition des sterisch gehinderten *N*-Phthaloylradikals vermutlich sehr langsam. Phthalimid wurde in 61 % Ausbeute isoliert.

Bei unserer Methode fallen die Aminierungsprodukte als Boc- oder Moc-geschützte Derivate an. Dies ist wünschenswert, da die meisten chemischen Transformationen mit Aminfunktionalisierten Molekülen eine N-Schützung erfordern.

Abschließend wurden mit den effizientesten Reagentien (**8**, **9**) weitere Hydroaminierungen untersucht (Schema 3). Die Produkte **15–19** wurden in moderaten bis guten Ausbeuten als 1:1-Mischungen der Regiosomere erhalten. Die Hydroaminierung des benzanellierten Norbornens mit **8** lieferte **20** in 40 % Ausbeute. Die Hydroaminierung von Vinylpivalat unter Standardreaktionsbedingungen führte zu **21** und Telomeren mit zwei, drei oder vier Monomereinheiten, die mit ESI-MS nachgewiesen wurden. Offensichtlich kann die Reduktion des α -Oxy-Radikals, das nach Addition des N-Radikals an das Vinylpivalat intermediär erzeugt wird, nicht erfolgreich mit der Telomerisierung konkurrieren. Wir lösten dieses Problem jedoch mithilfe der Polaritätsumkehrungskatalyse (polarity reversal catalysis) durch Zusatz katalytischer Mengen eines Thiols.^[7] So lieferte die Hydroaminierung in Gegenwart von Methylthioglycolat (10 %) das gewünschte Hydroaminierungsprodukt **21** in 48 % Ausbeute.^[8,9] Die Addition des Carbamoylradikals an Vinylpivalat führt zu einem nucleophilen α -Oxy-Radikal, das, begünstigt durch den polaren Effekt, vom Thiol effizient reduziert werden kann. Das dabei freierwerdende elektrophile Thiylradikal abstrahiert schließlich ein H-Atom von **8**, wobei der Thiol-Katalysator regeneriert und die Radikalkettenreaktion fortgesetzt wird (die Polymerisierung wird dabei unterdrückt).^[8] Vinylphthalimid konnte in Gegenwart von 10 % Thiol-Katalysator ebenfalls hydroaminiert werden (→ **22**,



Schema 3. Hydroaminierung verschiedener Alkene. Pht = Phthaloyl.

43%). Die beste Ausbeute wurde bei der Hydroaminierung von Dihydropyran erzielt (\rightarrow 23, 60%).^[10]

Wie erwartet, konnten elektronenarme Alkene wie Acrylnitril und Butylacrylat mit **8** oder **9** nicht hydroaminiert werden. Die aus **8** oder **9** erzeugten elektrophilen Carbamoylradikale addieren nicht an diese Alkene. Uns gelang die schwierige Hydroaminierung von 1-Octen (\rightarrow 24); zwar ist die Ausbeute bisher nicht befriedigend (17%), die Effizienz dieses Prozesses sollte sich aber durch Veränderung der elektronischen Eigenschaften des N-Radikals (Variation der N-Schutzgruppe) steigern lassen.

Wir haben hier eine neue Methode für die Erzeugung von N-Radikalen unter neutralen Bedingungen präsentiert. Im Unterschied zu den etablierten Verfahren mit N-Halogen-Derivaten als N-Radikalvorstufen^[2] ist ein zusätzliches stöchiometrisches Reduktionsmittel, wie das toxische Tributylzinnhydrid, nicht notwendig. Die Radikalvorstufen sind präparativ leicht zugänglich und stabil. Unseres Wissens ist dies die erste Mitteilung über radikalische Hydroaminierungsreaktionen. Übergangsmetallfreie Transfer-Hydroaminierungen sind bis heute unbekannt.^[11]

Eingegangen am 22. Dezember 2004,
veränderte Fassung am 5. Mai 2005
Online veröffentlicht am 6. Juli 2005

Stichwörter: Hydroaminierungen · Radikalchemie · Synthesemethoden

- [1] T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675; M. Beller, C. Breindl, M. Eichberger, C. G. Hartung, J. Seayad, O. R. Thiel, A. Tillack, H. Trauthwein, *Synlett* **2002**, 1579; Übersichten zur Hydroaminierung von Alkinen: S. Doye, *Synlett* **2004**, 1653.
- [2] L. Stella, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 368; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 337; S. Z. Zard, *Synlett* **1996**, 1148; A. G. Fallis, I. M. Brinza, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543; L. Stella in *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 407.
- [3] Jüngste Beispiele zur intermolekularen Addition von N-Radikalen: T. Tsuritani, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3246; O. Kitagawa, S. Miyaji, Y. Yamada, H. Fujiwara, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3184; O. Kitagawa, Y. Yamada, H. Fujiwara, T. Taguchi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3983; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3865.
- [4] P. Mackiewicz, R. Furstoss, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3241.
- [5] G. Binmore, J. C. Walton, L. Cardellini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *27*; P. A. Baguley, G. Binmore, A. Mine, J. C. Walton, *Chem. Commun.* **1996**, *2199*; P. A. Baguley, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *2073*; L. V. Jackson, J. C. Walton, *Chem. Commun.* **2000**, *2327*; L. V. Jackson, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, *1758*; A. F. Bella, L. V. Jackson, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, *1839*; A. F. Bella, A. M. Z. Slawin, J. C. Walton, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5926.
- [6] A. Studer, S. Amrein, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3080; S. Amrein, A. Timmermann, A. Studer, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2357; S. Amrein, A. Studer, *Chem. Commun.* **2002**, *1592*; S. Amrein, A. Studer, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3559; A. Studer, S. Amrein, F. Schleith, T. Schulte, J. C. Walton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5726.
- [7] B. P. Roberts, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 25.
- [8] A. F. Bella, L. V. Jackson, J. C. Walton, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 421.
- [9] In Gegenwart von 30% Thiol-Katalysator war die Ausbeute geringer (28%), und die Addition des Thiylradikals an Vinyl-pivalat wurde als Nebenreaktion beobachtet.
- [10] Das regioisomere Hydroaminierungsprodukt, ein cyclisches N,O-Acetal, entstand mit 5% Ausbeute.
- [11] Jüngste Publikationen über übergangsmetallfreie Transferhydrierungen: J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6829; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660; J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108; S. G. Quillet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.