

Aminierungen

DOI: 10.1002/ange.200603089

Synthese primärer, sekundärer und tertiärer Arylamine durch oxidative Kupplung funktionalisierter Aryl- und Heteroaryl-Amidocuprate^{**}

Vicente del Amo, Srinivas Reddy Dubbaka,
Arkady Krasovskiy und Paul Knochel*

Aromatische und heterocyclische Amine sind wichtige Zielmoleküle, da sie sich für die Anwendung als bioaktive Verbindungen sowie als Vorstufen für Polymere oder Materialien eignen.^[1] Verbreitete Methoden für die Arylaminsynthese sind elektrophile Aminierungen^[2] und die Palladium-katalysierte Aminierung aromatischer Halogenide und verwandter Elektrophile.^[3] Die zweite Methode hat jedoch einige Einschränkungen, z.B. lange Reaktionszeiten bei sterisch gehinderten Systemen^[4] und die Notwendigkeit, für optimale Ausbeuten den entsprechenden Phosphin- oder Carben-Liganden sorgfältig auszuwählen. Zudem gelingt mit dieser Methode normalerweise keine Synthese von Triarylaminen,^[5] und einige funktionelle Gruppen wie Iod- und Bromsubstituenten sind nicht mit ihr kompatibel.

Vor kurzem haben wir über eine übergangsmetallfreie Kupplungsmethode für Organomagnesium- oder Organozinkverbindungen mit Diphenochinon oder Chloranil (**1**) als Oxidationsmittel berichtet.^[6] Aufbauend auf Arbeiten von Yamamoto,^[7] Ricci,^[8] Lipshutz^[9] und anderen,^[10] die die oxidative Kupplung von Amidocupraten oder Organocyano-cupraten mit Sauerstoff oder 1,3-Dinitrobenzol als Oxidationsmittel beschrieben, haben wir nun die oxidative Aminierung funktionalisierter Amidocuprate untersucht. Wir haben eine Arbeitsvorschrift entwickelt, nach der die Synthese primärer, sekundärer, tertiärer aromatischer und heterocyclischer Amine möglich ist.

In einleitenden Versuchen setzten wir PhMgCl-LiCl^[11a] mit Salzen des Typs CuX·n LiCl um^[12,13] und gaben anschließend Et₂NLi (3 Äquiv.) sowie eines der folgenden Chinone zu: 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyldiphenochinon,^[6] 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) und 2,3,5,6-Tetrachlor-1,4-benzochinon (**1**, Chloranil); 1.2 Äquiv., Zugabe bei –78 °C,

[*] Dr. V. del Amo, Dr. S. R. Dubbaka, Dr. A. Krasovskiy, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig-Maximilians-Universität München
Department Chemie und Biochemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 892-1807-7680
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

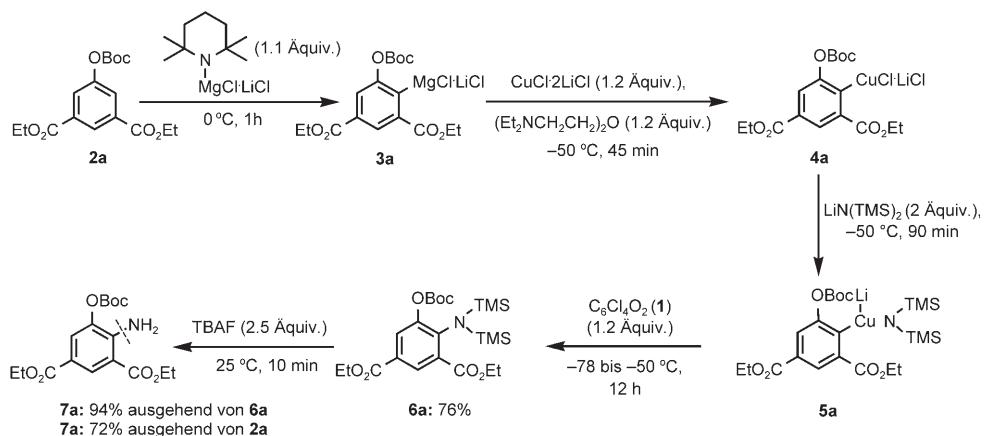
[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und den Merck Research Laboratories (MSD) für finanzielle Unterstützung. V.d.A. und S.R.D. danken der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Stipendium. Wir danken der Chemetall GmbH und der BASF AG für Chemikalienspenden.



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

dann 12 h bei -40°C . Die Kombination von **1** mit CuCl_2LiCl lieferte hierbei die besten Ergebnisse und ermöglichte die Isolierung von PhNEt_2 in 84 % Ausbeute.^[13]

Wir haben dieses Verfahren auf die Synthese verschiedener primärer, sekundärer und tertiärer Amine ausgeweitet. So wird zur Synthese primärer Amine der Diester **2a** mit TMMPMgCl-LiCl ^[14] magnesiert (1.1 Äquiv., 0°C , 1 h), wodurch das Arylmagnesium-Derivat **3a**^[15] erhalten wird ($\text{TMP} = 2,2,6,6$ -Tetramethylpiperidyl). Dieses wird bei -50°C mit CuCl_2LiCl ^[12,13] (1.2 Äquiv.) umgesetzt und anschließend mit Bis-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]ether (1.2 Äquiv.)^[16] und Lithiumhexamethyldisilazid [LiHMDS (2 Äquiv.); -50°C , 90 min] versetzt. So wird das Amidocuprat **5a** erhalten, das mit **1** in 76 % Ausbeute (1.2 Äquiv., -78 bis -50°C , 12 h) zum *N,N*-Bis(trimethylsilyl)amin-Derivat **6a** weiterreagiert. Unter Verwendung von TBAF (2.5 Äquiv., 25°C , 10 min) wird **6a** glatt desilyliert, und man erhält das Arylamin **7a** in 94 % Ausbeute (Schema 1). Diese Methode wurde zur Synthese der primären Amine **7b-f** eingesetzt, die elektronenziehende Substituenten wie eine Nitril-, Ester- oder Nitrofunktion (Nr. 1, 2 und 5, Tabelle 1) oder elektronenschiebende Substituenten wie eine Methoxygruppe oder einen Iodsubstituenten (Nr. 3 und 4, Tabelle 1) tragen. In allen Fällen wurden die Grignard-Reagentien über einen I/Mg- oder Br/Mg-Austausch hergestellt.^[11] Hochfunktionalisierte Arylmagnesiumreagentien wie **3g**, leicht zugänglich durch Deprotonierung mit TMMPMgCl-LiCl ,^[14,15] können in guter Ausbeute aminiert werden [Nr. 6 (78 %), Tabelle 1]. Diese Methode kann auch auf heterocyclische Grignard-Reagentien wie das Pyridinderivat **3h**, Benzothiophen (**3i**) und Benzothiazol (**3j**) angewendet werden (siehe Nr. 7–9, Tabelle 1). Die entsprechenden primären Amine vom Typ **7** werden nach Entschützung der *N,N*-Bis(trimethylsilyl)-Gruppe mit TBAF (2.5 Äquiv., 25°C , 10 min) in 69–80 % Ausbeute erhalten.



Schema 1. Synthese primärer Amine durch oxidative Aminierung mit einem hochfunktionalisierten, magnesierten Aren wie **3a** und LiHMDS unter Verwendung von **1**. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TMS = Trimethylsilyl.

Tabelle 1: Synthese von Aminen durch oxidative Kupplung von Aryl- und Heteroaryl-Amidocupraten.

Nr.	Grignard-Reagens	Lithiumamid	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
1		LiHMDS		86 ^[b]
2		LiHMDS		84 ^[b]
3		LiHMDS		88 ^[b]
4		LiHMDS		60 ^[b]
5		LiHMDS		61 ^[c]
6		LiHMDS		78 ^[d]
7		LiHMDS		72 ^[d]
8		LiHMDS		69 ^[d]
9		LiHMDS		80 ^[d]
10				65 ^[b]
11				70 ^[b]
12				70 ^[b]

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Nr.	Grignard-Reagens	Lithiumamid	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
13	3m	10e	12e	60 ^[d]
14	3o: R = H	14b	16b: R = H	63 ^[b]
15	3d	14b	16c: R = OMe	58 ^[b]
16	3p	14c	16d	57 ^[b]
17	3e	14d	16e	66 ^[b]

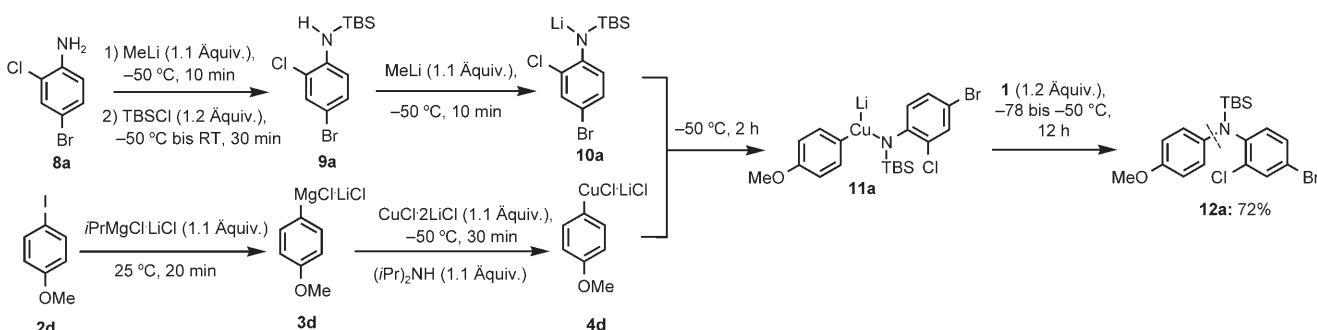
[a] Ausbeute an analytisch rein isoliertem Produkt. [b] Das Arylmagnesiumreagens wurde durch I/Mg-Austausch mit *iPrMgCl*-LiCl hergestellt. [c] Das Arylmagnesiumreagens wurde durch I/Mg-Austausch mit *PhMgCl* hergestellt. [d] Das Arylmagnesiumreagens wurde durch Deprotonierung mit *TMMPMgCl*-LiCl (1.1 Äquiv.) hergestellt.

Sekundäre Amine können ebenfalls hergestellt werden, indem man von Anilin-Derivaten wie **8a** ausgeht (Schema 2). Das In-situ-Schützen durch eine TBS-Gruppe gelingt durch Lithiierung mit MeLi (1.1 Äquiv., -50 °C, 10 min) und anschließende Zugabe von TBSCl (1.2 Äquiv., -50 bis 25 °C, 30 min), wodurch man zum *N*-Silylanilin **9a** gelangt. Weitere Reaktion mit MeLi (1.1 Äquiv., -50 °C, 10 min) führt zum Lithiumamid **10a**, das mit der Arylkupferspezies **4d** binnen 2 h bei -50 °C umgesetzt wird. Dieses Kupferreagens wurde zuvor durch I/Mg-Austausch mit *iPrMgCl*-LiCl (1.1 Äquiv., 25 °C, 20 min) aus 4-Iodanisol (**2d**) und anschließende Zugabe von CuCl₂LiCl (1.1 Äquiv., -50 °C, 30 min) in Ge-

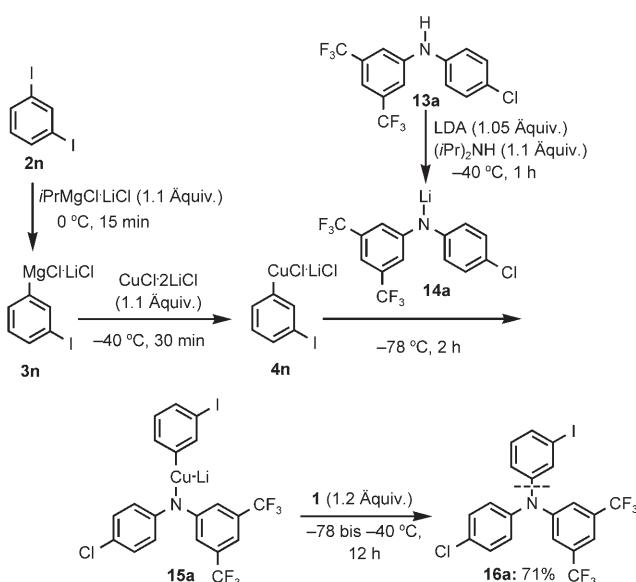
genwart von (*iPr*)₂NH (1.1 Äquiv.) hergestellt. Das so erzeugte Lithiumamidocuprat **11a** wird mit **1** (1.2 Äquiv., -78 bis -50 °C, 12 h) zur Reaktion gebracht, wodurch man das Silylgeschützte Diarylamin **12a** in 72 % Ausbeute erhält (Schema 2).

Eine Reihe funktionalisierter Grignard-Reagentien wie **3b** und **3k-l**, die einen Cyan-, Trifluormethyl- oder Bromsubstituenten tragen, reagiert in einer milden oxidativen Aminierung mit lithiierten *N*-TBS-Anilinen (**10b-d**), die ebenfalls mit verschiedenen funktionellen Gruppen wie einer Chlor- oder Esterfunktion ausgestattet sind. Die entsprechenden TBS-geschützten sekundären Amine **12b-d** werden in 65–70 % Gesamtausbeute erhalten (Nr. 10–12, Tabelle 1). Das TBS-geschützte Amin **12c** (Nr. 11, Tabelle 1) wurde unter Verwendung von TBAF (1.1 Äquiv., 25 °C, 10 min) glatt desilyliert.^[17] Interessanterweise reagiert das heterocyclische Grignard-Reagens **3m** ebensogut mit 4-Methoxyanilin (**10e**), und das entsprechende 2-Aminopyridin **12e** wird in 60 % Ausbeute erhalten (Nr. 13, Tabelle 1).

Zuletzt können auf dem gleichen Weg auch mehrfach funktionalisierte Triarylamine hergestellt werden. So ergibt die Lithiierung des sekundären Amins **13a** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA; 1.05 Äquiv., -40 °C, 1 h) in Gegenwart eines zusätzlichen Äquivalents (*iPr*)₂NH das Lithiumamid **14a**, das anschließend mit dem Kupferreagens **4n** zum Lithiumamidocuprat **15a** umgesetzt wird. **4n** wurde zuvor durch I/Mg-Austausch an 1,3-Diodbenzol (**2n**) mit *iPrMgCl*-LiCl (1.1 Äquiv., 0 °C, 15 min) zum Grignard-Reagens **3n** und anschließende Transmetallierung mit CuCl₂LiCl (1.1 Äquiv., -40 °C, 30 min) hergestellt. **15a** wird nun mit **1** (1.2 Äquiv., -78 bis -40 °C, 12 h) zum Triarylamin **16a** in 71 % Ausbeute umgesetzt (Schema 3).^[13] Diese Synthesesequenz lässt sich auf zahlreiche aromatische Grignard-Reagentien anwenden (**3d**, **3e**, **3o** und **3p**), die verschiedenste Funktionen, z.B. einen Methylether, ein Iodid oder ein Amid,



Schema 2. Synthese TBS-geschützter, sekundärer Amine durch oxidative Aminierung aus einem funktionalisierten Magnesiumreagens (**3d**) und einem Lithiumamid (**10a**). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



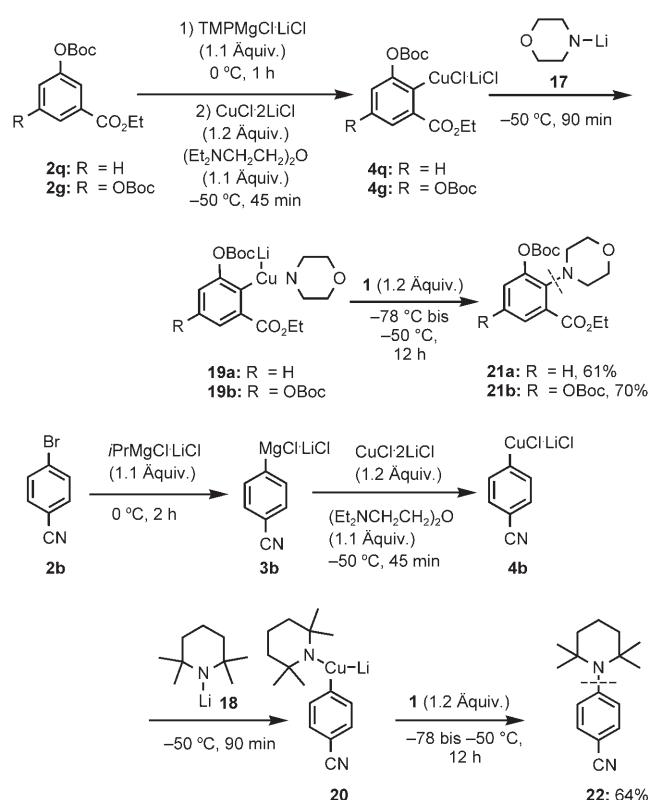
enthalten. Ebenso kann eine Auswahl von Lithiumamiden verwendet werden, die ebenfalls mit Funktionen wie einem Bromid, einem Nitril oder einem Ester (**14b-d**) ausgestattet sind. Die tertiären Amine **16b-e** werden so in 57–66 % Ausbeute erhalten (Nr. 14–17, Tabelle 1).

Diese Aminierungsreaktion eignet sich auch für die Synthese sterisch stark gehinderter Amine, wobei entweder sterisch gehinderte Kupferreagentien wie **4q** und **4g** mit dem Lithiumamid **17** umgesetzt werden oder ein sterisch anspruchsvolles Lithiumamid wie **18** in der oxidativen Kupplung mit den Amidocupraten **19a,b** oder **20** eingesetzt wird. Die erwarteten tertiären Amine (**21a,b** und **22**) werden in 61–70 % Ausbeute isoliert (Schema 4).

Wir haben eine allgemein anwendbare Aminierungs methode auf der Basis leicht zugänglicher Lithiumamidocuprate entwickelt. Diese Methode hat eine relativ große Anwendungsbreite, wird nicht durch sterische Hinderungen eingeschränkt und ist eine nützliche Ergänzung zu den Pd-katalysierten Aminierungen. Weitere Anwendungen werden derzeit von uns untersucht.

Experimentelles

Typische Arbeitsvorschrift (Synthese von **7a**; siehe Schema 1): Ein trockener, mit Argon gefüllter Schlenk-Kolben, ausgestattet mit magnetischem Rührkern und Septum, wurde mit einer Lösung von **2a** (338 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (3 mL) gefüllt. Nach Kühlen auf 0 °C wurde tropfenweise TMMPMgCl·LiCl (0.92 mL, 1.20 M in THF, 1.1 mmol) zugegeben und die Mischung 1 h gerührt, wodurch das Grignard-Reagens **3a** erhalten wurde. Dieses wurde unter Argon bei –50 °C tropfenweise zu einer Lösung von CuCl₂LiCl (1.2 mL, 1.0 M in THF, 1.2 mmol) und Bis[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]ether (192 mg, 1.2 mmol) gegeben, und die Mischung wurde 45 min gerührt. Das so erhaltene Arylcuprat **5a** wurde tropfenweise mit LiHMDS (2.0 mL, 1.0 M in THF, 2.0 mmol) versetzt, und es wurde weitere 90 min bei –50 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde nun auf –78 °C gekühlt und dann langsam binnen 45 min mit **1** (295 mg,



1.2 mmol) in trockenem THF (7 mL) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf –50 °C erwärmt und 12 h gerührt. Die Rohmisung wurde mit Et₂O (10 mL) versetzt, auf Kieselgur gegossen und mit Et₂O (ca. 100 mL) nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit 2 × 10 mL NH₄OH (2.0 M in Wasser) gewaschen und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde in Diethylether (3 mL) gelöst und mit TBAF (2 mL, 1.0 M in THF, 2 mmol) in einer Portion versetzt; die Lösung wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt, in EtOAc (10 mL) gegossen und mit Wasser (3 × 10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeengt. Reinigung durch Blitz-Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 4:1) ergab das aromatische Amin **7a** (254 mg, 72 %) als weißen, kristallinen Feststoff (Schmp. 86.7–88.1 °C).

Eingegangen am 31. Juli 2006

Online veröffentlicht am 31. Oktober 2006

Stichwörter: Amine · Aminierungen · C-N-Kupplungen · Cuprate · Grignard-Reaktionen

- [1] a) A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101; b) J. G. de Vries, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086, zit. Lit.; c) Synthese biologisch aktiver Zielmoleküle: M. Prashad, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 181; d) Polymersynthese: C. Desmarets, B. Champagne, A. Walcarius, C. Bellouard, R. Omar-Amrani, A. Ahajji, Y. Fort, R. Schneider, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1351; e) Materialien: P. Bordat, R. Brown, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *331*, 439; f) elektrische Geräte: S. Miao, C. G. Bangcuyo, M. D. Smith, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 667; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**,

- 45, 661; g) Flüssigkristalle: R. S. Wright, T. K. Vinod, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7129; h) photophysikalische Anwendungen: Z. Liu, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15716.
- [2] I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 915; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 897.
- [3] Übersichtsartikel: a) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046; b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852; c) J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *67*, 805; d) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125; e) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413; f) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805; g) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131; h) H.-U. Blaser, A. Indolese, F. Naud, U. Nettekoven, A. Schnyder, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1583; i) B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599; j) J. F. Hartwig, *Synlett* **2006**, 1283.
- [4] Die Reaktion *ortho*-substituierter aromatischer Halogenide mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) führt wegen der starken sterischen Hinderung der zwei ausladenden Silyl-Gruppen generell nicht zur C-N-Kupplung. Eine Diskussion dieses Problems: a) S. Lee, M. Jørgensen, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2729; b) X. Huang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3417.
- [5] Synthese unfunktionalisierter Triarylamine: a) S. Thayumanavan, S. Barlow, S. R. Marder, *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 3231; b) T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367; c) J. Louie, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11695; d) M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama, *Chem. Commun.* **2000**, 133; e) M. C. Harris, O. Geis, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6019; f) G. N. Tew, M. U. Pralle, S. I. Stupp, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 527; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 517; g) T. Braig, D. C. Muller, M. Gross, K. Meerholz, O. Nuyken, *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21*, 583; h) M. Thelakkhat, J. Hagen, D. Haarer, H. -W. Schmidt, *Synth. Met.* **1999**, *102*, 1125; i) M. C. Harris, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5327, zit. Lit.
- [6] A. Krasovskiy, A. Tishkov, V. del Amo, H. Mayr, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5010.
- [7] H. Yamamoto, K. Maruoka, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2739.
- [8] a) A. Casarini, P. Dembech, D. Lazzari, E. Marini, G. Reginato, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5620; b) A. Alberti, F. Canè, P. Dembech, D. Lazzari, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1677; c) F. Canè, D. Brancaleoni, P. Dembech, A. Ricci, G. Seconi, *Synthesis* **1997**, 545; d) P. Bernardi, P. Dembech, G. Fabbri, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 641.
- [9] a) B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2579; b) B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, F. Kayser, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276, zit. Lit.
- [10] Homokupplung von Organocupraten: a) D. S. Surry, X. Su, D. J. Fox, V. Franckevicius, S. J. F. Macdonald, D. A. Spring, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1904; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1870; b) Y. Miyake, M. Wu, M. J. Rahman, Y. Kuwatani, M. Iyoda, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6110; c) Übersichtsartikel zur Oxidation von Organocupraten: D. S. Surry, D. A. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 218.
- [11] a) Br/Mg-Austausch: A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333; b) A. Krasovskiy, B. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 159; c) I/Mg-Austausch von *o*-Nitroaryliodiden: I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610; d) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565.
- [12] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.
- [13] Siehe Hintergrundinformationen.
- [14] A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958.
- [15] W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, eingereicht.
- [16] Dieses Additiv erhöht die Ausbeute der Aminierung. Weitere Anwendungen: X.-J. Wang, X. Sun, L. Zhang, Y. Xu, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 305.
- [17] Das entsprechende sekundäre Amin konnte nach Entschützen in 96 % Ausbeute erhalten werden.