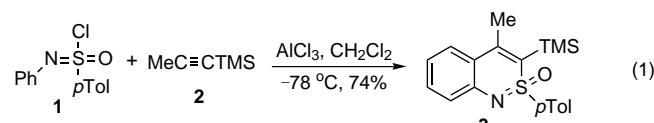


Herstellung von Benzothiazinen durch [3+3]-Anellierung in einer Eintopfreaktion und in einem Arbeitsgang**

Michael Harmata* und Neville Pavri

Vor einiger Zeit führten wir die durch Lewis-Säuren vermittelte Reaktion von *N*-Arylsulfonimidoylchloriden mit Alkinen als Zugang zu 2,1-Benzothiazinen ein.^[1] So lieferte die Reaktion von **1** (*p*Tol = *p*-H₃CC₆H₄) mit 1-Trimethylsilyl-1-propin **2** (TMS = Me₃Si) in Gegenwart von AlCl₃ regioselektiv und in guter Ausbeute das Benzothiazin **3** [Gl. (1)]. Die Reaktion verlief gemäß der Markownikoff-Regel und gab mit

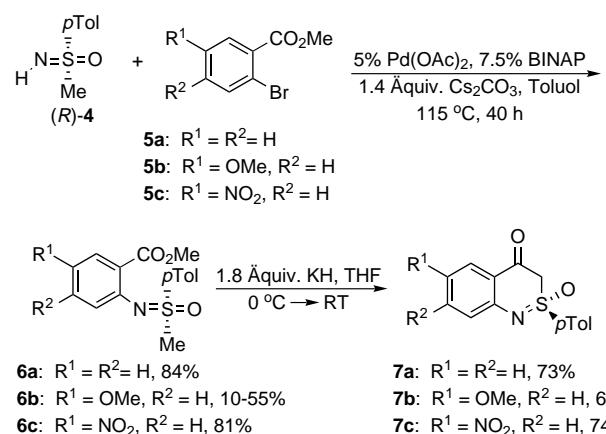


einer Vielzahl von Alkinen die Addukte in im allgemeinen gute Ausbeuten. Wir dehnten diese Reaktion mit gleichem Erfolg auf Alkene aus^[2] und haben anschließend gezeigt, daß sich die durch diese beiden Reaktionsfolgen erhaltenen Heterocyclen zur Herstellung weiterer Verbindungen, darunter 2-Allyl-, 2-Alkyl- und 2-Alkenylanilinen, eignen.^[3]

Zwar sind Benzothiazine wie **3** chiral, doch ließ die stereochemische Labilität von Sulfonimidoylchloriden^[4] vermuten, daß es schwierig sein würde, mit der von uns eingeführten Reaktion enantiomerenreine Benzothiazine herzustellen. Dadurch sind die Möglichkeiten zum Einsatz dieser Verbindungen in der asymmetrischen Synthese, z.B. als chirale Template, eingeschränkt.

Fortschritte bei der Aminierung von Arylhalogeniden ließen jedoch hoffen, daß dieses Problem gelöst werden könnte.^[5] Insbesondere berichteten Bolm und Hildebrand,^[6] daß NH-Sulfoxime mit Arylhalogeniden gekuppelt werden können. Daher sollte es möglich sein, enantiomerenreine Benzothiazine in einer Eintopfreaktion und in einem einzigen Arbeitsgang ausgehend von enantiomerenreinen Sulfoximinen und geeignet substituierten Arylhalogeniden wie *ortho*-Brombenzaldehyden oder Benzoësäureestern zu synthetisieren.

Zunächst untersuchten wir eine kleine Zahl von *ortho*-Brombenzoësäureestern; die Ergebnisse sind in Schema 1 zusammengefaßt. Die Knüpfung einer N-C-Bindung zwischen

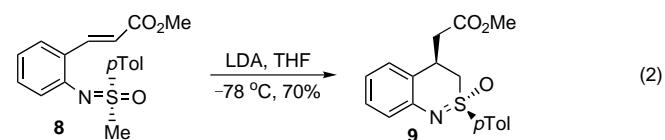


Schema 1. Zweitopfverfahren zur Synthese von Benzothiazinen. BINAP = 1,1'-Binaphthalin-2,2'-diylbis(diphenylphosphoran).

(*R*)-**4**^[7] und dem Bromaren führten wir, wie von Bolm und Hildebrand beschrieben,^[6] mit 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 7.5 Mol-% racemischem BINAP und 1.4 Äquivalenten Caesiumcarbonat durch. Zwar sind noch weitere Untersuchungen notwendig, um die Substituenteneffekte in dieser Reihe beschreiben zu können, doch ist klar, daß ein π-Donor in *para*-Stellung zum Bromsubstituenten wie in **5b** für die Kupplung von Nachteil ist; das Addukt **6b** wird nur in 10% Ausbeute erhalten. Ein ähnliches Ergebnis erhielten Bolm und Hildebrand mit 4-*tert*-Butylbrombenzol.^[6] Die Ausbeute an **6b** konnte jedoch auf 55% verbessert werden, wenn man die doppelte Menge an Katalysator und Ligand verwendete.

Zwar findet die Kupplung unter basischen Bedingungen statt, doch wurde nur die Bildung einer N-C-Bindung beobachtet. Versuche zur Umwandlung von **6a** in **7a** mit Natriummethoxid in Methanol waren erfolglos. Die Reaktion gelang jedoch mit stärkeren Basen wie NaH und KH; wir verwendeten für diese Transformation KH im Überschuß in THF. Mit diesem Verfahren wurden die Benzothiazine **7a-c** in guten Ausbeuten hergestellt (Schema 1).

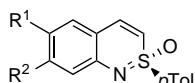
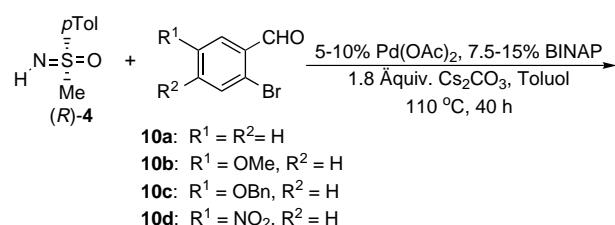
Weiterhin konnten wir nach unserer Kupplungsmethode das Cinnamat-Derivat **8** in 59% Ausbeute herstellen. Dieses wurde mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) zum Benzothiazin **9** in 70% Ausbeute cyclisiert [Gl. (2)]. Man erhielt ein einziges Stereoisomer, dessen Struktur röntgenographisch aufgeklärt wurde.^[8]



Die schwach basischen Bedingungen der Kupplungsreaktion ließen uns vermuten, daß eine elektrophilere Gruppe in *ortho*-Stellung zum Bromatom die Cyclisierung in einer Eintopfreaktion und in einem einzigen Arbeitsgang ermöglichen könnte. Tatsächlich erhielt man ausgehend von einer kleinen Auswahl von *ortho*-Brombenzaldehyden mit (*R*)-**4** unter leicht modifizierten Kupplungsbedingungen die Benzothiazine **11a-d** in guten Ausbeuten (Schema 2). Interessanterweise beeinträchtigte in diesem Fall ein Alkoxy-substituent

[*] Prof. M. Harmata, N. Pavri
Department of Chemistry
University of Missouri-Columbia
Columbia, MO 65211 (USA)
Fax: (+1) 573-882-2754
E-mail: harmatam@missouri.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der Monsanto Company gefördert. M.H. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium sowie Prof. Reinhard Brückner (damals Göttingen, jetzt Freiburg) und Prof. Lutz F. Tietze (Göttingen) für die Gewährung eines Forschungsaufenthalts. Wir danken der National Science Foundation für die Teilfinanzierung des NMR-Geräts (PCM-8115599) an der University of Missouri-Columbia und für einen Zuschuß zur Anschaffung eines 500-MHz-NMR-Spektrometers (CHE-89-08304) und eines Röntgendiffraktometers (CHE-90-11804) sowie Dr. Charles L. Barnes für die Röntgenstrukturanalyse.

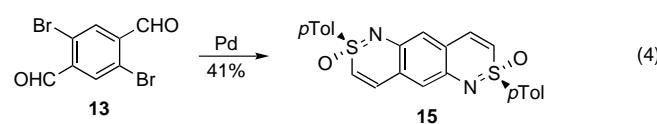
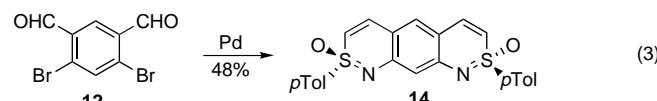


- 11a: R¹ = R² = H, 78%
11b: R¹ = OMe, R² = H, 81%
11c: R¹ = OBn, R² = H, 75%
11d: R¹ = NO₂, R² = H, 73%

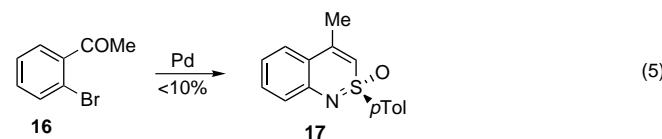
Schema 2. In einem Arbeitsgang durchgeführtes Eintopfverfahren zur Synthese von Benzothiazinen.

in *para*-Stellung zum Bromsubstituenten die Reaktion nicht. Wir sind uns noch nicht genau darüber im klaren, in welcher Reihenfolge die Einzelschritte zur Bildung von **11a–d** ablaufen, doch vermutlich geht der Kondensation die Bildung der N-C-Bindung voraus.^[9]

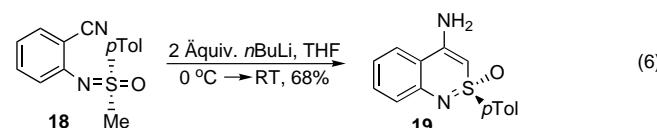
Ausgehend von den Dibromiden **12**^[10] und **13**^[11] wurden die Bisbenzothiazine **14** bzw. **15** in 48 bzw. 41% Ausbeute erhalten [Gl. (3) und (4)]. Die Gründe für die recht geringen



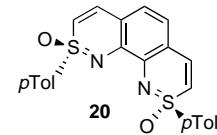
Ausbeuten in diesen Fällen sind noch zu klären. Folgendes sei jedoch angemerkt: Nach der Bildung der ersten N-C-Bindung weist das Aren einen π-Elektronen-Donorsubstituenten auf, der die anschließende Kupplung stören könnte. Leider gab *ortho*-Bromacetophenon **16** unter Reaktionsbedingungen, die bei den Aldehyden erfolgreich waren, das Benzothiazin **17** nur in einer Ausbeute von weniger als 10% [Gl. (5)].



Schließlich bestätigten wir die Aussage von Bolm, daß die Kupplung mit *ortho*-Brombenzonitril sehr gut funktioniert; wir erhielten **18** in 94% Ausbeute. Erste Versuche, dieses Addukt mit NaH oder KH zu cyclisieren, schlugen fehl. Mit zwei Äquivalenten *n*BuLi konnte **18** dagegen zu **19** in 68% Ausbeute umgesetzt werden [Gl. (6)].



Wir haben ein in einem einzigen Arbeitsgang durchführbares Eintopfverfahren sowie ein Zweitopfverfahren zur Synthese verschiedener enantiomerenreiner 1,3-Benzothiazine entwickelt. Versuche, den Anwendungsbereich beider Reaktionstypen zu erweitern und ihre allgemeine Verwendbarkeit aufzuzeigen, sowie die Erforschung der Chemie der Benzothiazine sind im Gange, ebenso Bemühungen zur Synthese von **20**, einer Verbindung, die sich möglicherweise als Ligand für die asymmetrische Katalyse eignet.^[12]



Experimentelles

Synthese von **11a** in einer Eintopfreaktion und in einem einzigen Arbeitsgang: Ein durch Ausheizen getrockneter Schlenk-Kolben wurde unter N₂ mit einem Rührstab und Kübler ausgestattet und mit 10 Mol-% (bezogen auf Brombenzaldehyd) Pd(OAc)₂, 15 Mol-% racemischem BINAP, 1.8 Äquiv. Cs₂CO₃ und 1.2 Äquiv. (R)-4 gefüllt. Nach Zugabe von 1 Äquiv. *ortho*-Brombenzaldehyd (85 mg) und 5 mL frisch destilliertem Toluol erhielt man das Gemisch 38–44 h auf 115°C. Der Kolben wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, Silicagel wurde hinzugefügt, und das Toluol wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (78% Ausbeute). Schmp. 141–143°C; ¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.03 (dt, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.8, 1H), 2.45 (s, 3H); ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 145.1, 144.3, 138.7, 138.3, 131.9, 129.6, 129.5, 128.8, 124.1, 120.0, 116.1, 110.1, 21.5; Elementaranalyse (%): ber. für C₁₅H₁₃NOS: C 70.56, H 5.13; gef.: C 70.38, H 5.26.

Eingegangen am 17. März 1999 [Z13180]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2419–2421

Stichwörter: Aminierungen • Anellierungen • Benzothiazine • Palladium • Sulfoximine

- [1] a) M. Harmata, E. O. Schlemper, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5997–6000; b) M. Harmata, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5229–5232; c) M. Harmata, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 437–440.
- [2] a) M. Harmata, R. J. Claassen II, C. L. Barnes, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5059–5062; b) M. Harmata, R. J. Claassen II, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6497–6500; c) M. Harmata, M. Kahraman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6845–6851.
- [3] a) M. Harmata, B. Herron, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8855–8862; b) M. Harmata, M. Kahraman, *Synthesis* **1994**, 142–144; c) M. Harmata, M. Kahraman, *Synthesis* **1995**, 713–716; d) M. Harmata, D. E. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4769–4772; e) M. Harmata, M. Kahraman, D. E. Jones, N. Pavri, S. E. Weatherwax, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9995–10006.
- [4] C. R. Johnson, E. U. Jonsson, A. Wambsgans, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2061–2065.
- [5] a) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046–2067; b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852–860; c) J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329–340; d) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818.
- [6] C. Bolm, J. P. Hildebrand, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *37*, 5731–5734.
- [7] a) C. R. Johnson, R. A. Kirchhoff, G. H. Corkins, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2458–2459; b) J. Brandt, H.-J. Gais, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 909–912.
- [8] N. Asao, M. Meguro, Y. Yamamoto, *Synlett* **1994**, 185–186.
- [9] Wenn die Kondensation der Bildung der N-C-Bindung vorausgehen würde, wäre die resultierenden Doppelbindung wahrscheinlich *E*-konfiguriert, was eine intramolekulare Ringbildung ausschließen würde. Allerdings könnte die Doppelbindung isomerisieren, weshalb

- diese Abfolge der Einzelschritte nicht sicher ausgeschlossen werden kann.
- [10] A. Jakobs, L. Christiaens, M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1991**, *100*, 1–4.
- [11] M. Harmata, C. L. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1825–1828.
- [12] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-116293 (**7a**), -116515 (9), -116295 (**11b**) und -116296 (**11c**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Asymmetrische Synthese neuer planar- und zentral-chiraler Ferrocenylliganden**

Dieter Enders,* René Peters, René Lochtman und Gerhard Raabe

Die Verwendung planar-chiraler Ferrocenylliganden in der asymmetrischen Katalyse ist in jüngster Zeit in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, wobei im wesentlichen P,P- und P,N-Chelatsysteme verwendet werden.^[1] Da sich planar-chirale Ferrocene mit Chiralitätszentrum in α -Position vom Kumada-Hayashi-Typ **A** bereits in der asymmetrischen Katalyse in Forschung und Industrie besonders bewährt haben,^[1, 2] berichten wir nun über eine effiziente asymmetrische Synthese planar-chiraler Ferrocenylliganden vom Typ **B** mit dem



stereogenen Zentrum in der β -Position der Seitenkette. Das Gebiet dieser planar-chiralen Ferrocene ist weitgehend unerforscht, was darauf zurückzuführen ist, daß diese Verbindungen bisher nicht stereoselektiv zugänglich waren. So beschrieben Kumada et al. 1981 die bislang einzige Synthese des zu Diphenylphosphanylferrocenylethylamin (PPFA) homologen Liganden **B** ($E^1 = NMe_2$, $E^2 = PPh_2$), die eine Racematspalzung und eine Diastereomerentrennung erfordert.^[3]

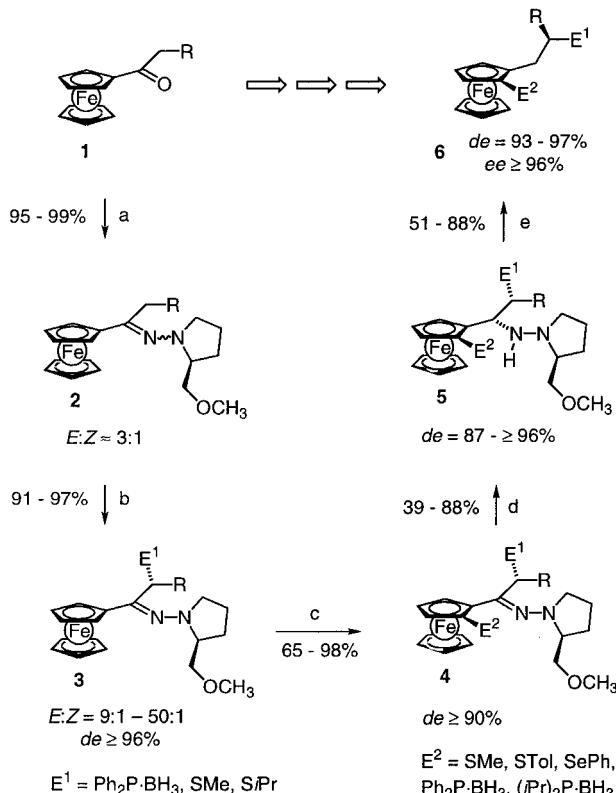
[*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. R. Peters, Dr. R. Lochtman, Priv.-Doz. Dr. G. Raabe
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Professor-Pirlet-Str. 1, D-52074 Aachen
Fax: (+49) 241-8888-127
E-mail: Enders@RWTH-aachen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Preis), vom Fonds der Chemischen Industrie sowie vom Forschungsverbund Katalyse Nordrhein-Westfalen gefördert. Wir danken den Firmen Degussa AG, BASF AG, Hoechst AG, Bayer AG und Wacker Chemie für Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder vom Autor anzufordern.

Unsere SAMP/RAMP-Hydrazon-Methode (SAMP und RAMP = (*S*)- bzw. (*R*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin) erschien uns zur asymmetrischen Synthese planar-chiraler Liganden geeignet, die das Stereozentrum in β -Position zum Ferrocengrundgerüst enthalten, da nicht nur die hochdiastereoselektive Alkylierung in α -Stellung zur Hydrazonfunktion möglich ist,^[4] sondern auch die Einführung zahlreicher Heteroatomfunktionalitäten mit ähnlich hohen asymmetrischen Induktionen gelingt. Im Kontext der Ligandsynthese ist hier vor allem die Verwendung von Phosphor,^[5] Schwefel^[6] und Stickstoff-Elektrophilen^[7] aufzuführen. Da wir zudem kürzlich zeigten, daß sich Benzoylferrocen-SAMP-Hydrazon hochdiastereoselektiv in *ortho*-Position funktionalisieren läßt,^[8] lag eine Verknüpfung der Synthesestrategien nahe. Als Ausgangsverbindungen dienen die durch Friedel-Crafts-Acylierung leicht zugänglichen Ferrocenylketone **1** mit zur Carbonylfunktion α -ständigen aciden Protonen.^[9] Die wegen der elektronenschiebenden Eigenschaften des Ferrocengerüstes nur wenig elektrophilen Ketone werden durch Aktivierung mit $AlMe_3$ quantitativ in die *E/Z*-SAMP-Hydrazonegemische **2** ($E:Z \approx 3:1$) überführt (Schema 1).^[8, 10]

Die regioselektive Metallierung in der Seitenkette gelingt mit Lithiumdiisopropylamid (LDA). Nach Abfangen des gebildeten Azaenolats mit Elektrophilen erhielten wir zunächst Hydrazongemische **3** ($E:Z = 3:1$ bis 1:3), in denen



Schema 1. Diastereo- und enantioselektive Synthese der planar-chiralen Ferrocenylliganden **6** mit einem Chiralitätszentrum in β -Stellung zum Ferrocengrundgerüst. a) SAMP/ $AlMe_3$ (2.0 Äquiv.), Toluol, Rückfluß; b) 1) LDA (1.2 Äquiv.), $LiClO_4$ (3.0 Äquiv.), Et_2O , RT; 2) E^1X (1.3 Äquiv.), $-100^\circ C$; c) 1) $tBuLi$ (x Äquiv.), $LiClO_4$ (y Äquiv.), THF, $-70^\circ C$; 2) E^2X ; d) Catecholboran, Et_2O/CH_2Cl_2 , $-20^\circ C \rightarrow RT$; e) $NaBH_4$, TFA, CH_2Cl_2 , $0^\circ C \rightarrow RT$ oder 1) $HBF_4 \cdot OEt_2$ (2.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $0^\circ C$; 2) $HB\text{Et}_3\text{Li}$ (5 Äquiv.). – RT = Raumtemperatur; Tol = Tolyll = $CH_3C_6H_4$; X = Cl, Br, SR.