

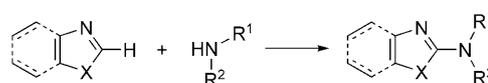
Direkte Azolaminierung: C-H-Funktionalisierung zur Herstellung biologisch wichtiger Heterocyclen**

Alan Armstrong* und James C. Collins

Aminierung · C-H-Funktionalisierung · Heterocyclen · Kupfer

Fünfgliedrige Heterocyclen mit Aminosubstituenten finden breite Anwendung in der medizinischen Chemie; zum Beispiel werden 2-Aminothiazolderivate gegenwärtig als Dopamin-Antagonisten bei der Parkinsonschen Krankheit (Pramipexol), als Antibiotika der dritten Generation (Cefdinir) und als entzündungshemmende Mittel (Meloxicam) verwendet. Diese Motive wurden klassischerweise über Cyclocondensationsreaktionen hergestellt, wobei der Heterocyclen im entscheidenden Schritt aus zwei funktionalisierten Vorstufen gebildet wird (z.B. Hantzsche Aminothiazolsynthese). Ein anderer, sehr direkter und divergenter Syntheseansatz für Aminoheterocyclen verläuft über die selektive Bildung der Heteroaryl-Stickstoff-Bindung. Mit der Entwicklung der Palladium-katalysierten Buchwald-Hartwig-Kupplung^[1] und milden Varianten der analogen Kupfer-katalysierten Ullmann- und Goldberg-Kupplungen^[2] wurde ein zuverlässiger und effizienter Ansatz für die Aminierung von Aryl- und Heteroarylhalogeniden und entsprechenden Sulfonaten geschaffen. Dank ihrer Vorteile – Syntheseeffizienz und einfacher Zugang zu neuen chemischen Gerüsten – haben diese Methoden schnell eine breite Anwendung gefunden. Zur weiteren Erhöhung der Leistungsfähigkeit Kupplungs-basierter Strategien erforscht man in jüngster Zeit verstärkt die C-H-Funktionalisierung von mindestens einem der Kupplungspartner, um auf diese Weise die Herstellung eines präaktivierten Substrats zu umgehen. Während die direkte intermolekulare Arylierung von Aryl^[3a] wie auch Heteroarylfunktionen^[3b] heutzutage ein ausgereiftes Gebiet ist, sind die Probleme bei analogen Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungsreaktionen – z.B. bei der Hydroxylierung,^[3c] Acetoxylierung^[3d] und Aminierung – noch lange nicht gelöst. In neueren Veröffentlichungen wurden die aktuellen Fortschritte bei der intramolekularen, gesteuerten oder intermolekularen C-H-Aminierung bereits vorgestellt^[4] und sollen daher in diesem Highlight nicht besprochen werden. Die Schwerpunkte liegen hier vielmehr einerseits auf der direkten oxidativen C-H-Aminierung als hocheffizientem Ansatz zur

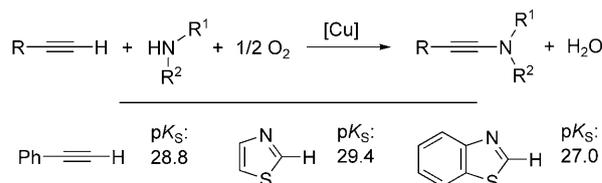
Synthese aminosubstituierter Azole (Schema 1) und andererseits auf Problemlösungen in den Bereichen der Reaktivität und Regioselektivität. In diesem Zusammenhang wurde



Schema 1. Direkte oxidative Aminierung von fünfgliedrigen Azolen.

in den letzten Jahren schon eine Reihe von erfolgreichen Ansätzen entwickelt. Yu und Mitarbeiter^[5] berichteten über die erste Entwicklung einer einfachen Kupfer-katalysierten C-H-Aminierung, bei der $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{O}_2$ für die Pyridin-gesteuerte Funktionalisierung einer C_{Aryl} -H-Bindung mit einer Reihe von anionischen Nucleophilen, darunter Halogene, Cyanid, Alkohole und Sulfonamide, verwendet wurde. Die selektive Aminierung an der C2-Position der Azole ist jedoch nicht von der Gegenwart einer steuernden Gruppe abhängig, sondern vielmehr vom Auffinden geeigneter C-H-Aktivierungsbedingungen, unter denen die Reaktion bevorzugt an der elektronenarmen C2-Position stattfindet (wie bei der von Daugulis et al.^[6] entwickelten Kupfer-katalysierten Arylierung).

Auf der bekannten oxidativen Glaser-Hay-Dimerisierung von Alkinen^[7a] und der oxidativen Chan-Lam-Kupplung von Arylboronsäuren mit Aminen^[7b] aufbauend haben Stahl und Mitarbeiter kürzlich eine Kupfer-katalysierte direkte oxidative Amidierung von Alkinen^[7c] entwickelt (Schema 2). Die Ähnlichkeit der $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte von terminalen Alkinprotonen ($\text{p}K_{\text{S}} = 29$ ^[8a]) und des acidischen H-Atoms an der C2-Position fünfgliedriger Azole ($\text{p}K_{\text{S}} = 25\text{--}29$,^[8b]) Beispiele siehe Schema 2) lässt darauf schließen, dass eine regioselektive direkte



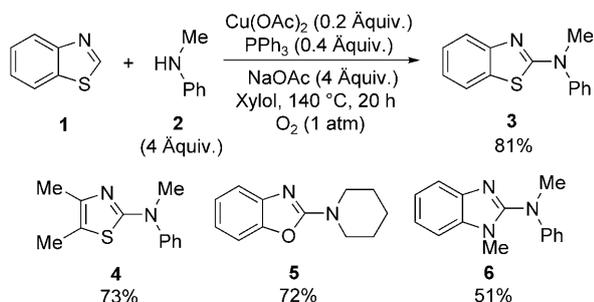
Schema 2. Alkinamidierung nach Stahl et al. als mechanistisches Beispiel für die Kupfer-katalysierte direkte oxidative Aminierung von Azolen.

[*] Prof. A. Armstrong, J. C. Collins
Department of Chemistry
Imperial College London
South Kensington, London SW7 2AZ (Großbritannien)
Fax: (+44) 20-7594-5804
E-Mail: a.armstrong@imperial.ac.uk

[**] Wir danken der Cancer Research UK für finanzielle Unterstützung.

Azolaminierung ebenfalls möglich sein könnte. Die Tatsache, dass jüngst eine analoge direkte Thiolierung von Benzoxazol unter CuI-Katalyse^[9] entwickelt wurde, untermauert diese Vorstellung.

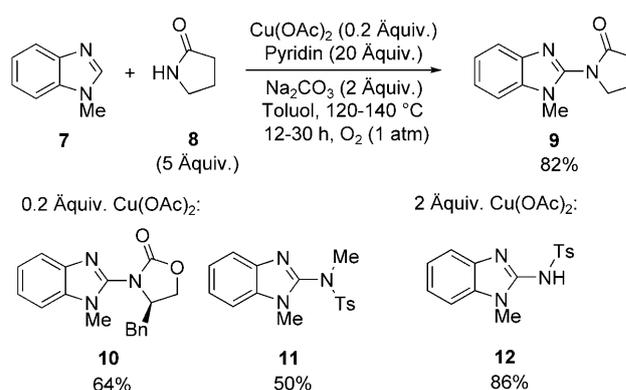
In der ersten Veröffentlichung zur direkten Azolaminierung erwähnten Mori und Mitarbeiter die Verwendung von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ als bevorzugten Katalysator für die direkte Aminierung von Benzothiazol (**1**) mit *N*-Methylanilin (**2**) unter relativ milden Reaktionsbedingungen, die den von Yu und Mitarbeitern verwendeten ähneln (Schema 3).^[10] Diese Re-



Schema 3. Reaktionsbedingungen der direkten Aminierung nach Mori et al. sowie ausgewählte Beispiele für nach dieser Methode synthetisierte Produkte (**3–6**).

aktion ist kompatibel mit einer Reihe von relativ schwachen Basen und Kupferliganden, wobei die besten Ergebnisse mit NaOAc und PPh_3 in Xylol erzielt wurden. In Sauerstoffatmosphäre genügen substöchiometrische Katalysatormengen, wobei mit 20 Mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ akzeptable Ausbeuten und Reaktionszeiten erreicht werden. Diese Reaktionsbedingungen wurden auch auf die Aminierung von Benzoxazol, *N*-Methylbenzimidazol und 4,5-Dimethylthiazol sowie die Verwendung sekundärer aliphatischer Amine und Sulfonamide angewendet. Allerdings ist ein Einsatz von vier Äquivalenten des Aminnucleophils notwendig, um Nebenreaktionen des reaktiven Organokupfer-Intermediats zu unterbinden. Dadurch wird die Anwendungsbreite dieser Methode in Bezug auf solche Amine, deren Herstellung einen erheblichen Syntheseaufwand erfordert, verringert. Auch das Argument der Atomökonomie, das für eine direkte C-H-Aminierung spricht, gilt nicht mehr uneingeschränkt.

Wang und Schreiber entwickelten kürzlich sehr ähnliche Reaktionsbedingungen für die Amidierung heterocyclischer Verbindungen.^[11] Unter den optimierten Bedingungen (Schema 4) werden ebenfalls 20 Mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ mit einem einfachen Liganden (Pyridin), eine schwache anorganische Base (Na_2CO_3) und ein unpolares aromatisches Lösungsmittel (Toluol) verwendet. Es wurde festgestellt, dass eine Reihe von Amidinen (wie **8**), Harnstoffen, Carbamaten und Sulfonamiden die C2-Position von 1-Methylbenzimidazol (**7**) effizient amidiert, wenngleich bei den primären Amidinen und Sulfonamiden die Verwendung von zwei Äquivalenten $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ erforderlich ist. Acyclische sekundäre Amide erwiesen sich als unreaktiv, wahrscheinlich infolge einer sterischen Hinderung. Wie im obigen Beispiel war auch hier ein großer Überschuss (fünf Äquivalente) an Nucleophil erforderlich,

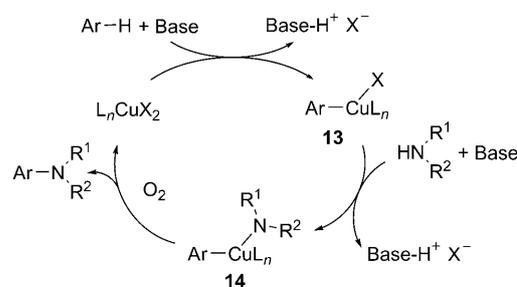


Schema 4. Bedingungen der direkten Amidierung nach Wang und Schreiber sowie ausgewählte Beispiele für nach dieser Methode synthetisierte Produkte (**9–12**). Bn = Benzyl, Ts = 4-Toluolsulfonyl.

um eine unerwünschte Nebenreaktion zu verhindern, bei der es sich in diesem Fall um die Dimerisierung von Benzimidazol handelte. Interessanterweise berichten Schreiber und Wang, dass die Verwendung von Aminen bei dieser Reaktion in jedem Fall zu einer erheblichen Dimerisierung führt. Dies wird auf die starke Elektronendonorkraft des Aminnucleophils sowie dessen ungünstige Deprotonierung zurückgeführt. Schwache Amidnucleophile wie Phthalimid waren ebenfalls unreaktiv. Es heißt also, einen Mittelweg zwischen den gegenläufigen Eigenschaften der Nucleophilie und der N-H-Acidität zu finden. Der Anwendungsbereich der C-H-Kuppelungspartner wurde auf ähnliche acidische, vollständig substituierte Azole ausgeweitet. Für kein Beispiel wurde geprüft, ob die Regioselektivität dieser Reaktion den Erwartungen entspricht. Unter modifizierten Reaktionsbedingungen gelang zudem die direkte Amidierung von Fluorbenzolen (wenn auch in geringer Ausbeute), analog zur pK_s -abhängigen Kupfer-katalysierten C-H-Arylierung nach Daugulis et al.^[6]

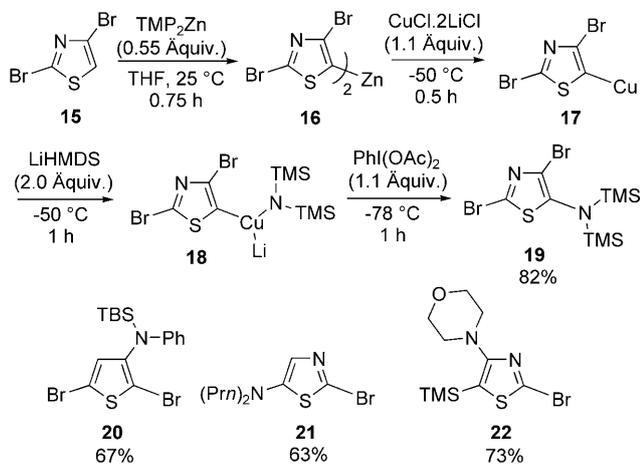
Der sowohl von Mori et al. als auch von Schreiber und Wang vorgeschlagene Mechanismus (Schema 5) ist analog zu dem von Stahl et al. für die Amidierung von Alkinen postulierten Mechanismus: Bildung des Organokupfer-Intermediats **13** durch Deprotonierung, Koordination des Nucleophils (\rightarrow **14**) und schließlich reduktive Eliminierung; der Katalysator wird dabei durch molekularen Sauerstoff regeneriert.

Knochel und Mitarbeiter^[12] berichteten kürzlich über einen alternativen, nicht katalytischen Ansatz zur Kupfer-ver-



Schema 5. Vorgeschlagener Mechanismus für die direkte oxidative Aminierung.

mittelten heterocyclischen C-H-Aminierung, wobei im Wesentlichen der oben beschriebene katalytische Prozess in die Einzelschritte zerlegt wurde, indem die Reagentien der Reihe nach hinzugefügt wurden. Aufbauend auf ähnlichen Arbeiten begannen Knochel et al. ihre oxidative Aminierung mit der Bildung eines heterocyclischen Anions (**16**) durch Deprotonierung von **15** unter Verwendung von TMP_2Zn (Schema 6).



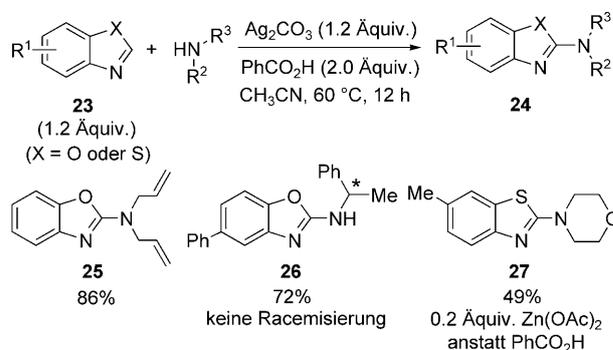
Schema 6. Reaktionsbedingungen für die oxidative Aminierung nach Knochel et al. und ausgewählte Beispiele für nach dieser Methode synthetisierte Produkte (**19–22**). HMDS = 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, THF = Tetrahydrofuran, TMP = Tetramethylpiperidid, TMS = Trimethylsilyl.

Bei Zugabe von $\text{CuCl}\cdot 2\text{LiCl}$ wurde das erwartete Organokupfer-Intermediat **17** gebildet, das anschließend durch Zugabe zweier Äquivalente des deprotonierten Aminnucleophils weiter koordiniert wurde und ein Amidocuprat (**18**) lieferte. Im letzten Schritt war eine stöchiometrische Menge an $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ als Oxidationsmittel erforderlich, um die reduktive Eliminierung des aminierten Heterocyclus zu vermitteln.

Bei der Aminierung einer Reihe von Heterocyclen wurden gute Ausbeuten erzielt, wobei sowohl sekundäre als auch geschützte primäre Amine eingesetzt wurden; zudem lässt sich die Reaktion auch gut in größerem Maßstab durchführen. Dieser Ansatz zur Herstellung der Aminoheterocyclen ist eindeutig anspruchsvoller als die zuvor diskutierten Verfahren, denn die Reagentien müssen in der richtigen Reihenfolge bei niedrigen Temperaturen und unter extrem trockenen Bedingungen zugegeben werden. Ferner sind stöchiometrische Mengen an Kupfersalz und Oxidationsmittel notwendig. Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, dass der Überschuss an deprotoniertem Aminnucleophil Nebenreaktionen mit jeglichen anderen elektrophilen Gruppen verursacht wird. Der Hauptvorteil dieser Methode liegt in ihrer Flexibilität. Die gute Verträglichkeit der Deprotonierung durch TMP_2Zn mit Halogeniden und Silanen ermöglicht die Synthese hochfunktionalisierter heterocyclischer Kerne (z. B. **22**), die durch nachfolgende Kupplungsprozesse gut weiterverarbeitet werden können. Durch die Verwendung von stärkeren Basen erweitert sich der Anwendungsbereich der

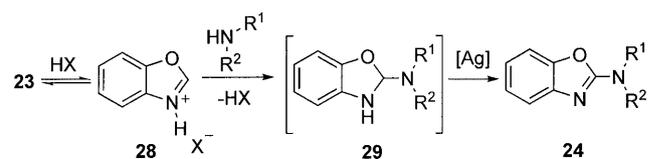
Azolaminierung an der C2-Position auf weniger acidische Heterocyclen und elektronenreiche Positionen, die über die gebräuchlichere Buchwald-Hartwig-Kupplung nicht so gut zugänglich sind.

Chang und Mitarbeiter^[13] berichteten kürzlich über einen alternativen mechanistischen Ansatz für die Azolaminierung an der C2-Position. Dieser ergab sich aus der unerwarteten Entdeckung, dass die versuchte direkte Amidierung von Benzoxazolen (**23**; X = O) mit Formamiden durch Decarbonylierung zum C2-aminieren Produkt **24** führt und sich ein Aminnucleophil bildet. Bei dieser Reaktion ist die Verwendung eines Überschusses an Ag_2CO_3 unter sauren Bedingungen erforderlich. Wie erwartet erhöhte sich bei der Verwendung von Aminen (womit die langsame Formamiddecarbonylierung umgangen wird) die Effizienz der Reaktion erheblich. Somit kann bei viel geringeren Temperaturen als bei den oben genannten, analogen Kupfer-katalysierten Prozessen gearbeitet werden (Schema 7).



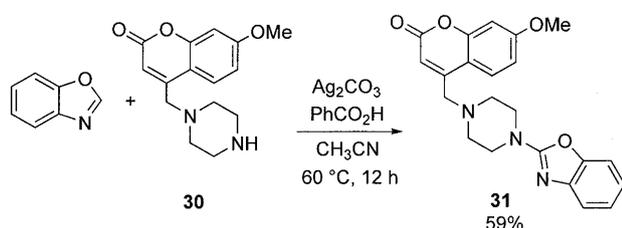
Schema 7. Bedingungen für die direkte Aminierung nach Chang et al. und ausgewählte Beispiele für nach dieser Methode synthetisierte Produkte (**25–27**).

Wahrscheinlich wird der Heterocyclus dabei durch den Säurezusatz protoniert (**23**→**28**; Schema 8), wobei dem $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert der Säure nachweislich eine sehr große Bedeutung zukommt. Der Angriff der Aminogruppe führt zum 2-Aminobenzoxazolin-Intermediat **29**, das nachfolgend mit Ag_2CO_3 oxidativ rearomatisiert wird. Eine Verwendung von 0.8–1 Äquivalent des Aminnucleophils ist möglich, da bei diesem Aminierungsmechanismus kein instabiles metallorganisches Intermediat auftritt. Hauptvorteil dieser Methode gegenüber den Kupferalternativen ist die mögliche Reaktionsführung bei niedriger Temperatur und kleinen Mengen an Nucleophil. Allerdings müssen sowohl ein geeignetes nucleophiles Amin als auch ein elektrophiler Heterocyclus für die Reaktion zur Verfügung stehen. Innerhalb dieser Grenzen erstreckt sich



Schema 8. Vorgeschlagener Mechanismus für die Silber-vermittelte direkte Aminierung von Benzoxazol.

der Anwendungsbereich dieser Reaktion jedoch auf eine große Vielfalt an aliphatischen Aminen. Auch ein Beispiel für eine Benzothiazolaminierung findet sich. Interessanterweise wird das Benzothiazol bereits bei Verwendung einer substöchiometrischen Menge an $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ als Lewis-Säure-Katalysator unter Bildung von **27** aminiert; die Reaktion kommt damit ohne Brønsted-Säure-Zusatz aus (Schema 7). Laut Chang sind die Untersuchungen zur Lewis-Säure-Katalyse im Gange, um das Substratspektrum, die Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und die Aminreaktivität zu vergrößern. Was die mögliche Bedeutung des stöchiometrisch eingesetzten Silbersalzes als Oxidationsmittel angeht, so ist auch die Verwendung eines alternativen, katalytischen Oxidationsmittels denkbar, das mit molekularem Sauerstoff regeneriert werden könnte. Wenn dies gelänge, hätte man ein sehr einfaches und mildes Katalysatorsystem für die Azolaminierung an der C2-Position in der Hand. Die Leistungsfähigkeit dieser Methode wird am Beispiel der Synthese des biologisch aktiven Benzoxazols **31** durch Heteroarylierung eines hochfunktionalisierten Piperazins (**30**; Schema 9) veranschaulicht.



Schema 9. Synthese des Anti-HIV- und Antitumor-Piperazins **31** durch direkte Aminierung.

Dies belegt zugleich die Leistungsfähigkeit der direkten C-H-Aminierung sowie die Anwendbarkeit von Changs Ansatz in der medizinischen Chemie.

Bei den hier vorgestellten Entwicklungen handelt es sich um neue Strategien für die direkte Aminierung von Heterocyclen, die zweifellos in der chemischen Synthese und der medizinischen Chemie Anwendung finden werden. Weitere Untersuchungen werden sicher zu Verbesserungen bei der Katalysatorbeladung und dem Substratspektrum führen und so die Nützlichkeit dieser Methode noch vergrößern. Ferner könnten weitere Einblicke in den Mechanismus, insbesondere bei Changs Silber-vermittelter Aminierung, die Entwicklung ausgezeichneter Katalysatorsysteme ermöglichen. In diesem Highlight wollten wir die Aufmerksamkeit auf einen aufstrebenden Teilbereich des sich stetig wandelnden Gebiets

der Synthese funktionalisierter Heterocyclen lenken: von der konvergenten Cyclokondensation bis hin zur divergenten Übergangsmetall-katalysierten Funktionalisierung von einfachen heterocyclischen Kernen.

Eingegangen am 30. November 2009,
 veränderte Fassung am 17. Januar 2010
 Online veröffentlicht am 23. Februar 2010

- [1] J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805; J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534.
- [2] S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
- [3] a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; b) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269; c) S. Taktak, M. Flook, B. M. Foxman, L. Que, Jr., E. V. Rybak-Akimova, *Chem. Commun.* **2005**, 5301; Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14654; Kupfer-katalysierte Synthese von Heterocyclen durch C-O-Kupplung: S. Ueda, H. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6411; S. Ueda, H. Nagasawa, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4272; d) A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300; L. V. Desai, H. A. Malik, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1141.
- [4] Übersicht zur C-H-Aminierung: F. Collet, R. H. Dodd, P. Dautan, *Chem. Commun.* **2009**, 5061; siehe auch T.-S. Mei, X. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10806; Übersicht zur C-H-Aminierung für die Heterocyclensynthese: P. Thansandote, M. Lautens, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5874.
- [5] X. Chen, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6790; eine ähnliche Reaktion mit einer stöchiometrischen Menge an $\text{Cu}(\text{OAc})_2$: T. Uemura, S. Imoto, N. Chatani, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 842.
- [6] O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074.
- [7] a) P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632; b) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941; c) T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833.
- [8] a) F. G. Bordwell, G. E. Drucker, N. H. Andersen, A. D. Denniston, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 731; b) R. W. Taft, F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 463.
- [9] S.-i. Fukuzawa, E. Shimizu, Y. Atsumi, M. Haga, K. Ogata, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2374.
- [10] D. Monguchi, T. Fujiwara, H. Furukawa, A. Mori, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1607.
- [11] Q. Wang, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5178.
- [12] M. Kienle, C. Dunst, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5158.
- [13] S. H. Cho, J. Y. Kim, S. Y. Lee, S. Chang, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9291; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9127.