

Kreuzkupplungen

DOI: 10.1002/ange.200501705

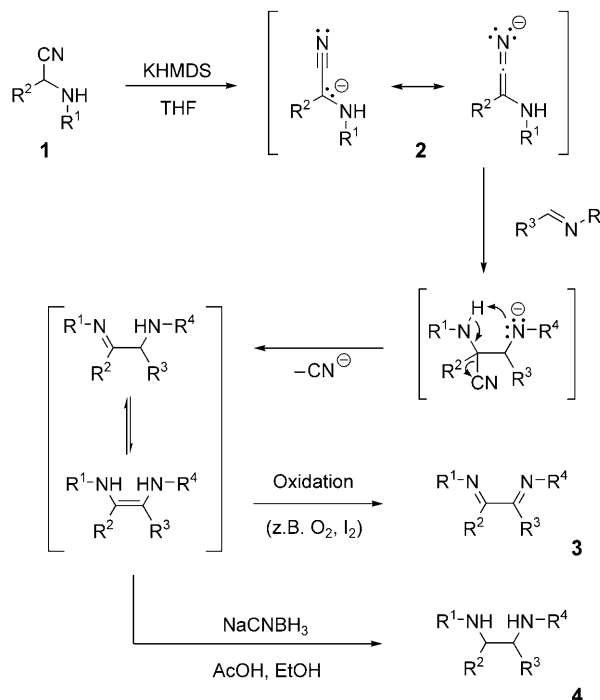
Eine gekreuzte Aldiminkupplung zur diastereoselektiven Synthese von unsymmetrischen 1,2-Diaminen**

Coralie Kison, Nino Meyer und Till Opatz*

Verfahren zur reversiblen Umpolung der natürlichen Reaktivität funktioneller Gruppen sind eine große Bereicherung des Methodenrepertoires der präparativen organischen Chemie.^[1–3] Zu den bekanntesten Beispielen einer solchen Reaktivitätsumkehr zählt die Benzoinkondensation, bei der ein aromatischer Aldehyd durch Addition von Cyanid in ein CH-acides Cyanhydrin und damit von einem Elektrophil in ein Pronucleophil umgewandelt wird. Die der α -Deprotonierung des Cyanhydrins folgende Addition an ein weiteres Molekül des Aldehyds lässt sich jedoch wegen der schnellen Umkehr der Cyanhydrinbildung unter den Reaktionsbedingungen nicht für den selektiven Aufbau unsymmetrischer Benzoinen nutzen, weshalb die temporäre Einführung einer O-Schutzgruppe erforderlich ist, um den Reaktanten eine eindeutige Rolle in der Reaktion zuzuweisen.^[4] Während die OH-Acidität von Cyanhydrinen deren α -CH-Acidität übersteigt oder zumindest von ähnlicher Größe ist, sollte bei den α -Aminonitrilen besonders in Gegenwart eines aromatischen α -Substituenten das α -Proton die höhere Acidität zeigen. Daher sollte es möglich sein, N-mono- und N-unsubstituierte α -Aminonitrile unter Vermeidung der HCN-Eliminierung (Retro-Strecker-Reaktion) quantitativ in ihre konjugierten Anionen zu überführen.

Während aus α -arylsubstituierten Aminonitrilen mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) als Base tatsächlich die Keteniminat-Salze **2** erhalten werden, führen lithiumhaltige Basen wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) zur eher erwarteten N-Deprotonierung und damit zur irreversiblen Retro-Strecker-Reaktion. Erst aus N,N-disubstituierten α -Aminonitrilen lassen sich stabile Lithiumsalze herstellen, die als Acylanionenäquivalente verwendet werden können.^[5–8] Gegenüber diesen und anderen α -aminosubstituierten Carbanionen^[9] haben die Keteniminate **2** den Vorteil, dass nach erfolgter Addition an ein Elektrophil keine zusätzlichen Deblockierungsschritte zur Freilegung der Aminofunktion erforderlich sind. Die Cyangruppe kann unter milden Bedingungen spurlos aus den Additionsprodukten entfernt

werden,^[10] womit diese Keteniminate leicht zugängliche α -Aminocarbanionenäquivalente mit einem wählbaren N-Substituenten sind.^[11] Addiert man die Keteniminate **2** an Imine, so werden über Amid-Anionen durch intramolekulare Eliminierung von Cyanid α -Aminoimine und ihre tautomeren Endiamine gebildet (Schema 1).



Schema 1. Mechanismus der Diaminsynthese.

Damit nimmt die Reaktion einen ähnlichen Verlauf wie die der Benzoinkondensation analoge Aldiminkupplung, die mit katalytischen Mengen von Cyanid arbeitet, jedoch nicht die selektive Herstellung von Kreuzprodukten ermöglicht.^[12–16] Oxidative Aufarbeitung der Reaktionsmischung, etwa durch Behandlung mit Iod oder Luftsauerstoff, liefert Diimine des Typs **3**, die sich als Ausgangsmaterialien für die Synthese hochsubstituierter Imidazoliumsalze und Carbene eignen.^[17,18] Durch reduktive Aufarbeitung der Reaktionsmischung mit Natriumcyanoborhydrid in essigsaurer Lösung gelangt man hingegen zu den entsprechenden Diaminen **4** (Tabelle 1). Diese fallen als Diastereomergemische an, wobei das *anti*-Produkt überwiegt, was im Einklang mit einem Chelatmodell für den Übergangszustand der Reduktion ist. Leider ist die Diastereoselektivität nicht ausgeprägt: Im günstigsten Fall wurde ein *anti/syn*-Verhältnis von 4.3:1 gefunden. Die Konfiguration der Hauptprodukte konnte mithilfe der in der Literatur beschriebenen charakteristischen ¹H- und ¹³C-chemischen Verschiebungen sowie vergleichender NOE-Messungen an den diastereomeren Formaldehyd-Aminalen der Diamine **4a** und **4m** zugeordnet werden.^[19–22]

Bei Versuchen zur Erhöhung der Diastereoselektivität der Reduktion fanden wir, dass über den Umweg einer Oxidation der Additionsprodukte zu den Diimininen **3** die *syn*-konfigurierten Diamine **4** erhalten werden können, wenn

[*] C. Kison, N. Meyer, Dr. T. Opatz
Institut für Organische Chemie
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 10–14
55128 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-392-4786
E-mail: opatz@uni-mainz.de

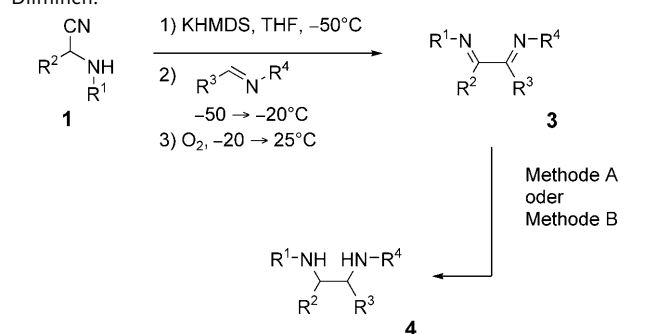
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der Universität Mainz unterstützt. Wir danken H. Kolshorn für die Durchführung der zweidimensionalen NMR-Experimente und NOE-Messungen.

Tabelle 1: 1,2-Diamine durch gekreuzte Aldiminkupplung.^[a]

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Produkt	Ausb. ^[b] [%]	d.r. (<i>anti/syn</i>)
1	Ph ₂ CH	Ph	4-ClC ₆ H ₄	Ph	4a	63	1.2:1
2	Ph ₂ CH	Ph	4-ClC ₆ H ₄	4-Tol	4b	64	1.3:1
3	Ph ₂ CH	Ph	Ph	4-Tol	4c	34	1.2:1
4	Ph ₂ CH	Ph	4-Py	Ph	4d	41	1.2:1
5	Ph ₂ CH	Ph	Ph	4-ClC ₆ H ₄	4e	68	1.7:1
6	Ph(CH ₂) ₂	Ph	4-ClC ₆ H ₄	Ph	4f	60	1.7:1
7	Ph(CH ₂) ₂	Ph	4-ClC ₆ H ₄	4-Tol	4g	55	1.6:1
8	Ph(CH ₂) ₂	Ph	Ph	4-ClC ₆ H ₄	4h	59	1.7:1
9	Ph(CH ₂) ₂	Ph	1-Naph	4-ClC ₆ H ₄	4i	42	2.3:1
10	Me	2-Naph	4-ClC ₆ H ₄	Ph	4j	60	2.4:1
11	Me	2-Naph	4-ClC ₆ H ₄	4-Tol	4k	55	1.6:1
12	Me	2-Naph	Ph	4-ClC ₆ H ₄	4l	58	1.5:1
13	Me	2-Naph	1-Naph	4-ClC ₆ H ₄	4m	55	3.2:1
14	<i>i</i> Pr	Ph	4-ClC ₆ H ₄	Ph	4n	35	2:1
15	<i>i</i> Pr	Ph	4-ClC ₆ H ₄	4-Tol	4o	37	1.4:1
16	<i>i</i> Pr	Ph	Ph	4-ClC ₆ H ₄	4p	33	1.6:1
17	<i>i</i> Pr	Ph	1-Naph	4-ClC ₆ H ₄	4q	32	4.3:1

[a] Naph = Naphthyl, Py = Pyridyl, Tol = Toly. [b] Ausbeute nach Reinigung durch präparative Schichtchromatographie.

BH₃·THF mit einem Zusatz von NaBH₄ als Reduktionsmittel verwendet wird (Tabelle 2, Methode A). Diese Verbindungen

Tabelle 2: 1,2-Diamine durch diastereoselektive Reduktion von Diiminen.


Nr.	Produkt	Methode ^[a]	Ausb. ^[b] [%]	d.r. (<i>anti/syn</i>)
1	4a	A	65	1:5.5
2	4b	A	69	1:20
3	4e	A	67	1:6
4	4l	A	55	1:11
5	4m	A	73	3:10
6	4a	B	65	27:1
7	4b	B	69	9:1
8	4e	B	67	3.5:1

[a] Methode A: BH₃·THF, NaBH₄; Methode B: BH₃·THF, Phthalsäure.
[b] Gesamtausbeute nach chromatographischer Reinigung des Diimins. Die Reduktion verläuft jeweils quantitativ.

sind unter anderem als kombinatorisch variierbare pseudo-C₂-symmetrische N,N-Liganden von Interesse, die für asymmetrische Aldolreaktionen,^[23] Dihydroxylierungen^[24] oder Reduktionen^[25] verwendet werden können. Setzt man bei der Reduktion mit BH₃·THF statt NaBH₄ Phthalsäure zu (Tabelle 2, Methode B),^[26] entstehen hingegen die *anti*-konfigurierten Produkte.^[27] Beide Reduktionsmethoden führen zu einer quantitativen Umsetzung.

Gegenüber Syntheseverfahren,^[28] die auf einer nachträglichen Anbindung von Aminogruppen an vorgeformte Kohlenstoffgerüste wie Alkene,^[29,30] Aziridine,^[31] Epoxide^[32] oder Diole^[33] beruhen, bietet die hier beschriebene gekreuzte Aldiminkupplung den Vorteil, dass unabhängig vom Substitutionsmuster der Ausgangsverbindungen nur ein Regioisomer des Diamins gebildet wird. Die Reaktionssequenz erfordert keine Schutzgruppenoperationen und kann im Eintopfverfahren durchgeführt werden. Darüber hinaus ist es möglich, die *syn*- und *anti*-Konfiguration der vicinalen Diamine durch die Art des Aufarbeitungs- oder Reduktionsverfahrens zu wählen. Die gekreuzte Aldiminkupplung bietet somit einen einfachen, flexiblen Zugang zu einer Klasse hochsubstituierter unsymmetrischer 1,2-Diamine, von der bislang kaum Vertreter bekannt sind.

Experimentelles

Diamine **4** (typische Vorschrift): Zu einer Lösung von 1.7 mmol des Aminonitrils **1** in abs. THF (1.5 mL) gibt man unter Rühren bei –50°C in Argonatmosphäre eine Lösung von 373 mg (1.87 mmol) KHMDS in abs. THF (2 mL). Nach 3 min versetzt man mit einer Lösung des Imins (1.7 mmol) in abs. THF (1 mL). Innerhalb von 100 min lässt man die Reaktionsmischung auf –20°C erwärmen und gibt dann 427 mg (6.8 mmol) NaCNBH₃ zu. Anschließend versetzt man die Reaktionsmischung mit einer Mischung von Essigsäure (0.6 mL, 10.5 mmol) und Ethanol (6.4 mL, 109 mmol), entfernt das Kältebad und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 40 mL Ethylacetat versetzt und mehrmals mit 1N NaOH und anschließend mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch präparative Schichtchromatographie.

Zur Synthese der Diimine **3** wird die Reaktionsmischung beim Erreichen von –20°C mit Luft überschichtet, und man lässt die Mischung sich unter Rühren langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Man verteilt zwischen Ethylacetat und Wasser, wäscht die organische Phase mit einer gesättigten NaCl-Lösung und verföhrt mit der Aufarbeitung weiter wie bei der Synthese der Diamine.

Analytische Daten von **4b** (Diastereomerenmischung, *anti/syn* 1.3:1): schwach rötlicher Feststoff, *R_f* (Kieselgel 60; Cyclohexan/EtOAc 10:1 + 1% EtNMe₂): 0.70. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), COSY, HMQC, HMBC: δ = 7.34–6.56 (m, 44H, *anti* + *syn*), 6.40 (pseudo-d, 2H, Anilin-2,6-H, *syn*, *J_{app}* = 8.5 Hz), 6.31 (pseudo-d, 2H, Anilin-2,6-H, *anti*, *J_{app}* = 8.5 Hz), 4.58 (s, 1H, Ph₂CH, *anti*), 4.56 (s, 1H, Ph₂CH, *syn*), 4.45 (d, 1H, 1-H, *anti*, *J* = 5.3 Hz), 4.30 (d, 1H, 1-H, *syn*, *J* = 7.5 Hz), 3.88 (d, 1H, 2-H, *anti*, *J* = 5.3 Hz), 3.63 (d, 1H, 2-H, *syn*, *J* = 7.5 Hz), 2.17 (s, 3H, Ph-CH₃, *syn*), 2.15 ppm (s, 3H, Ph-CH₃, *anti*). ¹³C-NMR, DEPT (75.5 MHz, CDCl₃), HMQC, HMBC: δ = 145.2 (Anilin-C1, *syn*), 144.5 (Anilin-C1, *anti*), 144.1 (2C), 142.9, 142.4, 140.0, 139.9, 139.2, 138.6, 132.8, 132.6, 129.5–126.6 (teils überlagerte Signale), 114.0 (2C, Anilin-C2,6, *syn*), 113.6 (2C, Anilin-C2,6, *anti*), 65.6 (C2, *syn*), 64.4 (C2, *anti*), 63.9 (C1, *syn*), 63.5 (Ph₂CH, *anti*), 63.4 (Ph₂CH, *syn*), 62.5 (C1, *anti*), 20.3 ppm (2C, Ph-CH₃). IR (NaCl, Film): ν̄ = 3405 (m, NH), 3347 (m, NH), 3060 (m), 3026 (m), 2917 (m), 2863 (m), 1616 (m), 1519 (s), 1490 (s), 1453 (m), 1090 (m), 700 cm^{–1} (s). FD-MS: *m/z* (%): 230.4 (16) [Cl-PhCH=NPh-CH₃]⁺, 231.4 (2), 232.4 (7), 272.5 (42) [Ph₂CH-NH=CHPh]⁺,

273.5 (9), 503.0 (100) $[M+H]^+$, 504.0 (44), 505.0 (37), 506.0 (10). ESI-
HRMS: ber. für $[C_{34}H_{31}ClN_2+H]^+$: 503.2254, gef.: 503.2246.

Reduktion der Diimine **3** (Methode A): Zu einer Lösung von 0.5 mmol des Diimins **3** in abs. THF (4 mL) in Argonatmosphäre gibt man unter Rühren 9.5 mg (0.25 mmol) festes $NaBH_4$ und kühlt auf 0°C ab. Dann wird mit 0.75 mL einer frischen BH_3 -THF-Lösung (1M in THF) versetzt. Man rührt 30 min bei 0°C und weitere 15 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 0.5 mL Ethanolamin, rührt 3–18 h und verteilt die Reaktionsmischung zwischen Ethylacetat und Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Reduktion der Diimine **3** (Methode B): Man kühlt eine Lösung von 0.5 mmol des Diimins **3** und 166 mg Phthalsäure (1 mmol) in abs. THF (4 mL) in Argonatmosphäre unter Rühren auf –20°C. Anschließend wird mit 1 mL einer BH_3 -THF-Lösung (1M in THF) versetzt. Man lässt die Lösung sich allmählich auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 15 h. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgt wie bei Methode A.

Eingegangen am 15. Februar 2005,
veränderte Fassung am 17. Mai 2005
Online veröffentlicht am 29. Juli 2005

Stichwörter: Carbanionen · C-C-Kupplungen · Diamine ·
Reduktionen · Umpolung

- [1] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–258.
- [2] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 690–700; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 639–649.
- [3] H. Stetter, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 695–704; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 639–647.
- [4] K. Deichert, U. Hertenstein, S. Hünig, *Synthesis* **1973**, 777–779.
- [5] C. R. Hauser, H. M. Taylor, T. G. Ledford, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1786–1789.
- [6] J. D. Albright, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207–3233.
- [7] D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359–373.
- [8] J. Kant, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 2129–2132.
- [9] P. Beak, W. J. Zajdel, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471–523.
- [10] C. H. Mitch, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6831–6834.
- [11] N. Meyer, F. Werner, T. Opatz, *Synthesis* **2005**, 945–956.
- [12] H. H. Strain, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 2218–2223.
- [13] M. Cariou, R. Carlier, J. Simonet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 781–792.
- [14] J. Correia, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3343–3344.
- [15] H.-D. Becker, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2099–2102.
- [16] J. S. Walia, L. Guillot, J. Singh, M. S. Chatta, M. Satyanarayana, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 135–137.
- [17] A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523–14534.
- [18] F. Glorius, WO 2004007465, **2004**.
- [19] P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* **1988**, 255–257.
- [20] M. Langeron, M.-B. Fleury, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8874–8881.
- [21] M. Periasamy, G. Srinivas, G. V. Karunakar, P. Bharathi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7577–7580.
- [22] B. Hatano, A. Ogawa, T. Hirao, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9421–9424.
- [23] S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247–4252.
- [24] E. J. Corey, P. DaSilva Jardine, S. Virgil, P.-W. Yuen, R. D. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9243–9244.
- [25] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916–4917.
- [26] Z.-H. Lu, N. Bhongle, X. Su, S. Ribe, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8617–8620.
- [27] Die Diastereoselektivität der Reduktion mit käuflichem, $NaBH_4$ -stabilisiertem BH_3 -THF hängt bemerkenswerterweise vom Alter des Reagens ab: Während die frische Lösung bevorzugt das *syn*-Produkt liefert, führt die gealterte Lösung zur Bildung des *anti*-Produktes. Siehe hierzu: J. Kollonitsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1515.
- [28] D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724–2772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580–2627.
- [29] A. O. Chong, K. Oshima, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3420–3426.
- [30] J. Barluenga, F. Aznar, M. C. S. De Mattos, W. B. Kover, S. Garcia-Granda, E. Pérez-Carreño, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2930–2932.
- [31] M. Egli, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 220–230.
- [32] P. O'Brien, P. Poumellec, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5619–5622.
- [33] D. Pini, A. Iuliano, C. Rosini, P. Salvadori, *Synthesis* **1990**, 1023–1024.