

Aminierungen**Eine generelle Aminierungsmethode durch
Addition von polyfunktionalisierten
Arylmagnesiumreagentien an Arylazotosylate*****Ioannis Sapountzis und Paul Knochel***Professor Gernot Boche gewidmet*

Polyfunktionalisierte Diarylamine wie **1** sind ein wichtiges Synthesenziele, da diese Strukturen in einer Vielzahl von Wirkstoffen und Feinchemikalien auftreten. Die Verbindungen sind auf zwei Wegen zugänglich:^[1] Synthesepfad a geht von einem nucleophilen Amino-Synthon **2** aus, das mit einem elektrophilen aromatischen Reagens (Ar^+X^- , **3**) umgesetzt wird (Schema 1). Diese Retrosynthese hat sich als sehr erfolgreich für Palladium-^[2] und Kupfer-katalysierte^[3] Reaktionen von aromatischen Halogenverbindungen **4** mit unterschiedlichen Aminen **5** erwiesen.

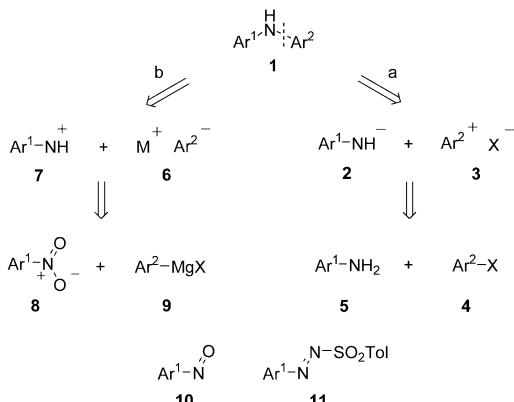
Eine Alternative dazu bietet die Addition einer Organometallverbindung **6** an ein elektrophiles Arylamin-Synthon **7** (Synthesepfad b).^[4] Wir haben vor kurzem berichtet, dass Nitroarene **8** hervorragende Syntheseäquivalente für elektrophile Arylamino-Synthone sind. Sie reagieren mit Arylmagnesiumhalogeniden **9** und liefern die Diarylamine **1** nach reduktiver Aufarbeitung in ausgezeichneten Gesamtausbeuten.^[5] Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, dass zwei Äquivalente der Grignard-Verbindung **9** benötigt werden, da ein Äquivalent Ar^2MgX für die Reduktion des Nitroarens zu intermediär gebildeten Nitrosospezies ($\text{Ar}^1\text{-NO}$, **10**)^[5d] verbraucht wird. Wir haben auch die Nitrosoarene **10** als

[*] Dipl.-Chem. I. Sapountzis, Prof. Dr. P. Knochel
Department Chemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 089-21-80-776-80
E-mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken Aventis Pharma (Frankfurt a. M.) für ein Stipendium (I. S.) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung. Wir danken auch Frau K. Becker für die Herstellung zahlreicher Startmaterialien sowie der Chemetall GmbH (Frankfurt a. M.), Wacker Chemie GmbH (München) und BASF AG (Ludwigshafen) für die großzügigen Chemikalienspenden.



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

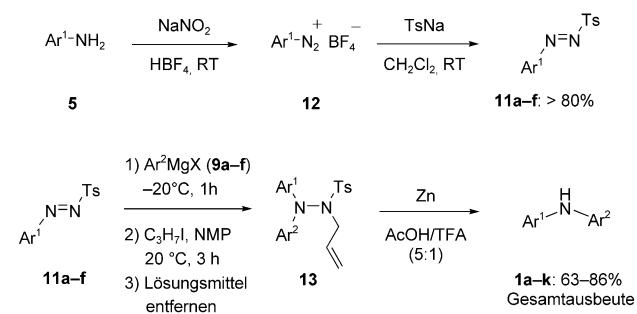


Schema 1. Retrosynthetische Analyse von Diarylaminen.

Reaktanten für die elektrophile Aminierung eingesetzt,^[6] da so ein Überschuss des entsprechenden Arylmagnesiumhalogenids vermieden werden sollte. Diese Reaktion ist gut durchführbar, ihre Anwendungsbreite wird jedoch dadurch limitiert, dass die Nitrosoverbindungen **10** nicht stabil sind und ihre Synthese durch Dimerisierungsreaktionen kompliziert wird.^[6]

Wir berichten hier über Arylazotosylate^[7] **11** als hervorragende Syntheseäquivalente für die elektrophilen Aryl-amino-Synthone **7** (Schemata 1 und 2). Die Verbindungen **11** sind einfach aus aromatischen Aminen **5** zugänglich: Die zweistufige Synthese besteht aus einer Diazotierung (NaNO_2 , 50% HBF_4 in Wasser, 25 °C, 1 h)^[8] und anschließenden Umsetzung des Diazonium-tetrafluoroborats **12** mit Natrium-*p*-toluolsulfonat (NaTs) in Dichlormethan (25 °C, über Nacht). So erhält man zahlreiche funktionalisierte Arylazotosylate **11** in über 80% Ausbeute.^[7]

Diese sehr elektrophilen Diazoderivate reagieren unter milden Bedingungen (−20 °C, 1 h) mit einer Vielzahl polyfunktionalisierter Arylmagnesiumhalogenide, die ihrerseits über Iod-Magnesium-Austauschreaktionen zugänglich sind.^[9] Das intermediär gebildete Additionsprodukt wird *in situ* nach Zugabe von *N*-Methylpyrrolidinon (NMP) mit Allyliod zum Hydrazinderivat **13** allyliert, das nach Entfernen des Lösungsmittels mit Zink in einer Mischung aus Eisessig und Trifluoressigsäure (TFA) reduziert wird (5:1; 75 °C, 1–8 h). Dieses Eintopfverfahren liefert die polyfunktionalisierten Diarylamine **1a–k** in 63–86% Ausbeute (Schema 2 und Tabelle 1).



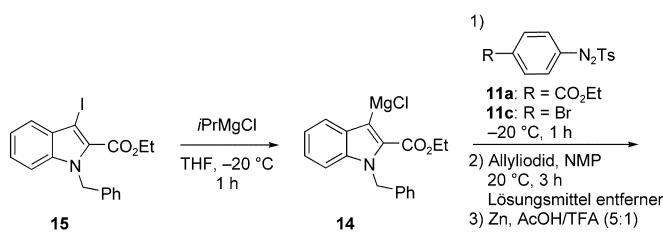
Schema 2. Synthese von Arylazotosylaten und Diarylaminen.

Tabelle 1: Polyfunktionalisierte Diarylamine **1a–k**, die durch die Addition der Grignard-Reagenzien **9a–f** an funktionalisierte Arylazotosylate **11a–f**, anschließende Allylierung und Reduktion erhalten wurden.

Eintrag	Diazo-Reagens	Ar^2MgBr	Produkt ^[a]	Ausbeute [%] ^[b]
1	MgBr 9b	MgBr 9a	1a	63
2	MgBr 9b	MgBr 9b	1b	76
3	MgBr 9b	MgBr 9c	1c	65
4	MgBr 9b	MgBr 9b	1d	70
5	MgBr 9d	MgBr 9c	1e	80
6	MgBr 9c	MgBr 9c	1f	83
7	MgBr 9e	MgBr 9c	1g	69
8	MgBr 9f	MgBr 9c	1h	86
9	MgBr 9b	MgBr 9b	1i	81
10	MgBr 9e	MgBr 9c	1j	83
11	MgBr 9c	MgBr 9c	1a	71
12	MgBr 9c	MgBr 9c	1k	64

[a] Die gestrichelten Linien deuten die neu gebildeten Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen an. [b] Gesamtausbeute an analytisch reinem Produkt der Eintopfsynthese.

Unterschiedlich funktionalisierte Arylazotosylate **11a–f** gehen Additionsreaktionen mit Arylmagnesiumreagentien ein. Elektronenziehende Gruppen wie eine Esterfunktion (Einträge 1 und 2), ein Halogensubstituent (Einträge 3–8 und 11) oder eine Nitrilfunktion (Eintrag 12) und elektronenschiebende Substituenten, z.B. eine Methoxygruppe (Einträge 9 und 10), sind kompatibel mit den Bedingungen der Reaktionen mit einer Reihe von funktionalisierten Grignard-Reagentien. Bemerkenswert ist, dass sowohl das Arylazotosylat **11** als auch die Grignard-Verbindung einen Brom- (Einträge 3–8) oder Iodsubstituenten (Einträge 1 und 11) tragen können. Auch sehr elektrophile Triflatfunktionen (Einträge 2, 4 und 9) werden unter den milden Reaktionsbedingungen toleriert. Da sich unsere neue Aminierungsmethode in diesem Punkt von Pd-, Cu- oder Ni-katalysierten Aminierungen aromatischer Halogenide unterscheidet,^[2,3] ist sie komplementär zur Buchwald-Hartwig-Aminierung. Sterische Hinderung stellt ebenfalls kein Problem dar, denn auch *ortho*-substituierte Arylazotosylate oder Grignard-Reagentien liefern gute Ausbeuten (Einträge 3, 7 und 10). Unsere Methode wurde auch erfolgreich auf heterocyclische Systeme angewandt. So kann das funktionalisierte 3-Indolylmagnesiumreagens **14**, das aus dem Iodheterocyclus **15** durch Iod-Magnesium-Austausch hergestellt wird, mit den Arylazotosylaten **11a** und **11c** unter den üblichen Reaktionsbedingungen mit Ausbeuten von 71 bzw. 58 % zu den neuen (3-Arylamino)indolderivaten **16a** und **16b** umgesetzt werden (Schema 3).

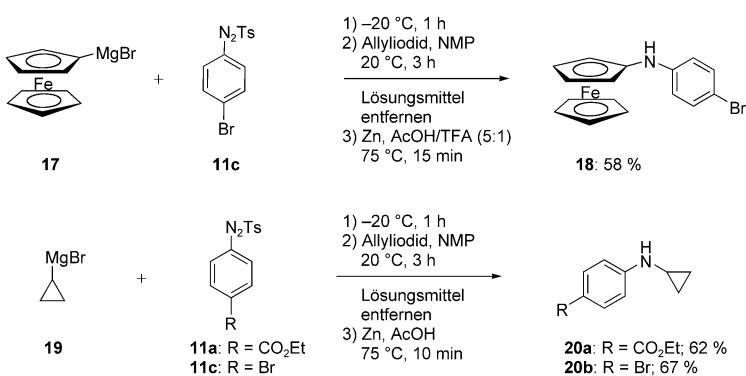


Schema 3. Synthese von (3-Arylamino)indolderivaten.

Die große Anwendungsbreite der neuen Aminierungsmethode zeigt sich darin, dass sie auf andere Klassen von Organomagnesiumverbindungen angewandt werden kann. Sogar die Synthese eines schwer zugänglichen Ferrocenylarylamins gelingt auf diese Weise:^[10] Ferrocenylmagnesiumbromid (**17**), hergestellt aus (Tri-*n*-butylstannyl)ferrocen,^[11] wird mit dem Arylazotosylat **11c** umgesetzt. Nach der üblichen reduktiven Reaktionssequenz erhält man das aminierte Ferrocenderivat **18** in 58 % Gesamtausbeute (Schema 4).

Aliphatische Magnesiumverbindungen gehen die Aminierungsreaktion ebenfalls ein. So liefert Cyclopropylmagnesiumbromid (**19**) mit den Arylazotosylaten **11a** und **11c** erwartungsgemäß die *N*-Arylcyclopropylamine **20a** bzw. **20b**^[12] in Gesamtausbeuten von 62 bzw. 67 % (Schema 4).

Die Arylazotosylate **11**, die leicht aus den Arylaminen hergestellt werden können, sind ausgezeichnete Aminierungsreagentien. Ihre Umsetzungen mit einer Vielzahl von



Schema 4. Synthese des Ferrocenylarylamins **18** und der *N*-Arylcyclopropylamine **20a** und **20b**.

aromatischen, heterocyclischen und aliphatischen Magnesiumverbindungen führen zu zahlreichen neuen polyfunktionalisierten Aminen, die zum Teil durch Standardmethoden nur schwer zugänglich sind. Die Ausweitung dieser Methode auf weitere Organometallreagentien wird zurzeit in unseren Laboratorien untersucht.

Experimentelles

Allgemeine Synthesevorschrift für Arylazotosylate. **11c:** 4-Bromanilin (1.72 g, 10 mmol) wurde in 15 mL HBF₄-Lösung (50% in Wasser) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von NaNO₂ (760 mg, 11 mmol) in Wasser (5 mL) versetzt. Nach 30 min Röhren wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Der weiße Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und nacheinander mit wässriger HBF₄-Lösung (10 mL), Ethanol (10 mL) und Diethylether (20 mL) gewaschen. Das weiße, kristalline Pulver wurde in Dichlormethan suspendiert, mit NaTs (2.14 g, 12 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Salze wurden durch Filtration entfernt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Umkristallisieren aus Ethanol lieferte **11c** (2.71 g, 80%) als orangefarbene Feststoff.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Aminierung. **1f:** In einem trockenen, mit Argon gefüllten 25-mL-Rundkolben mit Septum und Rührkern wurde 4-Iodbenzoësäureethylester (306 mg, 1.1 mmol) in trockenem THF (5 mL) gelöst und auf -20 °C gekühlt. Anschließend wurde *i*PrMgCl (1.15 mL, 1.1 mmol, 0.95 M in THF) tropfenweise zugegeben. Die Iod-Magnesium-Austauschreaktion wurde durch GC-Analyse kontrolliert (im Beispiel betrug die Reaktionszeit für den vollständigen Austausch 30 min). **11c** (339 mg, 1 mmol) wurde in THF (3 mL) gelöst und zum Grignard-Reagens getropft. Nach einer Stunde Röhren bei -20 °C wurde die Reaktionsmischung mit Allyliodid (510 mg, 3 mmol) und NMP (2 mL) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurden. Der Rückstand wurde in Eisessig (10 mL) aufgenommen und mit Zinkpulver (650 mg, 10 mmol) und TFA (2 mL) versetzt. Diese Reaktionsmischung wurde auf 75 °C erhitzt bis bei der DC-Kontrolle kein Startmaterial mehr beobachtet wurde (typischerweise 2 h). Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, auf Eis (30 g) gegossen und mit 20 mL

2 M NaOH versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert, die gesammelten organischen Phasen wurden nacheinander mit gesättigter NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde mit Pentan/Diethylether (9:1) an Kieselgel chromatographiert. Man isoliert das Diarylamin **1f** (265 mg, 83 %) als farblosen Feststoff.

Eingegangen am 3. November 2003 [Z53241]

Stichwörter: Aminierungen · Grignard-Reaktionen · Halogen-Magnesium-Austausch · Heterocyclensynthese · Synthesemethoden

- [1] a) A. Ricci, *Modern Amination Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) P. Dembech, G. Seconi, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1281; c) E. Erdik, M. Ay, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1947; d) G. Boche, *Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry* (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schumann), Thieme, Stuttgart, **1995**.
- [2] a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805; b) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2155; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046; c) L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618; d) U. K. Singh, E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14104; d) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675; e) Nickel-katalysierte Aminierung: B. H. Lipshutz, H. Ueda, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4492.
- [3] a) J. C. Antilla, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2077; b) J. P. Collman, M. Zhong, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1233; c) P. Y. S. Lam, G. Vincent, D. Bonne, C. G. Clark, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4927; d) P. Y. S. Lam, S. Deudon, K. M. Averill, R. Li, M. Y. He, P. DeShong, C. G. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7600; e) J. Zanon, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2890; f) F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793; g) D. Zim, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2413.
- [4] a) G. Boche, H. U. Wagner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1591; b) G. Boche, C. Boie, F. Bosold, K. Harms, M. Marsch, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 90; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 115; c) A. Casarini, P. Dembech, D. Lazzari, E. Marini, G. Reginato, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5620; d) J. P. Genêt, S. Mallart, C. Greck, E. Piveteau, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2359; e) C. Greck, J. P. Genêt, *Synlett* **1997**, 741; f) P. Beak, A. Basha, B. Kokko, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1511; g) B. M. Trost, W. H. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2483; h) H. Tsutsui, T. Ichikawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1869.
- [5] a) I. Sapountzis, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9390; b) H. Wieland, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2315; c) H. Gilman, R. McCracken, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 1052; d) G. Köbrich, P. Buck, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1412.
- [6] a) F. Kopp, I. Sapountzis, P. Knochel, *Synlett* **2003**, 885; b) N. Momoyama, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2986; c) N. Momoyama, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3579.
- [7] a) M. J. Evers, L. E. Christiaens, M. R. Guillaume, M. J. Renson, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1779; b) M. J. Evers, L. E. Christiaens, M. J. Renson, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5196; c) N. Kimigata, A. Satoh, T. Kondoh, M. Mameyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3575; d) C. Dell'Erba, M. Novi, G. Petrillo, C. Tafani, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3905; e) C. Dell'Erba, M. Novi, G. Petrillo, C. Tafani, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2125.
- [8] S. H. Karzeniowski, G. W. Gokel, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3519.
- [9] a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302; b) A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233; c) F. F. Kneisel, P. Knochel, *Synlett* **2002**, 1799; d) N. Gommermann, C. Koradin, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 2143; e) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565.
- [10] a) G. R. Knox, P. L. Pauson, D. Willison, E. Solcaniova, S. Toma, *Organometallics* **1990**, *9*, 301; b) F. S. Arimoto, A. C. Haven, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6295; c) D. W. Hall, J. H. Richards, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1549; d) E. M. Acton, R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1487.
- [11] D. Giullaneux, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2502.
- [12] a) A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, A. I. Savchenko in *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* (Hrsg.: I. Marek), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; b) W. Cui, R. N. Loepky, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2953.