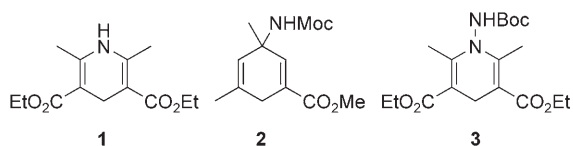


Thiolkatalysierte stereoselektive Transferhydroaminierung von Olefinen mit N-aminieren Dihydropyridinen**

Joyram Guin, Roland Fröhlich und Armido Studer*

Das Hantzsch-Dihydropyridin **1** erfuh in jüngster Zeit zunehmende Beachtung als effizientes Reagens zur Transferhydrierung bei der organokatalytischen Reduktion von Iminen,^[1] α,β -ungesättigten Aldehyden^[2] und Pyridinen.^[3] Diese Reduktionen verlaufen über Hydridübertragung vom Dihydropyridin auf einen aktivierten Akzeptor. Die Verwendung von Hantzsch-Dihydropyridinen als H-Donoren in Radikalkettenreaktionen wurde hingegen bisher nicht beschrieben. Wir konnten vor kurzem zeigen, dass das aminierte Cyclohexadien **2** (Moc = Methyloxycarbonyl) als effizientes Reagens für die übergangsmetallfreie radikalische Transferhydroaminierung von Olefinen agieren kann.^[4] Dabei fungiert die doppelt aktivierte Methylengruppe in **2** als H-Donor. Jedoch birgt die Verwendung von Reagens **2** auch Nachteile in sich: 1) Die Mehrstufensynthese von **2** ist aufwendig, 2) **2** erwies sich als relativ labil gegen Säureeinwirkung, und 3) stereoselektive Varianten der Hydroaminierung erscheinen aufgrund der notwendigen hohen Temperaturen von 140 °C als schwierig.



Übergangsmetallvermittelte Hydroaminierungen von Olefinen wurden bereits intensiv untersucht, diese Methoden sind allerdings nach wie vor durch eine geringe Anwendungsbreite eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund erscheint die Entwicklung neuer Verfahren wünschenswert.^[5] Wir stellen hier den N-aminieren Hantzsch-Ester **3** (Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl) als einfach herstellbares und ungiftiges^[6] Reagens zur radikalischen Transferhydroaminierung vor.

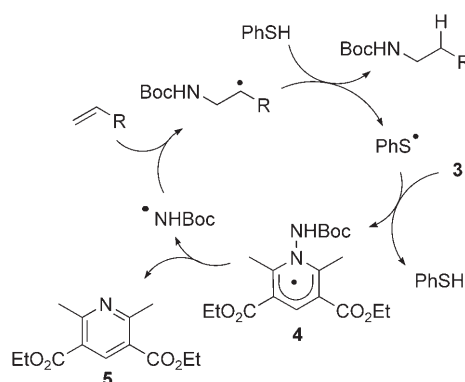
[*] J. Guin, Dr. R. Fröhlich, Prof. Dr. A. Studer
 NRW Graduate School of Chemistry
 Organisch-Chemisches Institut, Westfälische Wilhelms-Universität
 Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
 Fax: (+49) 281-83-36523
 E-Mail: studer@uni-muenster.de

[**] Wir danken der NRW Graduate School of Chemistry (Stipendium für J.G.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, STU 280/3-3) sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung. Des Weiteren danken wir Prof. S. Grimme für die DFT-Rechnungen und der Novartis Pharma AG für finanzielle Unterstützung (Novartis Young Investigator Award für A.S.).

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

Darüber hinaus beschreiben wir die diastereoselektive Hydroaminierung chiraler Encarbamate zu vicinalen Diaminen. Wegen ihrer biologischen Bedeutung hat diese Verbindungsklasse in letzter Zeit zunehmende Aufmerksamkeit erfahren.^[7]

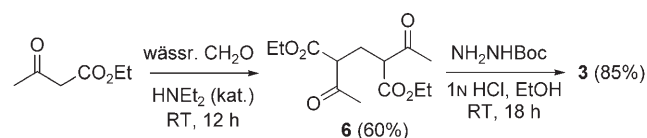
Grundsätzlich ist der H-Transfer von Kohlenstoffatomen auf C-Radikale ein wenig effizienter Prozess. Aus diesem Grunde fassten wir das Konzept der Polaritätsumkehrkatalyse (polarity reversal catalysis, PRC) ins Auge.^[8] Wir nahmen an, dass PhSH ein guter Katalysator für die Kettenreaktion sei, da es C-Radikale leicht unter Bildung der entsprechenden Thiylradikale reduziert. Diese sollten wiederum durch das Reagens **3** unter Regeneration des Katalysators reduziert werden (Schema 1). Das dabei erzeugte Radikal **4** sollte dann



Schema 1. Radikalische Transferhydroaminierung mit **3** unter Polaritätsumkehrkatalyse (PRC).

– mit der Triebkraft der Aromatisierung – das Carbamoylradikal \cdot NHBoc und das Pyridin **5** bilden.^[9] Darüber hinaus sollte die schwache N-N-Bindung in **4** die Eliminierung begünstigen. Die Addition des N-Radikals an den Akzeptor $RCH=CH_2$ würde schließlich das entsprechende β -Amidylalkylradikal liefern, das seinerseits durch PhSH reduziert würde und so die Kettenreaktion fortführt.

Das Reagens **3** war im großen Maßstab in zwei Stufen zugänglich (Schema 2). Die Reaktion von Ethylacetylacetat mit Formalin lieferte den Diester **6**, der in guten Ausbeuten



Schema 2. Synthese des Hydroaminierungsreagens **3**.

amate **20a–h**, **21a,b** und **22** waren durch Kondensation der Evans-Oxazolidinone mit den entsprechenden Aldehyden zugänglich.^[16]

Die Hydroaminierungen in Benzol bei Raumtemperatur lieferten die geschützten vicinalen Diamine **23a–h**, **24a,b** und **25**. Gute Stereoselektivitäten konnten bei der Hydroaminierung von **20a** und **20b** erzielt werden (Tabelle 2, Nr. 1,2).

Tabelle 2: Hydroaminierung chiraler Encarbamate.

Nr.	Olefin	R ¹	R ²	Ausbeute [%] (Produkt)	d.r.
1	20a	<i>i</i> Pr	Et	47 (23a)	13:1 ^[a]
2	20b	<i>i</i> Pr	Bu	48 (23b)	13:1 ^[a]
3	20c	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	33 (23c)	13:1 ^[a]
4	20d	<i>i</i> Pr	<i>t</i> Bu	30 (23d)	20:1 ^[a]
5	20e	<i>i</i> Pr	PMB ^[c]	40 (23e)	13:1 ^[b]
6	20f	<i>i</i> Pr	(CH ₂) ₃ Ph	44 (23f)	13:1 ^[b]
7	20g	<i>i</i> Pr	(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	41 (23g)	13:1 ^[b]
8	20h	<i>i</i> Pr	(CH ₂) ₂ OAc	48 (23h)	13:1 ^[b]
9	<i>ent</i> - 21a	Ph	Et	48 (<i>ent</i> - 24a)	11:1 ^[b]
10	<i>ent</i> - 21b	Ph	<i>i</i> Pr	34 (<i>ent</i> - 24b)	11:1 ^[b]
11	22	<i>t</i> Bu	Et	48 (25)	14:1 ^[a]

[a] Das Diastereomenverhältnis (d.r.) wurde durch Gaschromatographie bestimmt. [b] d.r. wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. [c] PMB = *para*-Methoxybenzyl.

Größere Substituenten R² führten zu niedrigeren Ausbeuten, ohne dass sich die Selektivität änderte (Nr. 3). Eine höhere Stereoselektivität konnte mit dem *tert*-Butyl-substituierten Carbamat **20d** verzeichnet werden (Nr. 4). Funktionelle Gruppen als R² an der Seitenkette hatten keinen Einfluss auf die Selektivität (Nr. 5–8). Erwartungsgemäß beeinflusste die Größe des steuernden Substituenten R¹ die Selektivität. Etwas weniger gute Resultate wurden bei Verwendung der phenylsubstituierten Encarbamate *ent*-**21a,b** beobachtet (vgl. Nr. 1,3 mit 9,10), wohingegen das *tert*-Butyl-Derivat **22** hohe Selektivitäten ergab (Nr. 11).

Die relative Konfiguration eines Produkts konnte durch eine Kristallstrukturanalyse des Hauptisomers von **23c** bestimmt werden (Abbildung 2). Die Stereoselektivität der Addition wird durch das in Abbildung 3 wiedergegebene Modell erklärt: Das Carbamoylradikal greift das Olefin von der Seite an, die nicht durch den Substituenten R¹ abge-

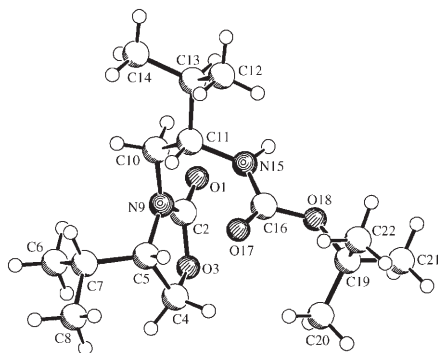
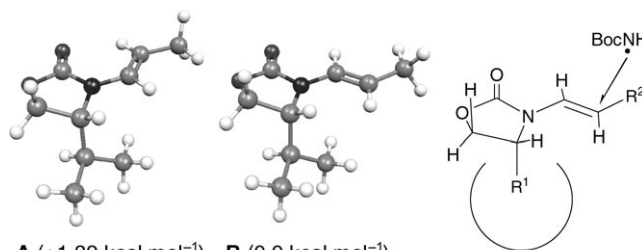


Abbildung 2. Struktur des Hauptisomers des geschützten 1,2-Diamins **23c** im Festkörper.



A (+1.89 kcal mol⁻¹) **B** (0.0 kcal mol⁻¹)

Abbildung 3. Die Konformere **A** und **B** von *ent*-**20i** und ein Modell zur Erklärung der Stereoselektivität. Die Energiedifferenz resultiert hauptsächlich aus Dipolwechselwirkungen der C=O- und der C=C-Doppelbindungen.

schirmt wird. Das Encarbamat reagiert dabei aus seiner stabilsten Konformation heraus. Die Energiedifferenz der Konformere **A** und **B** wurde durch Dichtefunktionalrechnungen (DFT, B97-D/TZVP)^[13] für die Konformere von **20i** (R¹ = *i*Pr, R² = Me) mit +1.89 kcal mol⁻¹ für **A** gegenüber **B** (0 kcal mol⁻¹) berechnet.

Zusammenfassend haben wir das in zwei Stufen aus käuflichen Reagentien zugängliche, N-amierte Dihydropyridin **3** als neue Vorstufe für Carbamoylradikale vorgestellt und in der radikalischen Anti-Markownikow-Hydroaminierung von Olefinen eingesetzt. Unter Verwendung chiraler Encarbamate gelang darüber hinaus die stereoselektive Synthese geschützter vicinaler Diamine.

Eingegangen am 24. August 2007

Online veröffentlicht am 10. Dezember 2007

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Chirale Auxiliare · Organokatalyse · Radikalchemie · Vicinale Diamine

- [1] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367.
- [2] M. J. de Nie-Sarink, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2449; J. W. Yang, M. T. H. Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6829; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660; J. W. Yang, M. T. H. Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108; S. G. Quellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
- [3] M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562.
- [4] J. Kemper, A. Studer, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4914; J. Guin, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4498. Siehe auch: J. C. Walton, A. Studer, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 794.
- [5] Übersichten: 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.
- [6] Übersichten zu zinnfreien Radikalreaktionen: P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072; A. Studer, S. Amrein, *Synthesis* **2002**, 835.
- [7] Übersicht: D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580. Neuere Publikationen: G. L. J. Bar, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7308; T. P. Zabawa, D.

- Kasi, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11250; J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñoz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586; T. P. Zabawa, S. R. Chemler, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2035; H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 762; H. Du, W. Yuan, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7496.
- [8] B. P. Roberts, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 25. Beispiele für Synthesen mit PRC unter Verwendung von Cyclohexadienen: A. Franco Bella, L. V. Jackson, J. C. Walton, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 421, und Lit. [4].
- [9] L. Stella in *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 407.
- [10] A. J. Katritzky, J. W. Suwinski, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1549.
- [11] D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23.
- [12] L.-L. Wei, J. A. Mulder, H. Xiong, C. A. Zifcsak, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459; H. Xiong, R. P. Hsung, C. R. Berry, C. Rameshkumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7174; S. G. Davies, M.-S. Key, H. Rodriguez-Solla, H. J. Sanganee, E. D. Savory, A. D. Smith, *Synlett* **2003**, 1659; W. Adam, S. G. Bosio, N. J. Turro, B. T. Wolff, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1704; F. Gohier, K. Bouhadjera, D. Faye, C. Gaulon, V. Maisonneuve, G. Dujardin, R. Dhal, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 211; Z. Song, T. Lu, R. P. Hsung, Z. F. Al-Rashid, C. Ko, Y. Tang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069. Eine ionische Reaktion mit chiralen Encarbamaten: P. A. Lander, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8126.
- [13] S. Grimme, persönliche Mitteilung. Zur Methode B97-D/TZVP: S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787.
- [14] Chirale Hydrazone wurden in stereoselektiven Radikalreaktionen eingesetzt: G. K. Friestad, J. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8329. Übersicht: G. K. Friestad, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157.
- [15] Chirale Enamine als Akzeptoren: P. Renaud, S. Schubert, *Synlett* **1990**, 624. Achirale Variante: D. P. Curran, E. Eichenberger, M. Collis, M. G. Roepel, G. Thoma, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4279.
- [16] C. A. Zezza, M. B. Smith, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 729.
-