

O₂-vermittelte dehydrierende Aminierung von Phenolen**

Marie-Laure Louillat-Habermeyer, Rongwei Jin und Frederic W. Patureau*

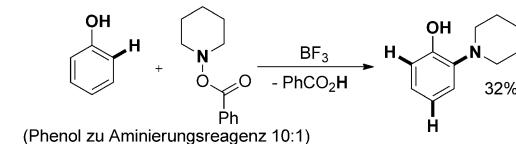
Abstract: Eine Methode zur direkten dehydrierenden Bildung von C-N-Bindungen zwischen ungeschützten Phenolen und einer Reihe von cyclischen Anilinen wurde entwickelt, die ohne Metallaktivierung oder den Einsatz von Halogenidverbindungen auskommt. Stattdessen genügt eine rein organische Aktivierung von molekularem Sauerstoff mit anschließender Oxidation der Anilinsubstrate. Diese können mit zahlreichen Phenolen gekuppelt werden, wodurch eine atomökonomische dehydrierende Aminierungsmethode zur Synthese von Aminophenolen zur Verfügung steht. Diese neuartige Reaktivität, die als ein modifizierter Hock-Aktiverungsprozess von Sauerstoff angesehen werden kann, beruht auf der intrinsischen organischen Reaktivität von Cumol und dürfte wichtige Auswirkungen für die Bildung von C-N-Bindungen haben.

„L’acide nitrique attaque avec une violence extrême l’hydrate de phényle [Phenol], chaque goutte que l’on laisse tomber produit un bruissement, comme un fer rouge que l’on plonge dans l’eau, et par l’ébullition il se change entièrement en acide picrique (Trinitrophenol).“^[1] Mit diesen Worten beschrieb Auguste Laurent bereits 1841 die hohe Reaktivität von Phenolen in elektrophilen Aminierungen. Ferner gelang ihm als erstem, Phenole in ihrer reinen kristallinen Form zu isolieren und Nitrierungsexperimente mit ihnen durchzuführen.^[1] Einer der größten Vorteile der direkten aromatischen Funktionalisierung, ob nun durch elektrophilen Angriff^[2] oder die weniger gebräuchliche homolytische aromatische Substitution (HAS),^[3] besteht darin, dass keine Präfunktionalisierungsschritte an der C-H-Position vorgenommen werden müssen. Folglich wird durch einen einzigen chemischen Schritt eine höhere molekulare Komplexität erzielt. Ein großer Nachteil – neben der Problematik der C-H-Regioselektivität – ist jedoch die Notwendigkeit einer Präaktivierung bzw. Präoxidation der Kupplungspartner, um eine ausreichende Reaktivität für die Kondensation sicherzustellen. Unseres Wissens existiert keine dehydrierende aromatische Aminierungsreaktion, sei es durch elektrophilen Angriff (Schema 1)^[4,5] oder einen homolytischen Substitutionsverlauf,^[3] in der das oxidierte Aminierungssubstrat *in situ* generiert wird und somit Präaktivierungsschritte beider Kupplungspartner entfallen und darüber hinaus die Reaktion ohne Metall-^[6] bzw. Halogenidzusatz auskommt. Eine solche Reaktion ist erstrebenswert und wäre aus synthetischer Sicht nicht nur praktisch, sondern auch nachhaltig, insofern O₂ als einziges terminales Oxidans eingesetzt werden kann.^[7]

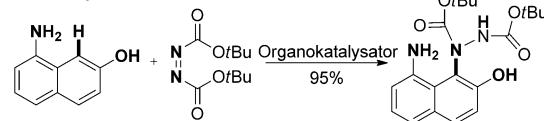
Im Zuge unserer jüngsten Forschungen zur Bildung von C-N-Bindungen, die strategisch wichtige Bindungen in der organischen Synthese darstellen,^[8–10] haben wir unseren Fokus auf Phenole gerichtet. Phenole sind eine wichtige Substanzklasse in der Lebensmittel-, Werkstoff- und Pharmaindustrie.^[11] Unsere Idee war zunächst, das von uns bereits zuvor entwickelte Ru-katalysierte, C-H-aktivierende Aminierungsverfahren anzuwenden.^[12] Es zeigte sich frühzeitig, dass Phenole in der Tat dehydrierende C-N-Kupplungen mit Phenothiazinen eingehen, die ebenfalls eine wichtige Substanzklasse für die Herstellung von Pharmazeutika und Werkstoffen darstellen.^[13] Zum Beispiel sind 2-Chlorphenothiazin und 2-Trifluormethylphenothiazin (**1d** und **1e**) die direkten Vorstufen von Chlorpromazin bzw. Fluphenazin, die beide als wichtige antipsychotische Medikamente auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO stehen.^[14]

Es zeigt sich jedoch rasch, dass die Kupplung auch ohne den Einsatz einer Metallquelle durchgeführt werden kann.^[15] Basierend auf diesem Befund haben wir die Reaktion wie folgt optimiert: Phenothiazin (1 mmol), Phenol (3 mmol), Cumol (2.5 mL) und Essigsäure (0.5 mL) wurden in einem Reaktionsgefäß vereint, das mit O₂ geflutet und anschließend verschlossen wurde. Die Reaktionsmischung wurde unter Röhren für 24 h auf 150 °C erhitzt. Die Aminophenole **3a–q** wurden in mäßigen bis exzellenten Ausbeuten isoliert (Schema 2). Dank der Abwesenheit von Metallen oder starken Oxidationsmitteln werden zahlreiche funktionelle

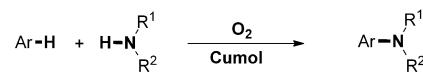
Kovacic, Bennett, Foote, 1961



Bella, Jorgensen, 2006



O₂-vermittelte dehydrierende aromatische Aminierung (diese Arbeit):

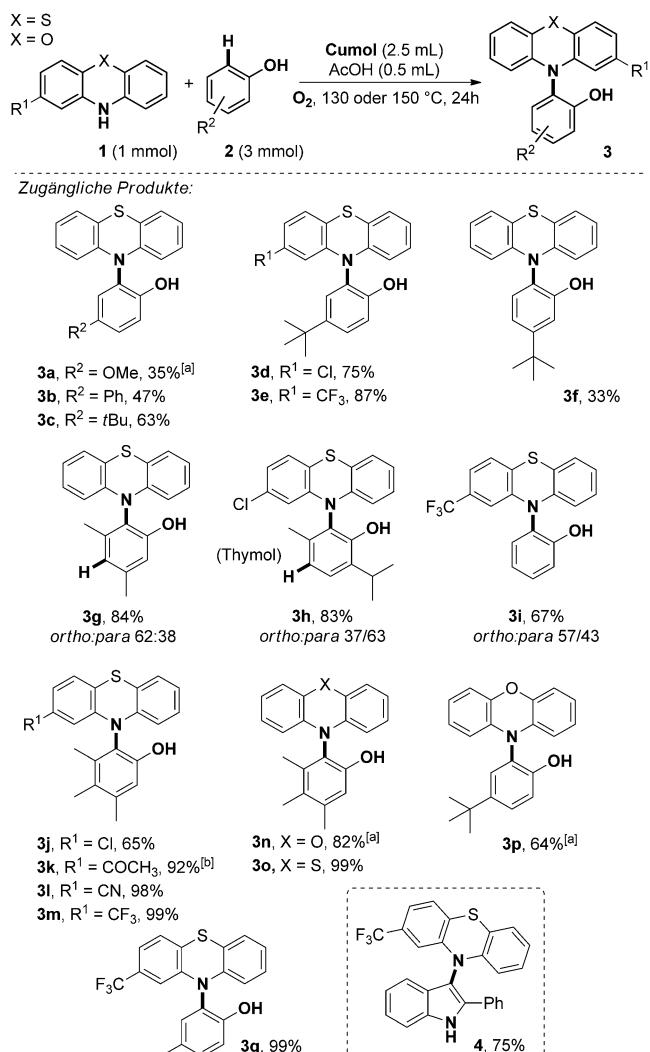


Schema 1. Ausgewählte metallfreie Aminierungsreaktion von Phenolen: keine Beispiele von dehydrierenden Reaktionen.

[*] M.-L. Louillat-Habermeyer, R. Jin, Prof. Dr. F. W. Patureau
FB Chemie, Technische Universität Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger Straße 52, 67663 Kaiserslautern (Deutschland)
E-Mail: patureau@chemie.uni-kl.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-kl.de/patureau>

[**] Diese Arbeit wurde durch die DFG im Rahmen des Sonderforschungsbereichs TRR 88 „Kooperative Effekt in homo- und heterometallischen Komplexen (<http://3MET.de>)“ sowie das Projekt PA 2395/2-1 unterstützt. Übersetzung: Alexander W. Jones.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201500089> zu finden.



Schema 2. Reaktionsbedingungen, isolierte Ausbeuten und Substratbreite. [a] Reaktion bei 130 °C. [b] Reaktion bei 170 °C. [c] 2 mmol-Maßstab, 170 °C.

Gruppen toleriert, sodass Ketone (**3k**), Nitrile (**3l**), Halogenide (**3d–j**) und Thioether umgesetzt werden können, deren metallkatalysierte Umsetzung ansonsten problematisch ist. Die Reaktion verläuft am effizientesten, wenn elektronenreiche Phenole mit elektronenarmen Phenothiazinen umgesetzt werden, wie die Produkte **3k**, **3l** und **3m** zeigen, die in

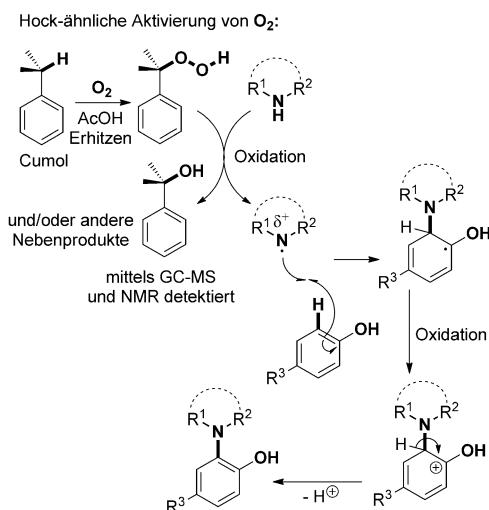
Ausbeuten über 90 % isoliert wurden. Einige Kombinationen lieferten sogar quantitative Ausbeuten (**3m**, **3o**, **3q**).

Diese Reaktion ist aus folgenden Gründen außergewöhnlich: 1) Sie verläuft intermolekular, und das mit zwei nützlichen und zugleich gebräuchlichen Substratklassen, den Phenolen und Phenothiazinen; sie erfordert weder eine Metallbeteiligung noch Liganden oder komplizierte Organokatalysatoren. 2) Sie erfordert weder Schutzgruppen noch Präaktivierungs- bzw. Präoxidationsschritte der C-H- und N-H-Kupplungspartner. 3) Alle Bestandteile der Reaktion sind günstig und leicht verfügbar. 4) O₂ wird als einziges Oxidationsmittel und ohne Metall zur Aktivierung des Sauerstoffs eingesetzt, was die Reaktion zu einer der nachhaltigsten dehydrierenden Aminierungsreaktionen macht.

Auch die Einschränkungen der Reaktion sind aufschlussreich. Zum Beispiel ist Anisol komplett unreaktiv, was auf die Notwendigkeit einer freien OH-Gruppe schließen lässt.^[16] Übermäßig reaktive C-H-Substrate sind schwierig, da sie konkurrierende C-C-Homokupplungen eingehen können. Das ist z.B. der Fall bei der Bildung von **3r** (2,6-Di-*tert*-butylphenol) und **5** (4-*tert*-Butylthiophenol). Interessanterweise können die biologisch wichtigen Indole aufgrund ihrer nukleophilen C3-Position gut umgesetzt werden. Das C3-Aminierungsprodukt **4** wurde in 75 % Ausbeute isoliert, ohne dass die N-H-Gruppe des Indols geschützt werden musste (Schema 2).^[17] Demnach ist die Methode einigermaßen allgemein, solange eine ausreichend nukleophile C-H-Position im Substrat vorhanden ist.

Bezüglich des N-H-Substrats scheint die gespannte cyclische Geometrie der Phenothiazine und Phenoxazine, gelegentlich auch als Schmetterlingsstruktur bezeichnet, wichtig für die Reaktion zu sein. Anhand dieser Struktur lässt sich vielleicht die einfachere Oxidation des Substrats und die höhere Elektrophilie am Stickstoff nach Oxidation erklären. Es ist bekannt, dass Phenothiazine und Phenoxazine eine niedrigere Bindungsdissoziationsenergie (BDE) als Diphenylamine aufweisen, was auf Unterschiede in der Oxidationsgeschwindigkeit hinweisen könnte.^[18] Obwohl diese neuartige metallfreie Methode nur Phenothiazinderivate als Aminierungsreagenz toleriert, sind wir zuversichtlich, dass zukünftige Entwicklungen in Kombination mit metallkatalysierten N-H-Aktivierungs-/Oxidationsverfahren auch andere Kupplungspartner zugänglich machen wird.

Das Lösungsmittel Cumol spielt eine wichtige Rolle in dieser Reaktion und zeigt deutlich bessere Eigenschaften als alle anderen getesteten Lösungsmittel wie z.B. Chlorbenzol. Wir gehen davon aus, dass Cumol die Reaktion durch eine organische Aktivierung von O₂ einleitet, möglicherweise vermittelt durch das Cosolvans Essigsäure (Schema 3).^[19] Eine Reaktionsführung unter N₂-Atmosphäre bringt die Reaktion zum Erliegen, was die wesentliche Rolle von O₂ bestätigt. Der Aktivierungsprozess von O₂ scheint plausibel in Anbetracht der industriellen Hock-Umlagerung von Cumol (Gewinnung von Phenol und Aceton aus Cumol),^[20] die ebenfalls durch Aktivierung von O₂ eingeleitet wird. Der Nachweis von Spuren von α -Hydroxycumol mittels GC-MS und NMR-Spektroskopie der Reaktionsmischung bekräftigt diese Annahme. Eine anschließende Oxidation des Amins gefolgt von der Kupplung mit Phenol würde schließlich das



Schema 3. Möglicher Reaktionsmechanismus.

Aminierungsprodukt erzeugen. Angesichts der relativen Stabilität des N-radikalischen Phenotiazins verläuft die abschließende Kupplung aller Voraussicht nach über einen klassischen, homolytischen aromatischen Substitutionsschritt (Schema 3).^[3] Ein klassischer elektrophiler Aminierungs- schritt ist jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht auszuschließen.

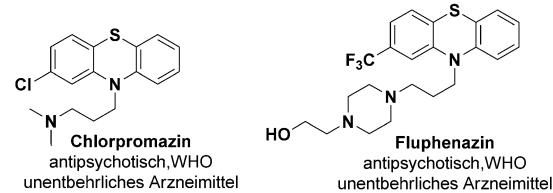
Zusammenfassend wurde eine dehydrierende aromatische Aminierung von Phenolen entwickelt, die ausschließlich auf einer organischen Aktivierung von O₂ beruht. Die Methode erschließt eine neuartige Reaktivität von Stickstoff in der Bildung von C-N-Bindungen und öffnet damit den Zugang zu nachhaltigen dehydrierenden Aminierungsmethoden.

Stichwörter: Dehydrierende Aminierung · Elektrophile Aminierung · Hock-Prozess · Homolytische aromatische Substitution

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4102–4104
Angew. Chem. **2015**, *127*, 4175–4177

- „Salpetersäure attackiert Phenol heftig, jeder Säuretropfen verursacht ein zischendes Geräusch, so wie in Wasser getauchtes rotes Eisen, und wandelt es durch Sieden komplett in Pikrinsäure (Trinitrophenol).“ Ursprüngliches Zitat: a) A. Laurent, *Ann. Chim. Phys.* **1841**, *3*, 195; siehe auch: b) F. F. Runge, *Ann. Phys. Chem.* **1834**, *107*, 65.
- a) C. Friedel, J. M. Crafts, *Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1392; b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 6.
- Für eine kurze Definition und einen Überblick über HAS-Reaktionen, siehe: a) W. R. Bowman, J. M. D. Storey, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1803. Ausgewählte Arbeiten über N-zentrierte Radikale und ihre Anwendung in C-H-Funktionalisierungen: b) S. Z. Zard, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1603, zit. Lit.; c) K. Foo, E. Sella, I. Thomé, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5279; d) T. W. Greulich, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 254; e) L. Song, L. Zhang, S. Luo, J.-P. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14231.
- P. Kovacic, R. P. Bennett, J. L. Foote, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3013.
- a) S. Brandes, M. Bella, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1147; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1165; b) S.-G. Wang, Q. Yin, C.-X. Zhuo, S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 647; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 657.

- Neuerer Überblick über metallfreie Kupplungen: C.-L. Sun, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219.
- Neuerer Überblick: N. Gulzar, B. Schweitzer-Chaput, M. Klussmann, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2778, zit. Lit.
- Buchwald-Hartwig-Aminierung: a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6438; b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534.
- Elektrophile Aminierungen: a) M.-L. Louillat, F. W. Patureau, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 901; b) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068; c) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.
- Ausgewählte Beispiele von metallfreien dehydrierenden Aminierungen mit hypervalentem Iod als Mediator: a) S. Manna, K. Matcha, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8163; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8302; b) R. Samanta, J. O. Bauer, C. Strohmann, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5518. Siehe auch: c) R. Samanta, K. Matcha, A. P. Antonchick, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5769, zit. Lit.. Ausgewählte verwandte Reaktionen: d) M. Ochiai, Y. Takeuchi, T. Katayama, T. Sueda, K. Miyamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244; e) M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, *328*, 1376; f) M. Uyanik, K. Ishihara, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 177.
- J. H. P. Tyman, *Synthetic and Natural Phenols*, Elsevier, Amsterdam, **1996**.
- M.-L. Louillat, A. Biafora, F. W. Patureau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3505; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3573.
- M. J. Ohlow, B. Moosmann, *Drug Discovery Today* **2011**, *16*, 119.
- WHO, Liste der unentbehrlichen Arzneimittel (2013), <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.



- Die Verwendung von neu gekauften, unbenutzten Magnetrührstäbchen, Glasreaktoren und Drehverschlüssen wirkte sich nicht auf die Reaktivität aus, sodass ein katalytischer Einfluss von Metallspuren prinzipiell ausgeschlossen werden kann.
- Für alle *ortho*-Aminophenolprodukte wurde in den IR-Spektren eine signifikante intramolekulare O-H···N-Wasserstoffbrücke beobachtet (siehe Hintergrundinformationen).
- Während die N-H-Position ungebunden bleibt, muss die C2-Position des Indolsubstrats funktionalisiert werden, in diesem Fall mit einer Phenylgruppe, damit ungewollte Zersetzung verhindert werden.
- M. Lucarini, P. Pedrielli, G. F. Pedulli, L. Valgimigli, D. Gigmes, P. Tordo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11546.
- Beispiele für O₂-Reaktivität in der Anwesenheit von Brønsted-Säuren: a) A. Pintér, A. Sud, D. Sureshkumar, M. Klussmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5004; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5124; b) A. Pintér, M. Klussmann, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 701; c) B. Schweitzer-Chaput, A. Sud, A. Pintér, S. Dehn, P. Schulze, M. Klussmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13228; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13470, zit. Lit.
- a) H. Hock, S. Lang, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 257; b) „Phenol“: M. Weber, M. Weber, M. Kleine-Boymann, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

Eingegangen am 5. Januar 2015
 Online veröffentlicht am 5. Februar 2015