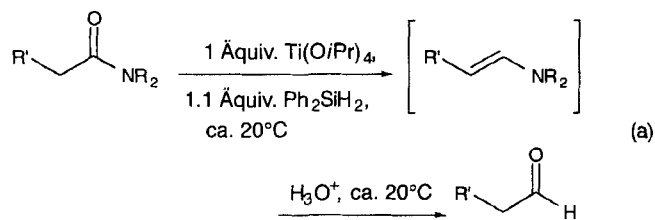


Ein allgemein einsetzbares, mildes Eintopfverfahren zur Umwandlung von Amiden in Aldehyde**

Shelley Bower, Kristina A. Kreutzer und Stephen L. Buchwald*

Die Umwandlung funktioneller Gruppen ineinander ist von fundamentaler Bedeutung für die synthetische organische Chemie, und daher ist die Entwicklung neuer Methoden dauerhaft von Interesse. Die Überführung von Amiden in Aldehyde stellt dabei ein unterentwickeltes Gebiet dar; es sind nur wenige gute, allgemein anwendbare Methoden bekannt^[1]. Dabei werden in der Regel Aluminium- oder Borhydride verwendet^[2]. Viele dieser Reaktionen sind substratspezifisch, und das Ergebnis der Reaktion hängt von der Art der Stickstoffsubstituenten ab^[3]. Die hohe Reaktivität einiger Reagentien führt zu einer geringen Funktionsgruppentoleranz, einer Weiterreduktion zu Aminen oder einer Bildung anderer Nebenprodukte^[2b, 4]. Wir beschreiben hier eine allgemein anwendbare Methode für die Umwandlung von Amiden in Aldehyde, die mit gut verfügbaren und preiswerten Reagentien auskommt und bei der unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur gearbeitet werden kann.

Wir haben bereits über einige katalytische und stöchiometrische, titanvermittelte Hydrosilylierungen von Carbonylverbindungen berichtet, die auch Verfahren zur Reduktion von Estern^[5] und Lactonen^[6] einschlossen. Nun haben wir stöchiometrische Mengen von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und Ph_2SiH_2 mit Amiden umgesetzt [Gl. (a)]. In den meisten Fällen entstand zunächst ein Enamin^[7]. Eine wäßrige Aufarbeitung lieferte dann den Aldehyd.



Typischerweise wird die Reaktion lösungsmittelfrei durchgeführt, doch man kann bei Bedarf auch in THF oder Benzol arbeiten. ¹H-NMR-Untersuchungen der Rohprodukte mit Anisol als internem Standard zeigten, daß das Enamin in Ausbeuten von 80–95% entsteht. Eine Weiterreduktion zum Amin wird nicht beobachtet. Das Enamin kann einfach zum gewünschten Aldehyd hydrolysiert werden, indem man (z.B. mit THF/1 M HCl 2/1 oder – bei säurelabilen Verbindungen – mit feuchtem Kieselgel/THF) wäßrig aufarbeitet. Gewöhnlich erhält man den Aldehyd in ausgezeichnete Ausbeute^[8]. Obwohl die Reaktion keinen signifikanten katalytischen Turnover zeigt^[9], fallen die Kosten für $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ bei den meisten Anwendungen nicht ins Gewicht.

Um die Bandbreite der Reaktion abzuschätzen, wurde die Reduktion einer ganzen Reihe von Substraten untersucht (Tabelle 1). Die Einträge 1–4 zeigen deutlich, daß die Reaktion mit

*] Prof. Dr. S. L. Buchwald, S. Bower, Dr. K. A. Kreutzer
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)
Telefax: Int. + 617/253-3297
E-mail: sbuchwal@mit.edu

**] Diese Arbeit wurde durch die National Institutes of Health und durch Pfizer Inc. gefördert.

- e) A. J. Edwards, M. A. Beswick, J. R. Galsworthy, M. A. Paver, P. R. Raithby, M.-A. Rennie, C. A. Russell, K. L. Verhorevoort, D. S. Wright, *Inorg. Chim. Acta*, im Druck; f) A. J. Edwards, M. A. Paver, P. Pearson, P. R. Raithby, M.-A. Rennie, C. A. Russell, D. S. Wright, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 503, C29.
- [2] a) R. E. Allan, M. A. Beswick, A. J. Edwards, M. A. Paver, P. R. Raithby, M.-A. Rennie, D. S. Wright, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 1991; b) R. E. Allan, M. A. Paver, P. R. Raithby, A. Steiner, D. S. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, im Druck.
- [3] a) D. Barr, A. J. Edwards, M. A. Paver, S. Pullen, P. R. Raithby, M. Rennie, C. A. Russell, D. S. Wright, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1960; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1875; b) D. Barr, A. J. Edwards, A. Paver, P. R. Raithby, M.-A. Rennie, C. A. Russell, D. S. Wright, *ibid.* **1995**, 107, 1088 bzw. **1995**, 34, 1012.
- [4] M. A. Paver, C. A. Russell, D. S. Wright, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1077; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1545.
- [5] Röntgenstrukturanalyse von $2: \text{C}_{150}\text{H}_{174}\text{O}_{24}\text{Sb}_{12}$, $F_w = 2395.87$, rhomboedrisch, Raumgruppe $R\bar{3}$ (Nr. 148), $a = 27.704(8)$, $c = 18.281(6)$ Å, $V = 12151(6)$ Å³, $Z = 3$, $\lambda = 0.71073$ Å, $\rho_{\text{ber.}} = 1.670$ Mg m⁻³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 2.035$ mm⁻¹. Datensammlung auf einem Siemens-Stoe-AED-Diffraktometer an einem ölmantelten [10] Einkristall der Größe $0.3 \times 0.2 \times 0.2$ mm mit der θ/ω -Methode ($7.14 \leq 2\theta \leq 45.4^\circ$). Von insgesamt 5484 gesammelten Reflexen waren 3563 unabhängig. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und in der vollen Matrix nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F^2 zu einem endgültigen $R1 = 0.077$ (für 3563 Daten mit $F > 4\sigma(F)$) und $wR2 = 0.231$ (alle Daten) verfeinert. [$R1 = \sum |F_o - F_c| / \sum |F_o|$, $wR2 = \{[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum wF_o^4\}^{0.5}$, $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (xP)^2 + yP]$, $P = (F_o^2 + 2F_c^2/3)$] [11]. Die maximale und die minimale Restelektronendichte in der letzten Differenz-Fourier-Karte betragen 1.965 bzw. -1.525 e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-49“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. + 1223/336 033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).
- [6] Zum Beispiel a) A. J. Blake, C. M. Grant, S. Parsons, J. M. Rawson, R. E. P. Winnepenny, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2363; b) A. Caneschi, D. Gatteschi, J. Laugier, P. Rey, R. Sessoli, C. Zanchini, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2795; c) A. Müller, W. Plass, E. Krickmeyer, S. Dillinger, H. Bögge, A. Armatage, A. Proust, C. Bengholt, U. Bergmann, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 897; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 849; d) A. Müller, E. Krickmeyer, J. Meyer, H. Bögge, F. Peters, W. Plass, E. Diemann, S. Dillinger, F. Nonnenbruch, M. Rauderath, C. Menke, *ibid.* **1995**, 107, 2293 bzw. **1995**, 34, 2122; e) K. L. Taft, C. D. Delfs, G. C. Papaefthymiou, S. Foner, D. Gatteschi, S. L. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 823; f) P. Klüfers, J. Schuhmacher, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 925; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1863.
- [7] a) M. T. Blanda, J. H. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4626; b) X. Yang, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1507.
- [8] a) Y. Ni, A. J. Laugh, A. L. Rheingold, I. Mannes, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1079; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 998; b) R. T. Oakley, S. J. Rettig, N. L. Paddock, J. Trotter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 107, 6923.
- [9] Zum Beispiel a) M. A. Paver, D. Stalke, D. S. Wright, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 428; b) M. A. Paver, C. A. Russell, D. Stalke, D. S. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1350; c) A. J. Edwards, M. A. Paver, P. R. Raithby, C. A. Russell, D. Stalke, A. Steiner, D. S. Wright, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 2370; d) A. J. Edwards, M. A. Paver, P. R. Raithby, C. A. Russell, D. Stalke, A. Steiner, D. S. Wright, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 1465.
- [10] D. Stalke, T. Kottke, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, 26, 615.
- [11] G. M. Sheldrick, SHELXL 93, Universität Göttingen, **1993**.

Tabelle 1. Titanvermittelte Umwandlung von Amiden in Aldehyde [a].

Eintrag	Amid	Produkt	Aufarbeitung [b]	Ausb. [%] [c]
1			A	74
2			A	90
3			A	78
4			A	83
5 [d]			A	90
6			A	86
7			A	90
8			A	71
9 [e]			B	80
10			B	50
11			B	87
12			A	81
13 [f]			B	65
14 [f]			A	80 [g]

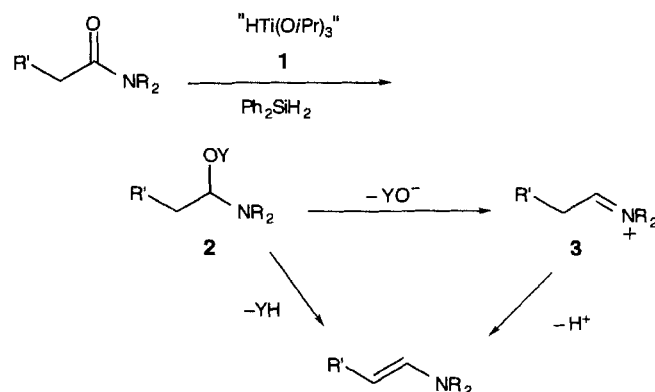
[a] Alle Reaktionen wurden – wenn nicht anders angegeben – ohne Lösungsmittel, bei Raumtemperatur und unter Verwendung von 1.0 Äquiv. $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und 1.1 Äquiv. Ph_2SiH_2 durchgeführt. [b] Aufarbeitung A: 2/1 THF/1 M HCl, Raumtemperatur, 30 min–3 h. Aufarbeitung B: THF/ H_2O , Überschuß Kieselgel, Raumtemperatur, 2–5 h. [c] Die Ausbeuten beziehen sich auf chromatographisch gereinigte Produkte. Alle Verbindungen wurden ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- und IR-spektroskopisch charakterisiert, und ihre Reinheit war > 95% (^1H -NMR und GC). [d] 2.5 Äquiv. Ph_2SiH_2 wurden verwendet. [e] Diese Reaktion wurde in THF durchgeführt. [f] Der Rohaldehyd wurde mit MeMgBr im Überschuß in Et_2O bei 0 °C behandelt. [g] Das Produkt war mit ca. 5% $\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OH})_2$ verunreinigt.

tertiären Amiden durchgeführt werden kann, die aliphatische Substituenten mit unterschiedlichen sterischen Ansprüchen oder aromatische Substituenten tragen. Im zweiten Fall lieferte die Hydrosilylierung ein Gemisch aus dem Enamin und einem Halbaminal, die aber beide zum gewünschten Aldehyd hydrolysiert werden konnten. Ebenso werden sekundäre Amide

mit sterisch anspruchsvollem N-Substituenten effizient umgewandelt (Eintrag 5), wenn auch in diesem Fall – obwohl 1.1 Äquivalente Ph_2SiH_2 für eine vollständige Umwandlung ausreichen – ein zusätzliches Äquivalent Ph_2SiH_2 die Umsetzung erheblich beschleunigt. Die Methode toleriert eine ganze Reihe funktioneller Gruppen, darunter innere und terminale C-C-Doppelbindungen (Einträge 6 und 7) und sogar terminale C-C-Dreifachbindungen (Eintrag 8). Die kompetitive Reduktion einer Nitrilfunktion wurde nicht beobachtet (Eintrag 9). Auch ein Epoxid (Eintrag 10) und zwei Ether (Einträge 11 und 12) konnten unter diesen Bedingungen erfolgreich umgesetzt werden. Die Rohaldehyde, die aus Amiden mit einem Thiophenrest (Eintrag 13) oder einem Bromarenrest (Eintrag 14) erhalten wurden, konnten nicht isoliert werden^[10]. Ihre Behandlung mit MeMgBr im Überschuß lieferte aber die entsprechenden sekundären Alkohole. Dies belegt, daß eine Isolierung der Aldehyde für die Anwendbarkeit dieser Methode nicht erforderlich ist^[11].

Eine Einschränkung der Methode ist, daß die optische Aktivität α -chiraler Amide wegen der Enamin-Intermediate vollständig verloren geht. Außerdem ist ein aliphatisches α -Wasserstoffatom im Amid erforderlich, um die Enaminbildung überhaupt erst zu ermöglichen – *N,N*-Dimethylzimtsäureamid beispielsweise lieferte unter unseren Standardbedingungen lediglich ein komplexes Gemisch nicht identifizierter Produkte. Beim Fehlen eines α -Wasserstoffatoms erhielt man nach der wäßrigen Aufarbeitung ein Gemisch aus dem Aldehyd und dem entsprechenden Alkohol. Primäre Amide lieferten ebenfalls nur Gemische nicht identifizierter Produkte.

Bislang wurden noch keine detaillierten mechanistischen Studien unternommen, und der genaue Prozeß, der zur Enaminbildung führt, ist unklar. Ein Vorschlag läuft auf einen Hydridotitankomplex 1 als aktives Reduktionsmittel hinaus, der durch eine σ -Bindungsmetathese zwischen Ph_2SiH_2 und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ entstehen könnte^[12] (Schema 1). Allerdings ist nichts über die



Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus der Enaminbildung. Y = $\text{Si}(\text{H})\text{Ph}_2$ oder $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_3$.

tatsächliche Struktur der aktiven Spezies bekannt. Die zunächst erfolgende Insertion des Amids in die Ti-H-Bindung von 1 würde das Halbaminal 2 liefern, das sich dann in das Enamin umwandeln könnte, entweder direkt durch Eliminierung oder indirekt über ein Iminiumion (3).

Somit haben wir eine milde und effiziente Eintopfmethode für die Umwandlung von Amiden in Aldehyde entwickelt, die bei Raumtemperatur und unter Verwendung gut erhältlicher, luftstabiler Reagentien abläuft. Die Reaktion ist für verschiedenste sekundäre und tertiäre, aliphatische und aromatische Amide geeignet und toleriert eine große Vielfalt funktioneller Gruppen.

Da sie einfach durchzuführen ist, ist sie ein attraktives neues Werkzeug für Organiker. Gegenwärtig laufen Untersuchungen, die die Anwendungsmöglichkeiten dieser und verwandter Umsetzungen genauer beleuchten sollen.

Experimentelles

Undecenal (Eintrag 7 in Tabelle 1): Unter Argon wurden in einen trockenen Kolben zu *N,N*-Diethylundecenamid (0.155 mL, 0.65 mmol) Ph_2SiH_2 (0.135 mL, 0.72 mmol) und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.196 mL, 0.65 mmol) vorgelegt. Man beobachtete zunächst ein Aufschäumen (Vorsicht!); das Reaktionsgemisch wurde anschließend bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis dünnschichtchromatographisch der vollständige Verbrauch des Edukts festgestellt wurde (nach ca. 5 h). Das Gemisch wurde mit THF (20 mL) verdünnt, mit 1 M HCl (10 mL) behandelt und nach einstündigem Rühren in Ether (80 mL) gegossen. Die organische Phase wurde mit 1 M HCl (3×10 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2×10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (15 % Hexan/Diethylether) lieferte 99 mg Undecenal (90 %) [CAS-Registry-Nummer 1337-83-3]. Säurelabile Verbindungen wurden folgendermaßen aufgearbeitet: Das Reaktionsgemisch wurde mit THF (20 mL), H_2O (10 mL) und Kieselgel (ca. 2 g) versetzt, 3–5 h bei Raumtemperatur gerührt und danach in Ether (80 mL) gegossen. Die organische Phase wurde mit Wasser (3×10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt.

Eingegangen am 31. Januar 1996 [Z 8770]

Stichworte: Aldehyde · Amide · Enamine · Hydrosilylierungen · Titanverbindungen

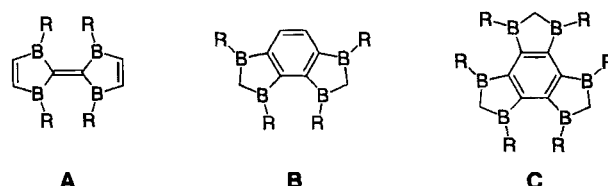
- [1] a) M. Muraki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 875–878; b) H. C. Brown, A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1089–1095.
- [2] Verwendung von Aluminiumhydriden: a) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A guide to Functional Group Preparations*, VCH, New York, **1989**, S. 623–624; b) J. Málek, M. Cerný, *Synthesis* **1972**, 217–234; c) N. M. Yoon, J. H. Ahn, D. K. An, Y. S. Shon, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1941–1944; d) S.-C. Tsay, J. A. Robl, J. R. Hwu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 757–759, zit. Lit.; e) Verwendung von Borhydriden: H. C. Brown, D. B. Bigley, S. K. Arora, N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7161–7167.
- [3] Beispiele: a) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818; b) D. L. Comins, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3566–3572.
- [4] V. M. Micovic, M. L. J. Mihailovic, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1190–1200.
- [5] a) S. C. Berk, K. A. Kreutzer, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5093–5095; b) S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3751–3753; c) K. J. Barr, S. C. Berk, S. L. Buchwald, *ibid.* **1994**, *59*, 4323–4326; d) M. T. Reding, S. L. Buchwald, *ibid.* **1995**, *60*, 7884–7890.
- [6] X. Verdaguer, S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12641–12642.
- [7] Die Reduktion von Lactamen zu Enaminen mit DIBAL als Reduktionsmittel wurde beschrieben: a) R. V. Stevens, R. K. Mehra, R. L. Zimmerman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 877–878; b) A. G. Shultz, R. D. Lucci, J. J. Napier, H. Kinoshita, R. Ravichandra, P. Shannon, Y. K. Lee, *J. Org. Chem. Soc.* **1985**, *50*, 217–231; c) R. D. Gless, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1324–1336.
- [8] Gelegentlich wurde eine tiefe Blaufärbung des Ansatzes beobachtet, aber es konnte keine Korrelation mit der Reaktionsgeschwindigkeit oder -effizienz festgestellt werden.
- [9] Mit $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ (Vorsicht!) laufen diese Reaktionen mit katalytischen Mengen $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (5 Mol-%) ab: K. A. Kreutzer, Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, **1992**. Wegen der Toxizität von $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ und seiner Neigung, unter bestimmten Bedingungen pyrophore Derivate zu bilden (für Details siehe Lit. [5]), wurde diese Methode nicht weiter entwickelt.
- [10] Sowohl 2-Thiophenbutanal als auch *para*-Bromphenylethanal ließen sich weder chromatographisch noch durch Kugelrohrdestillation rein gewinnen. Gewöhnlich wurden Verunreinigungen durch Siliciumnebenprodukte gefunden.
- [11] Außerdem konnten auch α -verzweigte Amide reduziert werden: *N,N*-Dimethyl-2,2-diphenylacetamid wurde unter unseren Bedingungen glatt zum Enamin reduziert, wenn auch in diesem Fall die Reinigung des erhaltenen Aldehyds problematisch war.
- [12] a) H.-G. Woo, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3757–3758, 8043–8044; b) T. D. Tilley, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 22.

Hexaborylbenzol- und Tetraborylethen-Derivate**

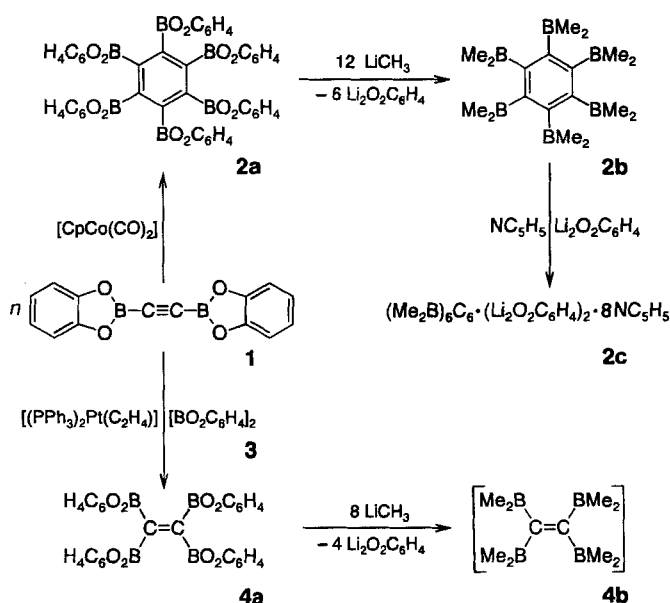
Andreas Maderna, Hans Pritzkow und Walter Siebert*

Frau Professor Marianne Baudler zum 75. Geburtstag gewidmet

Funktionalisierte Tetraborylethene sowie Tetra- und Hexaborylbenzol-Derivate sind potentielle Edukte für Heterocyclen, von denen Tetraborafulvalene **A** sowie Benzobis- und tris(1,3-diborol)-Derivate **B** bzw. **C** zum Aufbau von Doppel- und Triplet-Stapelkomplexen mit 1,3-Diborolyl-Brückenliganden geeignet sein sollten.



Zudem bieten Tetra- und Hexaborylbenzole die Möglichkeit zur Synthese von Band- und Blattpolymeren. So könnte aus $\text{C}_6(\text{BR}_2)_6$ durch Polykondensation unter Eliminierung von BR_3 eine Graphit-analoge Sechsringschicht $(\text{C}_3\text{B})_n$ entstehen, in der jedes Boratom von drei C-Atomen umgeben ist. Wir berichten hier über die erstmalige Darstellung perborilyrierter C-C-Mehrfachbindungssysteme durch übergangsmetallkatalysierte Reaktionen mit $\text{Bi}(1,3,2\text{-benzodioxaborolyl})\text{-acetylen}^{[1]}$ **1**. Cyclotrimerisierung von **1** ergibt **2a** als erstes Beispiel für ein Hexaborylbenzol-Derivat, und Diborierung von **1** mit 2,2'- $\text{Bi}(1,3,2\text{-benzodioxaborolyl})$ **3** führt zur Tetraborylethen-Verbindung **4a**. Mit Methyllithium und Trimethylaluminium werden die Bor-Sauerstoff-Bindungen in **2a** und **4a** gespalten (Schema 1).



Schema 1.

[*] Prof. Dr. W. Siebert, Dipl.-Chem. A. Maderna, Dr. H. Pritzkow
Anorganisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg
Telefax: Int. +/6221-545609

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 247) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.