

Amidbildung

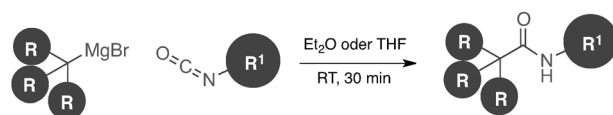
Eine einfache Synthese von sterisch gehinderten und elektronenarmen, sekundären Amiden aus Isocyanaten**

Gabriel Schäfer, Coraline Matthey und Jeffrey W. Bode*

Die Bildung von Amidbindungen gilt als die meistgenutzte chemische Reaktion in der Arzneimittelforschung.^[1] Ungeachtet der enormen Bedeutung von Amiden werden fast alle durch Reaktionen gebildet, die auf einem einzigen mechanistischen Ansatz basieren, nämlich der dehydratisierenden Kondensation von Aminen und Carbonsäuren unter Einsatz eines Kupplungsreagens.^[2] Dieser Ansatz hat sich – wenn auch oft verschwenderisch und teuer – als höchst geeignet für die meisten Amide herausgestellt.^[3] Eine Ausnahme ist die Herstellung von stark gehinderten und elektronenarmen Amiden, deren Bildung durch Kondensation bekannt schwierig ist.^[4] Obwohl über eine Anzahl an mechanistisch einzigartigen Amidbildungsreaktionen berichtet wurde,^[5] einschließlich der Arbeiten aus unserem eigenen Labor,^[6] stellt sich keine dieser neuen Reaktionen der Herausforderung der Herstellung von Amiden aus gehinderten Carbonsäuren oder aus sterisch anspruchsvollen oder elektronenarmen Aminen.

Im Rahmen unserer Forschungen zur Identifizierung und Entwicklung neuer Amidbildungsreaktionen suchten wir auch Ansätze zur Herstellung von gehinderten Amiden und solchen, die aus elektronenarmen Aminen hervorgehen. Wir präsentieren nun ein schnelles und einfaches Verfahren zur Synthese solcher Zielmoleküle durch die Addition von Grignard-Reagentien an gehinderte Isocyanate (Schema 1). Die Reaktionen laufen rasch bei Raumtemperatur ab, tolerieren eine Reihe von funktionellen Gruppen und bieten Zugang zu gehinderten, sekundären Amiden, die nicht durch Standardmethoden nicht ohne weiteres hergestellt werden können.

Seit der eleganten Arbeit von Gilman über die Titration von Organomagnesium-Reagentien durch Addition an Isocyanate^[7] wurden nur vereinzelte Anwendungen dieser Reaktion veröffentlicht.^[8] Nach unserem besten Wissen wurde noch nie über ein allgemeines Protokoll für die Addition von sterisch anspruchsvollen Grignard-Reagentien an sterisch anspruchsvolle oder elektronenarme Isocyanate berichtet.^[9] In jüngerer Zeit wurden rhodiumkatalysierte Additionen von



- Außerordentlich gehinderte Amide zugänglich
- Schnelle Reaktionen bei RT
- Kein Überschuss an Reagentien notwendig
- Robust und auf großem Maßstab

Schema 1. Synthese von sterisch gehinderten und elektronenarmen Amiden durch direkte Kupplung von Grignard-Reagentien an Isocyanate.

Organostannanen^[10] und Borsäuren^[11] an Isocyanate aufgezeigt. Trotz der einfachen Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen benötigen diese Methoden jedoch einen teuren Rhodiumkatalysator und wurden nur auf sterisch ungehinderte Substrate angewendet.

Mit **1** als Modells substrat wurde die Addition von verschiedenen Grignard-Reagentien an das gehinderte Isocyanat untersucht (Schema 2). Wir fanden, dass die Reaktionen unter einer Reihe von Reaktionsbedingungen durchgeführt werden können und wählten Et₂O als Lösungsmittel für die weitere Erforschung des Substratspektrums aus. Die Zugabe von Grignard-Reagens (als Lösung in Et₂O oder THF, 1.0 Äquiv.) zum Isocyanat (0.25 M in Et₂O, 1.0 Äquiv.) bei 0°C, gefolgt von Erwärmen auf Raumtemperatur, konnte auf fast alle getesteten Substrate angewendet werden.^[12] In den meisten Fällen wurde das analytisch reine Produkt nach wässriger Aufarbeitung und Waschen des Rohmaterials mit Hexan erhalten, ohne die Notwendigkeit weiterer Reinigungsschritte.

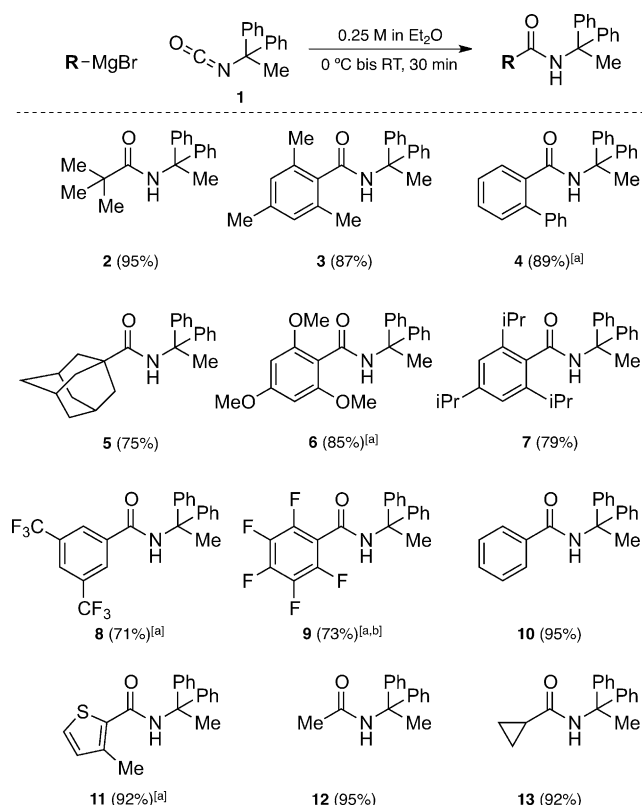
Gehinderte Grignard-Reagentien, einschließlich *tert*-Butyl-, Mesityl- und 2-Biphenyl-Derivate, addierten sauber an das Isocyanat und ergaben die Amidprodukte **2–4** in exzellenter Ausbeute. Selbst die sterisch außerordentlich anspruchsvollen Adamantyl-, 2,4,6-Trimethoxyphenyl- und 2,4,6-Triisopropylphenyl-Grignard-Reagentien lieferten die gewünschten Produkte **5–7** in guter Ausbeute. Wie aufgrund dieser Resultate erwartet, konnten zahlreiche andere Amide, abgeleitet von aromatischen (**8–10**), heterocyclischen (**11**) und aliphatischen Grignard-Reagentien (**12, 13**), durch diese Versuchsvorschrift einfach hergestellt werden. In keinem der Beispiele konnten wir eine Überreaktion des Grignard-Reagens mit dem resultierenden Amid beobachten; dies ist selbst dann der Fall, wenn weniger gehinderte Substrate eingesetzt wurden.

Das Substratspektrum der Isocyanate erwies sich als gleichermaßen breit (Schema 3). Gehinderte Isocyanate wie *tert*-Butyl-, *tert*-Octyl-, 1-Phenylcyclopropyl- und Adamantylisocyanat waren ausgezeichnete Substrate und lieferten die Amidprodukte **15–18** in hohen Ausbeuten. Amid **15** wurde

[*] G. Schäfer, C. Matthey, Prof. Dr. J. W. Bode
Laboratorium für Organische Chemie, Department Chemie und
Angewandte Biowissenschaften, ETH Zürich
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: bode@org.chem.ethz.ch
Homepage: <http://www.bode.ethz.ch>

[**] Diese Arbeit wurde durch ein ETHIRA-Stipendium (ETH-12 11-1) unterstützt. Wir danken dem ETH- Massenspektrometrieservice für die hochauflösenden Massenspektren.

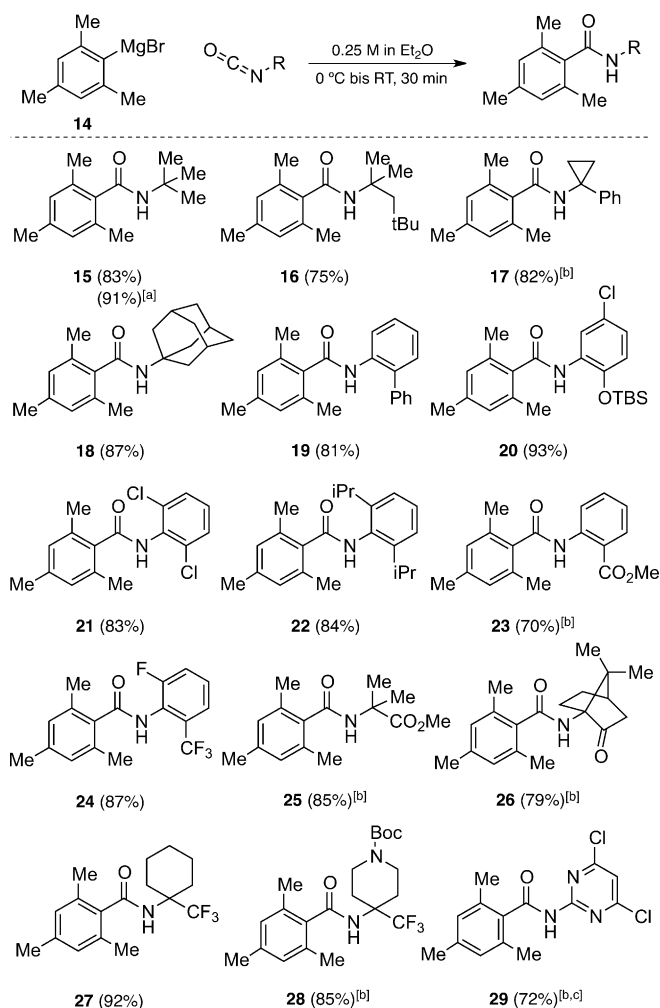
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201204481> zu finden.



Scheme 2. Grignard-Addition an Isocyanat 1. Reaktionsbedingungen: 1 (1.0 mmol), Grignard-Reagens (1.0 mmol), Et₂O (4 mL), 0 °C bis RT, 30 min. [a] In-situ-Bildung von Grignard-Reagens aus entsprechendem Bromid und Mg-Metall. [b] 3 h Reaktionszeit.

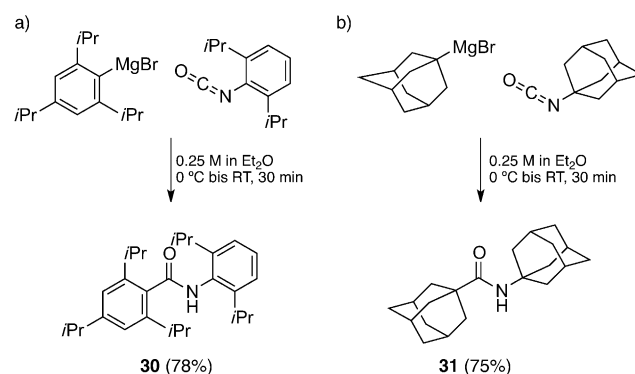
auf einem 15-mmol-Ansatz mit 2-Methyl-THF als industrie-freundlicheres Lösungsmittel hergestellt.^[13] Die Synthese von Amiden aus elektronenarmen Aminen durch Kupplung mit einem aktivierten Ester ist oft anspruchsvoll, da die Amine eine verringerte Nukleophilie haben. Demgegenüber sind elektronenarme Isocyanate hervorragende Substrate für die Reaktion mit Grignard-Reagentien. Amidprodukte **21–24** aus sterisch anspruchsvollen und elektronenarmen, aromatischen Isocyanaten, wie z.B. 2,6-Dichlorphenyl-, 2,6-Diisopropylphenyl- und 2-Fluor-6-trifluormethylphenylisocyanat, waren zugänglich. Außerdem waren unsere Reaktionsbedingungen anwendbar auf die Synthese von gehinderten, elektronenarmen, aliphatischen Amiden **25–27**, die von aminoisobutyratmethylester- und trifluormethylsubstituierten Isocyanaten abgeleitet sind. Die α -trifluormethylsubstituierten Amide könnten als vielversprechende Bausteine in der Medizinalchemie dienen.^[14] Die chemoselektive Addition von Grignard-Reagentien an Isocyanat, die einen Ester oder ein Keton als funktionelle Gruppe tragen, ist bemerkenswert; die dazugehörigen Amide (**23**, **25**, **26**) wurden in guter Ausbeute erhalten.

Selbst die Kombination der sterisch anspruchsvollsten Substrate der beiden Reaktionspartner ergab das erwartete Amid in guter Ausbeute, was die Herstellung der extrem gehinderten, sekundären Amide **30** und **31** ermöglichte (Schema 4).^[15]

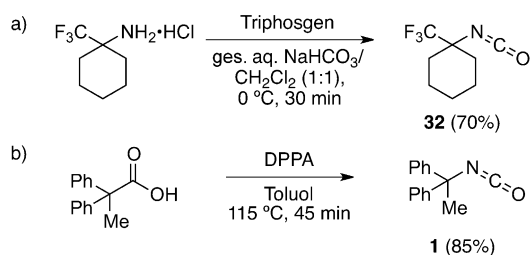


Scheme 3. Addition von Mesityl-Grignard-Reagens (**14**) an verschiedene Isocyanate. Reaktionsbedingungen: Isocyanat (1.0 mmol), Mesityl-Grignard (**14**, 1.0 mL von 1 M Lösung in Et₂O), Et₂O (4 mL), 0 °C bis RT, 30 min. [a] Reaktion durchgeführt auf 15-mmol-Skala in 2-MeTHF (60 mL). [b] –78 °C bis RT, 30 min. [c] Isocyanat in situ gebildet aus 4,6-Dichlorpyrimidin-2-amin und Oxalylchlorid in Benzol.

Die gehinderten Isocyanatsubstrate sind aus Aminen oder Carbonsäuren mithilfe bekannter Methoden einfach herzustellen und sind, wenn nötig, für Säulenchromatographie zugänglich.^[16] Zwei Beispiele sind in Schema 5 abgebildet.



Scheme 4. Synthese der sterisch gehinderten Amide **30** und **31**.



Schema 5. Synthese von Isocyanaten aus a) Aminen und b) Carbonsäuren. DPPA = Diphenylphosphorylazid.

Diese Isocyanate sind einfach zu handhabende Verbindungen, die ohne Anzeichen von Zersetzung über Monate gelagert werden können; viele sind kommerziell erhältlich. Die Grignard-Reagentien, die in dieser Studie eingesetzt wurden, waren entweder kommerziell erhältlich oder wurden ohne weiteres aus dem entsprechenden Organohalogen und Magnesiummetall hergestellt. Wir erwarten, dass andere Methoden zur Grignard-Bildung, wie z. B. Magnesium-Halogen-Austausch^[17] oder Transmetallierung von Bor-Reagentien,^[18] ebenfalls für diese Chemie geeignet sind. Der Gebrauch anderer Organometallspezies, etwa mit der Hilfe eines Katalysators, ist voraussichtlich ebenfalls durchführbar.

Zusammenfassend haben wir einen praktischen und schnellen Zugang zur Synthese von sterisch gehinderten und elektronenarmen Amiden durch die direkte Kupplung von Grignard-Reagentien an Isocyanate identifiziert. Dies liefert eine verlässliche Lösung zur Herstellung von Amiden, die mit herkömmlichen, auf Kupplungsreagentien basierende Reaktionen normalerweise nicht zugänglich sind. Die Ausgangsstoffe sind, obwohl nicht so üblich wie Amine und Carbonsäuren, durch bekannte Versuchsvorschriften einfach zu erhalten. Wir erwarten, dass unsere Methode von erheblicher Bedeutung für die Herstellung von herausfordernden Amiden sein wird und Anwendung in der Synthese von Wirkstoffen und Materialien finden wird.

Experimentelles

Allgemeine Versuchsvorschrift für die Herstellung von **27**: In einem getrockneten Schlenk-Kolben unter N₂ wurde 1-Isocyanat-1-(trifluormethyl)cyclohexan (0.19 g, 1.0 mmol) in wasserfreiem Et₂O (4 mL) gelöst und auf 0 °C heruntergekühlt. Mesitylmagnesiumbromid (**14**, 1.0 mL einer 1M Lösung in Et₂O) wurde tropfenweise über die Dauer von 2–3 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL) abgebrochen und die Lösung weitere 1–2 min gerührt. EtOAc (25 mL) wurde zugegeben, und die beiden Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck eingedunstet. Das erhaltene Rohmaterial wurde mit Hexan gewaschen, der Feststoff abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man das reine Produkt **27** als farblosen Feststoff (0.29 g, 0.92 mmol, 92 %).

Eingegangen am 9. Juni 2012

Online veröffentlicht am 13. August 2012

Stichwörter: Amide · C-C-Kupplungen · Grignard-Reaktionen · Isocyanate · Sterische Hinderung

- [1] S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451–3479.
- [2] E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606–631.
- [3] D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, J. Russell, R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaksh, T. Zhang, *Green Chem.* **2007**, 9, 411–420.
- [4] V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature* **2011**, 480, 471–479.
- [5] a) C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, 317, 790–792; b) X. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5446–5448; c) H. U. Vora, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13796–13797; d) B. Shen, D. M. Makley, J. N. Johnston, *Nature* **2010**, 465, 1027–1032; e) K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4196–4197; f) N. Shangguan, S. Katukojvala, R. Greenberg, L. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7754–7755. Für weitere Referenzen zu neuen Amidbildungsreaktionen, siehe Lit. [4].
- [6] a) J. W. Bode, R. M. Fox, K. D. Baucom, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1270–1274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1248–1252; b) J. W. Bode, S. S. Sohn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13798–13799; c) V. R. Pattabiraman, A. O. Ogunkoya, J. W. Bode, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5204–5208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5114–5118; d) A. M. Dumas, G. A. Molander, J. W. Bode, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5781–5784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5683–5686.
- [7] a) H. Gilman, C. R. Kinney, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 46, 493–497; b) H. Gilman, M. Furry, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 50, 1214–1216.
- [8] a) H. M. Singleton, W. R. Edwards, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 540–544; b) L. Field, J. E. Lawson, J. W. McFarland, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4389–4394; c) J. W. McFarland, R. L. Harris, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1273–1274; d) K. A. Parker, E. G. Gibbons, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 981–984; e) Y. Zhang, J. Jiang, Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3815–3816; f) I. Stefanuti, S. A. Smith, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3735–3738; g) A. Padwa, K. R. Crawford, P. Rash-atasakhon, M. Rose, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2609–2617; h) M. I. Antczak, J. M. Ready, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1450–1454.
- [9] Die Anwendung von metallorganischen Reagentien für die Herstellung von sterisch gehinderten Verbindungen ist fest etabliert: a) Herstellung von tetra-*ortho*-substituierten Biarylnaphthalinen mit Organolithiumspezies: A. C. Glass, S. Klono-ski, L. N. Zakharov, S.-Y. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 286–288; b) sperrige Grignard-Reagentien in der Synthese von sterisch anspruchsvollen Liganden: A. Labonne, T. Kribber, L. Hintermann, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5853–5856; c) Synthese von Biarylphosphanliganden mit sterisch gehinderten Grignard-Reagentien: L. Salvi, N. R. Davis, S. Z. Ali, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2012**, 14, 170–173.
- [10] T. Koike, M. Takahashi, N. Arai, A. Mori, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1364–1365.
- [11] T. Miura, Y. Takahashi, M. Murakami, *Chem. Commun.* **2007**, 3577–3579.
- [12] Für Isocyanate mit empfindlichen funktionellen Gruppen (Ester, Keton oder Carbamat) wurde die Reaktion auf –78 °C heruntergekühlt und nach Zugabe des Grignard-Reagens auf Raumtemperatur erwärmt.
- [13] T. Laird, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 1–2.
- [14] J. M. Axten (Glaxo Group Limited), WO2004/002490A2, **2004**.
- [15] Für seltene Beispiele der Synthese von sterisch gehinderten Amiden, siehe: a) Y. Rao, X. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12924–12926; b) H. Kurata, K. Ishibashi, K. Kojima, *Synlett* **1996**, 517–518; c) P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv.*

- Chim. Acta* **1987**, 70, 354–368; d) K. Sasaki, D. Crich, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2256–2259; e) M. Inoue, N. Shinohara, S. Tanabe, T. Takahashi, K. Okura, H. Itoh, Y. Mizoguchi, M. Iida, N. Lee, S. Matsuoka, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 280–285.
- [16] Ausgewählte Beispiele: a) Synthese von Isocyanaten aus Aminhydrochloriden: J. H. Tsai, L. R. Takaoka, N. A. Powell, J. S. Nowick, *Org. Synth.* **2002**, 78, 220–222; b) Synthese von Isocyanaten aus Carbonsäuren: C. Spino, M.-A. Joly, C. Godbout, M. Arbour, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6118–6121.
- [17] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3396–3399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333–3336; b) A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 165–169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 159–162; c) A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 511–515; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 497–500.
- [18] M. A. Reichle, B. Breit, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5828–5832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5730–5734.
-