

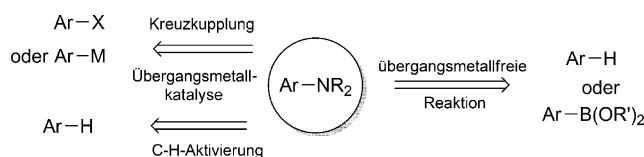
Übergangsmetallfreie Aminierung von Arylboronsäuren und deren Derivaten

Vincent Coeffard, Xavier Moreau, Christine Thomassigny und Christine Greck*

Aminierungen · Arene · Boronsäuren · Dichtefunktionalrechnungen · Synthesemethoden

Aryl- und Heteroarylamine sind in Naturstoffen, medizinischen Wirkstoffen und Werkstoffen weit verbreitet und sind zudem nützliche Synthesebausteine.^[1] Die präparative Bildung von C_{Aryl}-N-Bindungen ist schon lange bekannt; zu den klassischen Verfahren zählen die nucleophile aromatische Substitution, die elektrophile Nitrierung/Reduktion und die durch Kupfer vermittelte Arylierung von Aminen, Amiden oder Carbamaten (Ullmann- und Goldberg-Reaktionen). Die letzten Jahrzehnte haben eindrucksvolle Fortschritte auf dem Gebiet der Übergangsmetallchemie erlebt, und einer der florierenden Bereiche ist der selektive und effiziente Aufbau von C_{Aryl}-N-Bindungen (Schema 1).^[2] In diesem Bereich do-

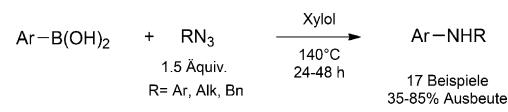
2011 berichtete die Gruppe um Yu über die metallfreie Bildung von C-N-Bindungen zwischen Arylboronsäuren und organischen Aziden,^[7] welche trotz ihrer potenziell explosiven Eigenschaften nützliche Zwischenstufen in der organischen Synthese sind.^[8] Es sind harsche Reaktionsbedingungen (140 °C, Xylol, 24–48 h) erforderlich, um die Bildung von N-substituierten Anilinen in mäßigen bis guten Ausbeuten zu gewährleisten (Schema 2). Die besten Ergebnisse wurden mit Benzylazid erzielt, das N-benzylgeschützte Aniline ergibt. Heteroarylboronsäuren reagieren jedoch nicht unter diesen Bedingungen.



Schema 1. Verfahren zur Bildung von C_{Aryl}-N-Bindungen.

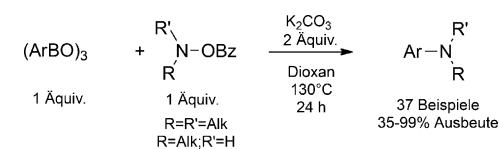
minierte noch die Verwendung von Palladium-, Kupfer- und Nickelkatalysatoren in gängigen Reaktionen wie der Buchwald-Hartwig- oder Ullmann-Kupplung zwischen Arylhalogeniden und Aminen oder der Chan-Lam-Kupplung zwischen Organoborderivaten und stickstoffhaltigen Verbindungen.^[3] Neuere Entwicklungen bei der metallkatalysierten elektrophilen Aminierung metallorganischer Reagentien (z.B. Organomagnesium-, Organozink-, Organoborverbindungen) und der direkten C-H-Aminierung von aromatischen und heteroaromatischen Ringen haben das Arsenal an katalytischen Verfahren zur Bildung von C_{Aryl}-N-Bindungen erweitert.^[4] Trotz der hohen Effizienz dieser Verfahren haben die Probleme, die bei der Verwendung von Übergangsmetallen häufig auftreten (wie Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit, Kosten des katalytischen Systems, Metallabfälle), Forschungsgruppen dazu veranlasst, neue Verfahren ohne Metallkatalysatoren zu entwickeln.

[*] Dr. V. Coeffard, Dr. X. Moreau, Dr. C. Thomassigny, Prof. C. Greck
Institut Lavoisier de Versailles, UMR CNRS 8180
Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines
45, Avenue des Etats-unis, 78035 Versailles Cedex (Frankreich)
E-Mail: greck@chimie.uvsq.fr



Schema 2. Kupplungsreaktion zwischen Arylboronsäuren und organischen Aziden.

2012 beschrieben Wang et al. die elektrophile Aminierung von leicht erhältlichen Arylboroxinen mit O-Benzoylhydroxylaminen in Gegenwart von K₂CO₃ bei 130 °C (Schema 3).^[9]

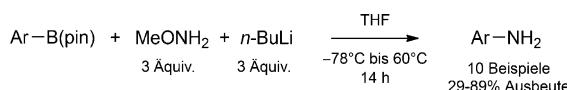


Schema 3. Elektrophile Aminierung von Arylboroxinen. Bz = Benzoyl.

Diese Reaktion eröffnet den Zugang zu einer Vielzahl unterschiedlich funktionalisierter sekundärer und tertiärer aromatischer Amine. Arylboroxine, die funktionelle Gruppen wie Amid-, Ester-, Nitril-, Brom- und Chlorgruppen enthalten, werden gut toleriert, die Aminierung von Heteroarylboroxinen wird allerdings nicht beschrieben.

Erst kürzlich haben die Gruppen um Morken^[10] und Kürti^[11] unabhängig voneinander übergangsmetallfreie Aminierungen für den direkten Zugang zu primären aromatischen Aminen vorgestellt. Bei direkten Synthesen derartiger Verbindungen wird gewöhnlich Ammoniak als einfaches stickstoffhaltiges Reagens eingesetzt, doch sind dabei meist hoher Druck oder hohe Temperatur und Übergangsmetallkatalysatoren erforderlich.^[12]

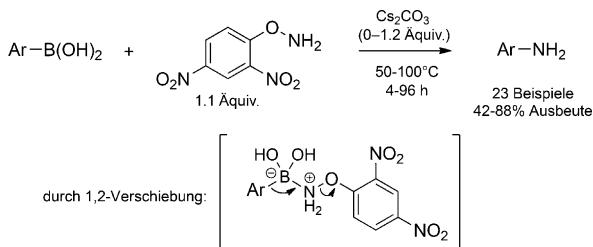
Die Gruppe um Morken hat die direkte Aminierung von Alkyl- und Arylpinakolboronaten, die aufgrund ihrer Stabilität als schwierige Substrate gelten, beschrieben (Schema 4).^[10] Da die Aminierung von Organoborverbindungen im Allgemeinen über einen vierwertigen „Boronat“-Komplex



Schema 4. Direkte Aminierung von Arylpinakolboronaten.

verläuft, ist der Leitgedanke dieser Untersuchung, dass die reduzierte Lewis-Acidität von Pinakolboronaten ein äußerst reaktives Aminierungsreagens erfordert. Die Autoren stellten fest, dass die Verwendung von drei Äquivalenten des nucleophilen lithiierten Methoxyamins^[13] bei der Aminierung von Alkylpinakolboronaten ohne Voraktivierung der Substrate besonders effektiv ist (12 Beispiele). Die Reaktion wurde auf eine begrenzte Auswahl von Arylpinakolboronaten angewendet und erwies sich dabei als empfindlich gegenüber den elektronischen Eigenschaften des aromatischen Rings. Elektronenreiche Substrate lieferten die besten Ergebnisse (71–89 %), während Heteroarylpinakolboronate nicht reagierten. Chirale Boronate wurden stereospezifisch unter Retention der Konfiguration am Kohlenstoffatom aminiert.

Kürti und Mitarbeiter haben die erste metallfreie Synthese von primären Arylaminen ausgehend von Arylboronsäuren aufgezeigt – ein wesentlicher Schritt hin zum Aufbau von C_{Aryl}-N-Bindungen (Schema 5).^[11] Sie setzten *O*-(2,4-Dinitrophenyl)hydroxylamin (DPH) statt anderer Hydroxyl-



Schema 5. Synthese von primären Arylaminen ausgehend von Arylboronsäuren.

amin- oder Hydrazinderivate, die sich als unreaktiv erwiesen hatten, als Aminierungsreagens ein. Zudem ist dieses Reagens im Handel erhältlich oder leicht zu synthetisieren – mit dem Zweistufenverfahren von Legault und Charette^[14] – und bei 0 °C mehrere Monate stabil. Teilweise genügten 1.1 Äquiv. DPH und Cs₂CO₃, um in Toluol eine Reihe unterschiedlicher primärer aromatischer Amine in mäßigen bis guten Ausbeuten zu erhalten; in einigen Fällen waren andere Lösungsmittel erfolgreicher. Insbesondere halogensubstituierte Arylboronsäuren wurden gut toleriert und führten zu halogenierten Anilinen, die oftmals nicht durch Übergangsmetallkatalysierte Aminierung von Boronsäuren und Aryl-

halogeniden erhalten werden können. Interessanterweise ergab eine von Dibenzofuran abgeleitete heterocyclische Boronsäure das aminierte Produkt (66 %), doch bei von Pyrrol, Indol, Thiophen oder Arylketonen abgeleiteten Substraten funktionierte das Verfahren nicht. Die Reaktion gelingt auch im Gramm-Maßstab und wurde zudem auf Boronsäurederivate wie Pinakolboronate und Trifluoroborate angewendet.

Mithilfe von DFT-Rechnungen wurde außerdem versucht, den Mechanismus aufzuklären. Die Autoren wiesen nach, dass nach der Bildung einer koordinativen B-N-Bindung ein konzertierter Mechanismus aus 1,2-Arylwanderung und Spaltung der N-OAr-Bindung abläuft (Schema 5). Die *ortho*-ständige NO₂-Gruppe erwies sich als wichtig, weil sie sowohl das entstehende Abgangsgruppen-Anion stabilisiert als auch an der Wasserstoffbrückenbindung mit einer der N-H-Bindungen beteiligt ist und somit für eine niedrige Freie-Energie-Barriere der 1,2-Arylwanderung sorgt.

Auch wenn die in diesem Highlight beschriebene Übergangsmetallfreie direkte Aminierung von Arylboronsäuren und deren Derivaten einen Durchbruch auf dem Gebiet der Heterofunktionalisierung von Arenen darstellt, sind weitere Untersuchungen zu den Reaktionsbedingungen und zur Bandbreite der Substrate nötig, um die Grenzen dieser Reaktion zu verschieben. Entscheidende Herausforderungen liegen in der Entwicklung von atomökonomischeren Reagentien und in der Anwendung zur direkten Aminierung von Heteroarenen und unterschiedlich funktionalisierten Strukturen.

Eingegangen am 16. Januar 2013,
veränderte Fassung am 7. Februar 2013
Online veröffentlicht am 19. April 2013

- [1] a) *Amines: Synthesis Properties and Applications* (Hrsg.: S. A. Lawrence), Cambridge University Press, Cambridge, **2004**; b) *The Chemistry of Anilines* (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; c) *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences* (Hrsg.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [2] *Science of Synthesis: Cross Coupling and Heck-Type Reactions*, Band 2 (Hrsg.: J. P. Wolfe), Thieme, Stuttgart, **2011**, Abschnitt 2.1.
- [3] a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27–50; b) J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, 455, 314–322; c) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5558–5607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400–5449; d) G. Evans, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054–3131; e) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7088–7105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6954–6971; f) J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, *Synthesis* **2011**, 829–856.
- [4] a) T. J. Barker, E. R. Jarvo, *Synthesis* **2011**, 3954–3964; b) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5068–5083; c) M. Zhang, A. Zhang, *Synthesis* **2012**, 1–14; d) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 10382–10401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10236–10254.
- [5] Ausgewählte Arbeiten: a) H. J. Kim, J. Kim, S. H. Cho, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16382–16385; b) A. A. Kantak, S. Potavathri, R. A. Barham, K. M. Romano, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19960–19965; c) R. Samanta, J. O. Bauer, C. Strohmann, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5518–5521.

- [6] D. G. Hall in *Boronic acids*, Band 1 (Hrsg.: D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [7] L. Ou, J. Shao, G. Zhang, Y. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1430–1431.
- [8] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320–5374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- [9] Q. Xiao, L. Tian, R. Tan, Y. Xia, D. Qiu, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4230–4233.
- [10] S. N. Mlynarski, A. S. Karns, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16449–16451.
- [11] C. Zhu, G. Li, D. H. Ess, J. R. Falck, L. Kürti, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18253–18256.
- [12] a) Y. Aubin, C. Fischmeister, C. M. Thomas, J.-L. Renaud, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4130–4145; b) J. L. Klinkenberg, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 88–98; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 86–95.
- [13] E. Erdik, M. Ay, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1947–1980.
- [14] C. Legault, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7119–7122.

Einstein lässt grüßen

 WILEY-VCH

RAY D'INVERNO

Einführung in die Relativitätstheorie

2., durchgesehene Aufl.

ISBN: 978-3-527-40912-9
2009 585 S. mit ca. 236 Abb. Broschur
€ 39,90

Das Buch umfaßt die Spezielle und Allgemeine Relativitätstheorie. Innerhalb der allgemeinen Theorie werden Schwarze Löcher, Gravitationswellen und Kosmologie besonders ausführlich behandelt. Mathemati-

sche Hilfsmittel wie der Tensor-Formalismus werden vollständig entwickelt. Eine Vielzahl von Übungsaufgaben mit Lösungen bietet dem Leser die Möglichkeit zur Vertiefung und zur Selbstkontrolle.



Besuchen Sie uns unter
www.wiley-vch.de

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim
Tel. +49 (0) 62 01-60 64 00 • Fax +49 (0) 62 01-60 61 84 • E-mail: service@wiley-vch.de
Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: November 2012