

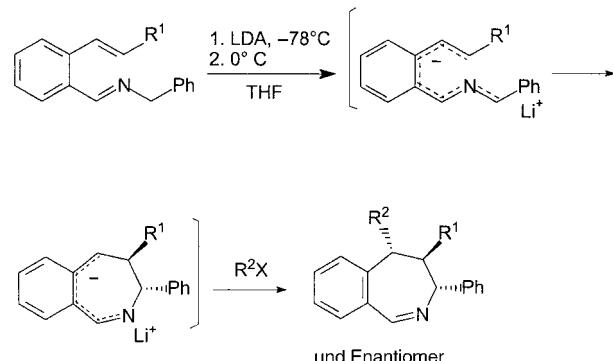
Anellierungen

Eine vielseitige Aminobenzanellierungsmethode durch Deprotonierung von 2-(1-Alkinyl)benzaldiminen und ähnlichen 2-Aza-2,4-heptadienyl-6-inen: eine mehrstufige Umlagerungskaskade**

Pramod Sagar, Roland Fröhlich und Ernst-Ulrich Würthwein*

Die Benzanellierung ist eine häufig eingesetzte Methode zum Molekülaufbau und zur Veränderung chemischer und biologischer Eigenschaften. Unter anderem wurden Übergangsmetall-Carben-Komplexe,^[1] Metall-Katalysen^[2] und auch metallfreie Methoden^[3] erfolgreich für Benzanellierungen genutzt. Bei der Suche nach neuen Ansätzen zum Aufbau von siebengliedrigen Heterocyclen haben wir eine neue und vielseitige Methode zur Synthese von aminobenzanellierten Aryl-, Heteroaryl- und Cycloalkyl-Verbindungen entdeckt.

Während die Deprotonierung von 2-Alkenylbenzaldiminen und die darauffolgende Umsetzung mit Elektrophilen in einer hoch diastereoselektiven anionischen 8π-Electrocyclisierung erwartungsgemäß^[4] Dihydrobenzazepine^[5] ergeben (Schema 1), verhalten sich die analog aufgebauten Alkinyl-



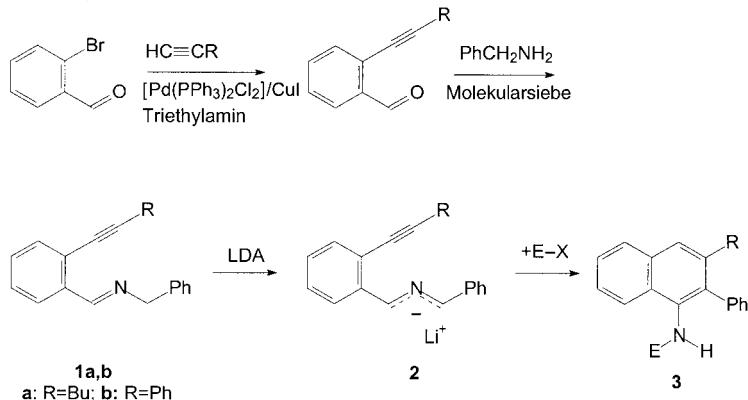
Schema 1. Synthese von 4,5-3H-Dihydrobenzo[4]azepinen durch Elektrocyclisierung von 2-Aza-4,5-benzoheptatrienyl-Lithiumverbindungen.

verbündungen unter den Deprotonierungsbedingungen völlig anders. Zu unserer Überraschung isolierten wir 1-Amino-naphthalin-Derivate **3a–I** nach Deprotonierung der Alkinylimine **1a,b** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei -78°C , darauffolgendem Erwärmen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur und anschließender Zugabe des jeweiligen Elektrophils EX in guter bis sehr guter Ausbeute (Tabelle 1;

[*] P. Sagar, Dr. R. Fröhlich, Prof. Dr. E.-U. Würthwein
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-39772
E-mail: wurthwe@uni-muenster.de

[**] Diese Studie wurde durch die NRW Graduate School of Chemistry, Münster, und den Sonderforschungsbereich 424 (Deutsche Forschungsgemeinschaft) unterstützt. Wir danken Ralph Reiermann für sorgfältige Mitarbeit.

Tabelle 1: Baseninduzierte Synthese der 1-Aminonaphthaline **3**, ausgehend von 2-(1-Alkinyl)-N-benzylbenzaldiminen **1a,b**.



R	E-X	Ausb. [%]	R	E-X	Ausb. [%]
3a	Bu	H-OH	3g	Ph	H-OH
3b	Bu	Me-I	3h	Ph	Me-I
3c	Bu	Et-Br	3i	Ph	Et-Br
3d	Bu	CH ₂ =CHCH ₂ -Br	3j	Ph	CH ₂ =CHCH ₂ -Br
3e	Bu	Bu-Br	3k	Ph	Bu-Br
3f	Bu	PhCH ₂ -Br	3l	Ph	PhCH ₂ -Br

Röntgenkristallstruktur von **3b**: siehe Abbildung 1).^[6] Die benötigten Ausgangsstoffe **1a,b** wurden auf einfache Weise ausgehend von 2-Brombenzaldehyd durch Sonogashira-

beobachteten imine (Schema 1).^[5] Die Rechnungen ergeben eine sehr niedrige Aktivierungsbarriere (ca. 2 kcal mol⁻¹) für diesen Schritt. Als zweiten Schritt schlagen wir einen intermolekularen Protonenaustausch vor, der vermutlich durch die im Reaktionsgemisch vorliegende LDA/Diisopropylamin-Mischung vermittelt wird. An diesem Austausch ist interessanterweise nicht das scheinbar acidere benzylische Proton beteiligt, denn eine Verschiebung dieses Protons würde eine energetisch ungünstige konjugierte siebengliedrige 8π-Zwischenstufe **5** mit antiaromatischer Elektronenstruktur ergeben. Thermodynamisch günstiger ist eine Umladung des „iminischen“ Protons der Zwischenstufe **4**, die durch LDA und Amin erleichtert wird. Dieser Schritt ist mit einer Ringöffnung zum (2-Cyanphenyl)allylanion **6** verbunden. Diese Zwischenstufe ist den Rechnungen zufolge um 46.7 kcal mol⁻¹ energieärmer als **2**. Damit kommt zum einen die Stabilität der Nitrilgruppe gegenüber einer Alkinylfunk-

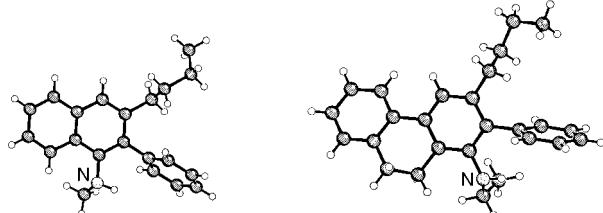
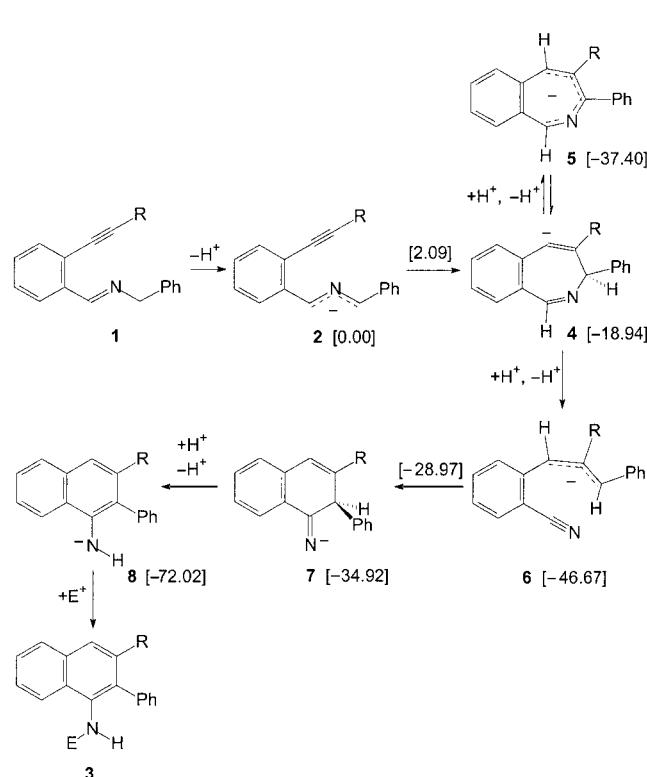


Abbildung 1. Molekülstrukturen von **3b** (links) und **12b** (rechts) im festen Zustand (Röntgenkristallstrukturen).^[5]

Kupplung mit Alkinen (85–87 %) analog zu einem Syntheseprotokoll von Thorand und Krause^[7] und nachfolgende Kondensation mit Benzylamin (95 %) erhalten.^[8] Interessanterweise können Imine, die den Verbindungen **1** sehr ähnlich sind, durch Umsetzung mit Elektrophilen (z. B. I₂, PhSeCl) auch in Isochinoline überführt werden.^[9]

Zur Deutung dieser beispiellosen Umwandlung schlagen wir den folgenden Reaktionsmechanismus vor, der sehr gut durch die Ergebnisse quantenchemischer Rechnungen der intermediären Anionen (ohne Lithium-Gegenionen) auf hohem Theorieniveau mit der G3MP2-Methode gestützt wird (Schema 2).^[10,11] Zuerst postulieren wir eine elektrocyclische Ringschlussreaktion des deprotonierten Imins **2** (einer 2-Aza-4,5-benzohepta-2,4-dienyl-6-inyl-Lithiumverbindung) unter Bildung der siebengliedrigen cyclischen Zwischenstufe **4** mit einem vinylischen carbanionischen Zentrum. Dieser erste Schritt verläuft analog zu dem Ringschluss, den wir bei der verwandten Elektrocyclisierung der jeweiligen Alkenyl-



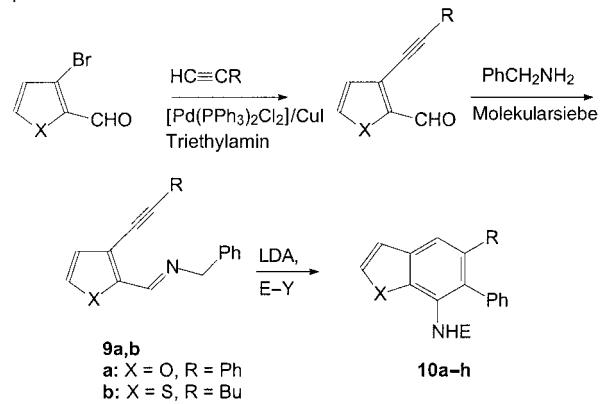
Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus der Bildung von 1-Aminonaphthalinen **3**, ausgehend von Alkinyliminen **1**. In Klammern: berechnete Energien (G3MP2-Methode), bezogen auf die Energie von **2** (in kcal mol⁻¹).

tion zum Ausdruck, zum anderen zeigt sich klar die höhere Stabilität eines Allylanions gegenüber einem 2-Azaallylanion. Der dritte Reaktionsschritt ist eine intramolekulare nucleophile Addition der Allylanion-Untereinheit an die Nitrilgruppe, also eine 6π -Elektrocyclisierung zum Sechsring-System **7**. Für diesen endothermen Schritt (ca. 12 kcal mol⁻¹) wird eine Barriere von ca. 18 kcal mol⁻¹ berechnet, was gut zu den experimentellen Reaktionsbedingungen passt (Erwärmen der Reaktionsmischung von -78°C auf Raumtemperatur). Dieser Schritt wird sicher durch die darauffolgende Prototropie unter Bildung des aromatischen 1-Aminonaphthalin-Anions **8**, des thermodynamisch bei weitem stabilsten Isomers dieser Anionen, erleichtert. Abfangen dieser letzten Zwischenstufe mit Elektrophilen ergibt die experimentell isolierten N-substituierten Aminonaphthaline **3**.

Die intramolekulare Addition eines Carbanions an eine Nitrilfunktion wurde auch schon von Kobayashi et al. beschrieben.^[12-14] In diesen Arbeiten wurde unter anderem die reaktive Zwischenstufe durch Deprotonierung von *o*-Methylbenzonitril und nachfolgende Michael-Addition an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate (Ester, Nitrile) erzeugt. Ringschluss ergibt dann 1-Amino-3,4-dihydropthalin-Derivate, die zu 1-Aminonaphthalinen umgesetzt werden können.

Die Reaktion ist offensichtlich breit anwendbar. Ausgehend von 3-Bromfuran oder 3-Bromthiophen konnten die jeweiligen Imine **9a,b** durch Formylierung (65 bzw. 78%), Sonogashira-Kupplung (ca. 90%) und Kondensation mit Benzylamin (93 und 85%) synthetisiert werden. Deprotonierung, Erwärmen auf Raumtemperatur und Umsetzen mit Elektrophilen ergab die entsprechenden Aminobenzofurane und Aminobenzothiophene **10** in guter bis sehr guter Ausbeute (Tabelle 2).

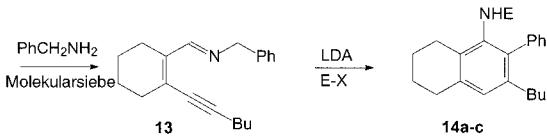
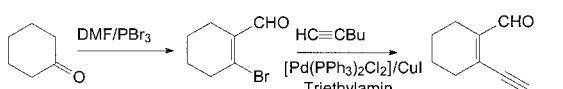
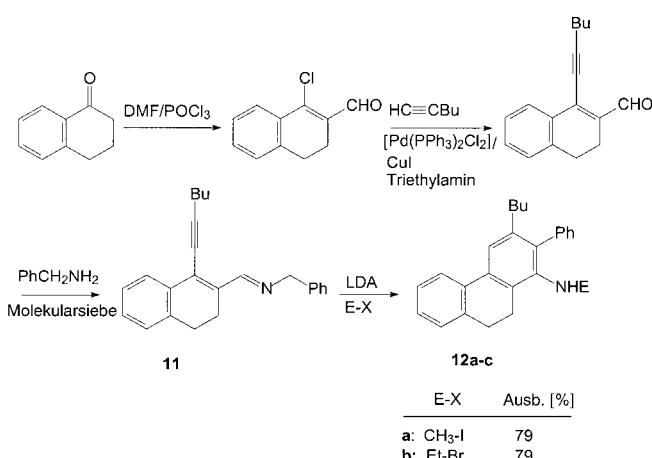
Tabelle 2: Synthese der 7-Aminobenzofurane und 7-Aminobenzothiophene **10a-h**.



X	R	E-Y	Ausb. [%]
10a	O	Ph	Me-I
10b	O	Ph	Et-Br
10c	O	Ph	CH ₂ =CHCH ₂ -Br ^[a]
10d	O	Ph	PhCH ₂ -Br ^[a]
10e	S	Bu	Et-Br
10f	S	Bu	CH ₂ =CHCH ₂ -Br
10g	S	Bu	Bu-Br
10h	S	Bu	PhCH ₂ -Br ^[a]

[a] Addition von zwei Äquivalenten Benzylbromid an das Stickstoffatom.

Es ist nicht einmal notwendig, von aromatischen Iminen auszugehen. Aus 1-Tetralon wurde der entsprechende Chloraldehyd durch Vilsmeier-Formylierung erhalten (78%). Sonogashira-Kupplung (95%) und Kondensation mit Benzylamin ergab die Imine **11** (96%), die in 73–79 % Ausbeute in die tricyclischen Produkte **12** umgewandelt werden konnten. In ähnlicher Weise erhielten wir ausgehend von Cyclohexanon Decahydronaphthalin-1-ylamine **14** in 77–85 % Ausbeute. Dieses Ergebnis deutet an, dass auch andere Ketone über 1-Formyl-2-alkinylethene auf einfache Weise in die entsprechenden Aniline umgewandelt werden können (Schema 3; Röntgenkristallstruktur von **12b**: siehe Abbildung 1).



E-X	Ausb. [%]
a: H-OH	82
b: Me-I	77
c: Et-Br	85
d: CH ₂ =CHCH ₂ -Br	81

Schema 3. Synthese der 1-Amino-9,10-dihydrophenanthrene **12**, ausgehend von Tetralon, und der Decahydronaphthalin-1-ylamine **14**, ausgehend von Cyclohexanon.

Für die Bildung der intermediären Anionen ist wohl die Gegenwart der Phenylgruppe (aus Benzylamin) oder einer anderen acidifizierenden Gruppe wichtig. Die Erzeugung der metallierten Intermediate etwa durch Ummetallierung entsprechender Zinnverbindungen, wie sie von Pearson et al. untersucht wurde,^[16] lässt erwarten, dass das Anwendungsspektrum auf weniger acide Iminen als Ausgangsstoffe erweitert werden kann.

Wir haben hier eine neue und experimentell einfach durchzuführende Methode zur Aminobenzanellierung aromatischer und olefinischer β -Halogencarbaldehyde durch Sonogashira-Kupplung mit Alkinen, Kondensation mit Benzylamin und nachfolgende Deprotonierung mit LDA vorgestellt. Der vorgeschlagene Mechanismus dieser baseninduzierten Reaktionssequenz, der durch quantenchemische Rechnungen auf hohem Niveau (G3MP2) gestützt wird, beruht auf einer Reaktionskaskade, bestehend aus einer pericyclischen Elektrocyclisierung, einer durch ein Amin unterstützten Protonenverschiebung, einer Ringöffnung mit anschließendem Ringschluss und Prototropie zu einer 1-Aminonaphthalin-Lithiumverbindung, die mit Elektrophilen abgefangen werden kann.

Eingegangen am 21. Juni 2004

Stichwörter: Ab-initio-Rechnungen · Alkine · Anellierung · Aniline · Cyclisierungen

-
- [1] K. H. Dötz, P. Tomuschat, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 187–198.
 - [2] S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2901–2915.
 - [3] J. Barluenga, H. Vázquez-Villa, A. Ballesteros, J. M. Gonzales, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4121–4123.
 - [4] S. Klötgen, E.-U. Würthwein, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7065–7068; S. Klötgen, R. Fröhlich, E.-U. Würthwein, *Tetrahedron* **1996**, 52, 14801–14812.
 - [5] K. Gerdes, P. Sagar, R. Fröhlich, B. Wibbeling, E.-U. Würthwein, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3465–3476.
 - [6] Syntheseprotokoll am Beispiel von **10a**: Eine Lösung von LDA wurde durch Mischen von *n*BuLi (0.70 mL, 1.6 M in Hexan, 1.12 mmol) mit Diisopropylamin (0.12 g, 1.12 mmol) in wasserfreiem THF (25 mL) bei –50°C erhalten. Die Lösung wurde auf 0°C erwärmt, 30 Minuten gerührt und dann auf –78°C abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von **9a** (0.285 g, 1.00 mmol) in 10 mL THF in 30 min tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung ließ man in 16 h auf Raumtemperatur erwärmen, anschließend wurde Iodmethan (0.284 g, 2.00 mmol) zugesetzt. Nach Zugabe von Wasser (20 mL) wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum abgedampft. Flash-Chromatographie des Rückstandes ergab **10a** (0.245 g, 0.82 mmol, 82 %) in Form eines farblosen Feststoffs. Schmp.: 160°C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.50 (s, 3 H, CH_3), 3.55 (s, 1 H, NH), 6.65 (d, 1 H, $^3J=2.15$ Hz, CH-Furan), 6.97–7.17 (m, 11 H, CH_{arom}), 7.52 ppm (d, 1 H, $^3J=2.15$ Hz, CH-Furan); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 33.88 (CH_3), 106.67, 112.09, 123.58, 125.72, 126.80, 127.24, 128.23, 128.42, 129.97, 131.57, 133.14, 137.80, 142.59, 144.42, 144.88 ppm. MS (EI, m/z): 299 [M^+], 283, 268, 254, 239, 226, 213, 200, 189, 165, 127, 100, 77, 51. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3402 cm $^{-1}$ (s, NH). HR-MS für $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{H}^+$: ber. 300.1382, gef. 300.1381; $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}$ (299.37): ber. C 84.25, H 5.72, N 4.68; gef.: C 83.93, H 5.71, N 4.62. Röntgenkristallstrukturanalyse für **10a** ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}$, $M = 299.36$, farbloser Kristall, $0.30 \times 0.20 \times 0.15$ mm, $a = 10.439(1)$, $b = 11.087(1)$, $c = 14.065(1)$ Å, $\beta = 105.80(1)^\circ$, $V = 1566.3(2)$ Å 3 , $\rho_{\text{ber.}} = 1.269$ g cm $^{-3}$, $\mu = 6.07$ cm $^{-1}$, empirische Absorptionskorrektur ($0.839 \leq T \leq 0.915$), $Z = 4$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$ (Nr. 14), $\lambda = 1.54178$ Å, $T = 223$ K, ω - und ϕ -Scans, 6874 gemessene Reflexe ($\pm h$, $\pm k$, $\pm l$), $(\sin \theta)/\lambda = 0.59$ Å $^{-1}$, davon 2551 unabhängige ($R_{\text{int}} = 0.040$) und 1776 beobachtete ($I \geq 2\sigma(I)$), 212 verfeinerte Parameter, $R = 0.042$, $wR^2 = 0.113$, max./min. Restelektronendichte 0.13––0.17 e Å $^{-3}$; das Wasserstoffatom an N10 wurde durch Differenz-Fourier-Analyse erhalten, die anderen wurden berechnet und als „riding atoms“ verfeinert.
 - [7] S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551–8553.
 - [8] K. Taguchi, F. H. Westheimer, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1570–1572.
 - [9] Q. Huang, J. A. Hunter, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2973–2976; Q. Huang, J. A. Hunter, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3437–3444.
 - [10] Gaussian 98 (Revision A.11), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
 - [11] L. A. Curtiss, P. C. Redfern, K. Rahavachari, V. Rassolov, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 4703–4709.
 - [12] K. Kobayashi, K. Takada, H. Tanaka, T. Uneda, T. Kitamura, O. Morikawa, H. Konishi, *Chem. Lett.* **1996**, 25–26.
 - [13] K. Kobayashi, T. Uneda, K. Takada, H. Tanaka, T. Kitamura, O. Morikawa, H. Konishi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 664–668.
 - [14] K. Kobayashi, H. Tanaka, H. Takabatake, T. Kitamura, R. Nakahashi, O. Morikawa, H. Konishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 1071–1074.
 - [15] Die Kristalle wurden mit einem Nonius-Kappa-CCD-Diffraktometer vermessen. Verwendete Programme: Datensammlung mit Collect (Nonius B.V., **1998**), Datenreduktion mit Denzo-SMN (Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307–326), Absorptionskorrektur mit Sortav (R. H. Blessing, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, 51, 33–37; R. H. Blessing, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 421–426), Strukturlösung mit SHELSX-97 (G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, 46, 467–473), Strukturverfeinerung mit SHEXL-97 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1997**), Grafik mit Schakal (E. Keller, Universität Freiburg, **1997**). CCDC-242226 (**3b**), 242227 (**3i**), 242228 (**3h**), 242229 (**10h**), 242230 (**10a**), 242231 (**12b**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
 - [16] W. H. Pearson, P. Stoy, *Synlett* **2003**, 903–921.