

Vielfältige elektrochemische C-H-Aminierung über Zincke-Zwischenstufen

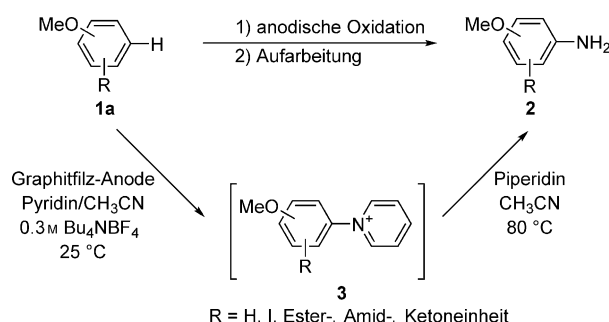
Siegfried R. Waldvogel* und Sabine Möhle

Aminierungen · Elektrochemie · Nachhaltige Chemie ·
Oxidative Kupplung · Synthesemethoden

Die nachhaltige Einführung von elektronenschiebenden Gruppen wie Hydroxy- oder Aminogruppen stellt eine große Herausforderung dar und gilt allgemein als höchstes Ziel der C-H-Funktionalisierung. Deshalb wurden bereits große Anstrengungen unternommen, diese Reaktionen katalytisch durchzuführen.^[1] Mit moderneren Varianten gelingt die Einführung ohne Abgangsgruppen,^[2] oder sie laufen unter Verwendung von Ammoniak als NH₂-Quelle ab.^[3] Allerdings benötigen diese Prozesse signifikante Mengen an teuren kupfer- oder edelmetallbasierten Katalysatoren. Eine hoch attraktive Methode für die Herstellung organischer Verbindungen ist die elektroorganische Synthese, bei der Strom als stöchiometrisches Oxidations- oder Reduktionsmittel dient.^[4] Auf diese Weise kann Abfall, der durch die verwendeten Reagentien und Katalysatoren verursacht wird, vermieden werden. Diese Methode wird in Zukunft an Attraktivität gewinnen, da sie die Nutzung von Elektrizitätsüberschüssen, die bei der Verwendung erneuerbarer Energien anfallen, ermöglicht. Insbesondere neue Elektrolysen, die diskontinuierlich oder im Lastwechsel betrieben werden können, sind hier von Interesse. Aus diesen Gründen werden Elektrosynthesen als „grüne Chemie“^[5] betrachtet und haben eine große technische Bedeutung.^[6] Die anodische Einführung von Aminogruppen scheint jedoch auf den ersten Blick unmöglich zu sein, da die Produkte durch diese Modifikation wesentlich oxidationsempfindlicher werden, als es die Ausgangsverbindungen waren.^[7] Die direkte anodische Aminierung von Arenen mit Ammoniak gilt als unbekannt, auch wenn in der Patentliteratur einige nichtreproduzierbare Beispiele existieren.^[8] Die anodische Einführung einer Stickstoff-Funktionalität verläuft im Allgemeinen über die Oxidation des organischen Substrats, wobei der Angriff eines geeigneten Nukleophils am resultierenden Radikalkation der Schlüsselschritt ist. Aus diesem Grund muss die Stickstoffquelle sowohl eine ausreichende Nukleophilie als auch eine ausreichende Stabilität gegenüber den anodischen Bedingungen mitbringen. Mit Acetonitril können Acetanilide erhalten werden.^[9] In einigen Fällen wurde auch die Bildung

von *N*-Arylpyridinium-Derivaten beschrieben, allerdings hauptsächlich mit dem Ziel, die entsprechenden Zincke-Intermediate **3** (siehe Schema 1) zu erhalten.^[10] In den letzten beiden Jahren wurde von der Gruppe von Yoshida systematisch eine verlässliche Methode entwickelt, welche die elektrochemische Aminierung über Pyridiniumderivate **3** oder Zincke-Salze ermöglicht.^[11]

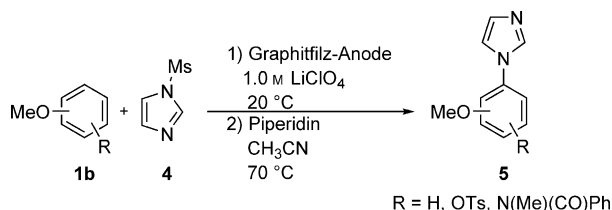
Eine Vielzahl an Arenen **1a** konnte in Ausbeuten bis 99 % aminiert werden (Schema 1). Auch empfindliche Funktionalitäten wie Iodsubstituenten wurden toleriert. Allerdings konnten bislang nur elektronenreiche und aktivierte Sub-



Schema 1. Elektrochemische Aminierung von Arenen.^[11]

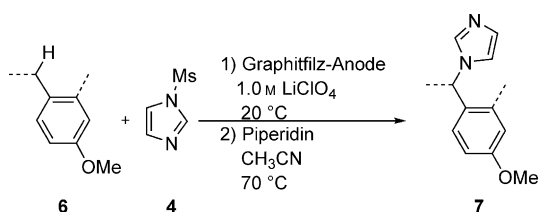
strate erfolgreich umgesetzt werden. Unsubstituiertes Benzol oder Toluol scheinen keine geeigneten Substrate zu sein. Zur Durchführung der Elektrolyse bei relativ geringen Stromdichten wurden Graphitfilz-Anoden gewählt. Falls die Bildung von Regioisomeren möglich ist, tritt diese auf.

Analog können *N*-mesylgeschützte Imidiazolfragmente **4** in aromatische Verbindungen **1b** eingeführt werden (Schema 2).^[12] Dies stellt einen alternativen und eleganten Zugang zu *N*-Arylimidazolen **5** dar, welche als biologisch aktive

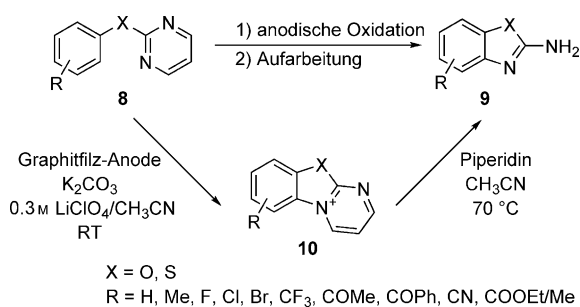


Schema 2. Anodische Synthese von *N*-Arylimidazolen.^[12]

[*] Prof. Dr. S. R. Waldvogel, S. Möhle
Institut für Organische Chemie
Johannes Gutenberg-Universität
Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz (Deutschland)
E-Mail: waldvogel@uni-mainz.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-mainz.de/OC/AK-Waldvogel/>



Schema 3. Synthese von *N*-Benzylimidazolen.^[12]



Schema 4. Intramolekulare anodische Aminierung.^[13]

Verbindungen wichtig sind. Falls eine Methylgruppe in *para*-Stellung zu einer elektronenschiebenden Gruppe vorhanden ist (**6**), verläuft die elektrochemische C-H-Funktionalisierung allerdings an der entsprechenden benzylicischen Position (Schema 3).

Ein entscheidender Durchbruch zur Funktionalisierung weniger aktivierter Substrate **8** und zur Vermeidung von Regioisomeren konnte durch eine intramolekulare Variante der elektrochemischen Aminierung erreicht werden (Schema 4).^[13] Mithilfe dieser vielversprechenden Methode können aus Phenolen und Thiolen relativ einfach 2-Aminobenzoxazole bzw. 2-Aminobenzothiazole **9** erhalten werden. Nach Einführung einer 2-Pyrimidyleinheit an der Hydroxy- oder Thiolgruppe (\rightarrow **8**) werden durch intramolekulare elektrochemische Aminierung Benzoxazolopyrimidinium- bzw. Benzothiazolopyridiniumderivate **10** gebildet. Ausgehend von dieser Zwischenstufe ist nach Ringöffnung mit Piperidin eine Vielzahl an 2-Aminobenzothiazolen und -benzoxazolen **9** zugänglich. Diese Substanzklasse wurde ausführlich untersucht, wobei eine große Bandbreite an Substraten mit stark elektronenziehenden Substituenten, z.B. Trifluormethyl- oder Cyanogruppen sowie verschiedene Carbonylfunktionalitäten, gefunden wurde. Die Ausbeuten sind gut bis ausgezeichnet. Wegen der einfachen Durchführbarkeit und der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wird dieser Prozess zur elektrochemischen Aminierung für die Synthese komplexerer Moleküle von Interesse sein. In diesem speziellen Gebiet hat die elektroorganische Synthese gerade erst eine deutliche Renaissance erlebt.^[14]

Alle hier beschriebenen Reaktionen wurden an Graphitanoden durchgeführt. Daher wird der nächste Schritt die Verwendung von Anoden sein, die bei positiveren Potentialen eine höhere Leistungsfähigkeit aufweisen, z.B. bordotierter Diamant.^[15] Auf diese Weise könnte die intermolekulare C-H-Funktionalisierung weniger aktivierter Substrate sowie die

Mehrfachfunktionalisierung polycyclischer Arene möglich werden. Für eine breitere Anwendbarkeit der Methode sollte zudem Piperidin für die Aminolyse durch ein kostengünstigeres Reagens ersetzt werden. Durch Rückgewinnung des Pyridins, z.B. mithilfe von Ammoniak, könnte der Prozess nachhaltiger gestaltet werden. Nach Bewältigung dieser Herausforderungen könnte der von Yoshida entwickelte Prozess der elektrochemischen Aminierung eine unverzichtbare Methode in der organischen Synthese werden – sowohl im kleinen als auch im technischen Maßstab.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6398–6399
Angew. Chem. **2015**, *127*, 6496–6497

- [1] a) J. F. Hartwig, *Synlett* **2006**, 9, 1283–1294; b) J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, *455*, 314–322; c) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534–1562; d) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338–6361; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6438–6461; e) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13–31; f) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27–50.
- [2] a) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; b) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236–10254; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382–10401.
- [3] a) Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028–10029; b) G. D. Vo, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11049–11061.
- [4] a) J.-i. Yoshida, K. Kataoka, R. Horcajada, A. Nagaki, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265–2299; b) H. J. Schäfer, A. J. Bard, M. Stratmann, *Organic Electrochemistry, Encyclopedia of Electrochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [5] a) E. Steckhan, T. Arns, W. R. Heineman, G. Hilt, D. Hoormann, J. Jörissen, K. Körner, B. Lewall, H. Pütter, *Chemosphere* **2001**, *43*, 63–73; b) B. A. Frontana-Urbe, R. D. Little, J. G. Ibanez, A. Palma, R. Vasquez-Medrano, *Green Chem.* **2010**, *12*, 2099–2119.
- [6] H. Pütter in *Organic Electrochemistry* (Hrsg.: H. Lund, O. Hammerich), Marcel Dekker, New York, **2001**.
- [7] I. Y. Sapurina, J. Stejskal, *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82*, 256–275.
- [8] I. M. Malkowsky, A. Panchenko, U. Griesbach, A. Fischer (BASF SE), WO 2010/000600 A1, **2010**; das Nacharbeiten der dort beschriebenen Beispiele führte zu anderen Ergebnissen.
- [9] a) O. Hammerich, V. D. Parker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 245–246; b) Y.-H. So, J. Y. Becker, L. L. Miller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 262–263; c) A. Bewick, G. J. Edwards, J. M. Mellor, S. Pons, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1977**, 1952–1958; d) A. E. Coleman, H. H. Richtol, D. A. Aikens, *J. Electroanal. Chem.* **1968**, *18*, 165–174.
- [10] a) H. Lund, *Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 1323–1330; b) J. F. Evans, H. N. Blount, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 516–519; c) B. Reitstöden, V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 464–468.
- [11] T. Morofuji, A. Shimizu, J. I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5000–5003.
- [12] T. Morofuji, A. Shimizu, J. I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4496–4499.
- [13] T. Morofuji, A. Shimizu, J. I. Yoshida, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3211–3214.
- [14] S. R. Waldvogel, B. Janza, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7122–7123; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7248–7249.
- [15] B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5210–5213; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5311–5314.

Eingegangen am 22. März 2015
Online veröffentlicht am 12. Mai 2015