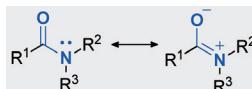


Starke Bindungen schwach gemacht: Amide als Synthesebausteine

Stefan A. Ruider und Nuno Maulide*

Amide · Ester · Homogene Katalyse · Nickel · Solvolyse

Die Amidbindung ist eine allgegenwärtige funktionelle Gruppe, deren Struktur maßgeblich die biologischen und Materialeigenschaften vieler synthetischer und natürlicher Verbindungen beeinflusst.^[1] Während zahlreiche Methoden für den Aufbau von Amidbindungen entwickelt wurden,^[2] ist es auffallend, dass Amide nur begrenzten Einsatz als Synthesebausteine finden. Dies ist wenig überraschend, wenn man die in der Regel sehr hohe Stabilität und Steifigkeit der Amidbindung bedenkt.



Elektronische Delokalisierung ($n_N \rightarrow \pi^* C=O$)

- hohe Stabilität/niedrige Reaktivität von Amiden
- ausgeprägte Lewis-Basizität des Amid-Carbonylsauerstoffs

Abbildung 1. Resonanzstabilisierung von Amiden (links) und daraus resultierende physikalisch-chemische Schlüsseleigenschaften (rechts).

Es ist Lehrbuchwissen, dass die geringe Reaktivität der Amide ein Ergebnis der Resonanzstabilisierung ist (Abbildung 1),^[1] die aus der Orbitalüberlappung zwischen dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs und dem antibindenden Orbital (π^*) der Carbonylgruppe hervorgeht. Dies reduziert die Anfälligkeit von Amiden gegenüber nukleophilen Angriffen und verleiht dem Amid-Carbonylsauerstoff gleichzeitig eine ausgeprägte Lewis-Basizität.

Erhebliche Fortschritte wurden bei der Umwandlung von Amiden in funktionelle Gruppen mit niedrigeren Oxidationsstufen erreicht.^[3] Allerdings verblieb das Potential für Amide, auch als Zwischenprodukte für die Herstellung von Carbonsäurederivaten zu agieren, bisher ungenutzt. Obwohl die Möglichkeit besteht, Amide in Form maskierter Carboxylate unter harschen Reaktionsbedingungen umzusetzen, würde die Entwicklung neuer chemoselektiver und milder Verfahren zur Amid-Aktivierung gänzlich neue Optionen in der Retrosyntheseplanung eröffnen. Garg und Houk haben nun ein neuartiges Konzept für die selektive Aktivierung und Umwandlung von Amiden zu Estern in einer Stufe entwickelt (siehe unten).^[4]

Die meisten der klassischen Methoden zur Umwandlung von Amiden zu Estern und Carbonsäuren verlaufen über die kontrollierte Erzeugung eines elektrophilen Intermediates, wie z.B. einem Imidat oder einem Iminiumether (Abbildung 2),^[5] gefolgt von Hydrolyse oder Solvolyse. Bemerkenswert ist, dass all diese Verfahren die ausgeprägte Lewis-Basizität des Amid-Carbonylsauerstoffs ausnutzen. Die Präaktivierung der Amidfunktion gelingt üblicherweise bereitwillig bei niedrigen Temperaturen (\leq Raumtemperatur) und mit hoher Chemoselektivität.

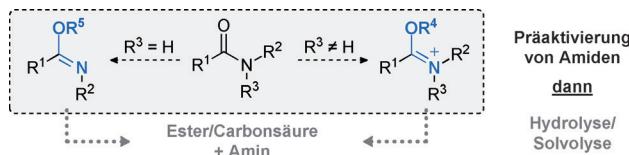


Abbildung 2. Klassisches Konzept für die Umwandlung von Amiden zu Estern und Carbonsäuren. $R^2 \neq H$.

Hanessians Bericht über die erfolgreiche Abspaltung von N-Acetylgruppen an Acetamidodesoxyzuckern mit Triethyloxoniumtetrafluoroborat stellt das erste Beispiel der oben genannten Strategie dar (Abbildung 3A).^[6a] Trotz der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen (Ester, Acetale und Glykosidbindungen blieben unberührt) und der milden Reaktionsbedingungen (1 Äquivalent $[Et_3O]BF_4$, CH_2Cl_2 , RT) vergingen drei Jahrzehnte, bevor die allgemeine Nützlichkeit dieses Prozesses mehr im Detail erforscht wurde.^[6b,c] Die schmale Produktspanne ($[Et_3O]BF_4 \rightarrow$ Ethylester,

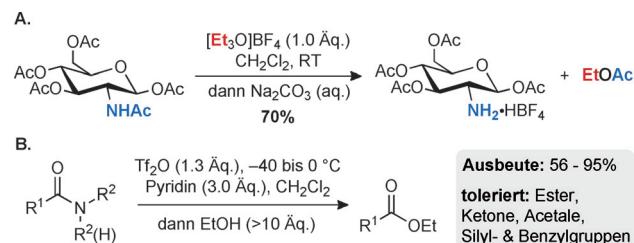


Abbildung 3. A) Bahnbrechende Arbeit zur Umsetzung von Amiden zu Estern in zwei Schritten mithilfe eines Trialkyloxoniumtetrafluoroboratsalzes, wie von Hanessian im Jahr 1967 berichtet. B) Charettes zweistufiges Protokoll für die milde und chemoselektive Umwandlung von Amiden zu Estern. $R^1 =$ Alkyl, Vinyl, Aryl; $R^2 =$ Alkyl, Benzyl.

[*] S. A. Ruider, Prof. Dr. N. Maulide
Universität Wien, Fakultät für Chemie
Institut für Organische Chemie
Währinger Straße 38, 1090 Wien (Österreich)
E-Mail: nuno.maulide@univie.ac.at

[Me_3O]BF₄ → Methyleneester) ist jedoch eine signifikante Limitierung dieser Methode.

Ein alternatives Verfahren, das auf denselben Aktivierungsmodus setzt wie in Abbildung 2 beschrieben, wurde durch Charette und Mitarbeitern in den späten 90er Jahren vorgestellt. Basierend auf der elektrophilen Präaktivierung von Amiden mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf₂O) und Pyridin konnte eine Vielzahl von sekundären und tertiären Amiden ohne Weiteres zu Estern umgewandelt werden. (Abbildung 3B).^[7a,b] Der große Überschuss des erforderlichen Alkohols als Nukleophil beschränkt diese Methode jedoch auf die Synthese von einfachen Estern.^[7c]

Der Stand der Technik vor 2015 bei der milden und direkten Transformation von Amiden zu Estern ist in Abbildung 4 gezeigt. Booker-Milburn und Lloyd-Jones berichteten gemeinsam im Jahr 2012 über eine direkte Substitution von

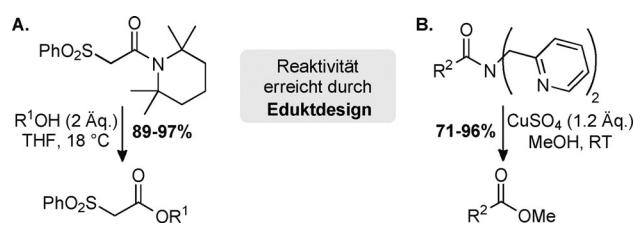


Abbildung 4. Kürzlich beschriebene Methoden für die direkte und milde Umwandlung von Amiden in Ester. A) Substitution von TMP-Acetamiden bei Raumtemperatur (Booker-Milburn und Lloyd-Jones); R¹ = H, Alkyl, Ph. B) Kupfer-vermittelte Solvolyse von Bispicolylamin-substituierten Amiden (Bannwarth). R² = Alkyl, Aryl, Alkinyl.

TMP-Acetamiden (TMP = Tetramethylpiperidyl) bei Raumtemperatur (Abbildung 4A).^[8a] Die Leichtigkeit, mit der diese Substitutionen erfolgen, basiert auf der Destabilisierung des Grundzustands der Amidbindung (über erhöhte 1,3-Allylspannung) und die Anwesenheit einer stark elektronenziehenden Gruppe in α -Position zur Amid-Carbonylgruppe. Ein Jahr zuvor publizierte Bannwarth die kupfervermittelte Methanolysen von Bispicolylamin-substituierten Amiden bei Raumtemperatur (Abbildung 4B).^[8b] Während beide Methoden mit neuartigen Konzepten hervorstechen, sind sie nur auf speziell dafür entworfene Edukte anwendbar.

Abbildung 5 A beschreibt das anfängliche Reaktionsdesign von Garg und Houk.^[4] Ausgehend von der Tatsache, dass Nickel(0) starke Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen aktivieren kann,^[9] nahmen die Autoren an, dass nach der oxidativen Addition der Amid-C-N-Bindung (ein noch kürzlich unbekannter Aktivierungsmodus von Ni⁰!) eine reaktive Acyl-Nickelspezies entstehen würde, welche man dazu nutzen könnte, neue C-Heteroatom- oder sogar neue C-C-Bindungen zu bilden.

Erste DFT-Rechnungen zur Nickel-katalysierten Methanolysen verschiedener Amide stützen in der Tat den vorhin beschriebenen Prozess. Die Berechnungen zeigten, dass die Verwendung von N-Methyl-N-phenylbenzamid **I** und des elektronenreichen N-heterocyclischen Carben-Nickel-Komplexes **II** den gesamten Prozess thermodynamisch als auch kinetisch begünstigen sollten (Abbildung 5 A). In der Praxis wurde eine Mischung von Amid **I**, 10 Mol-% Nickelkatalysator **II** (=Ni(cod)₂/SiPr) und 1.2 Äquivalente MeOH in

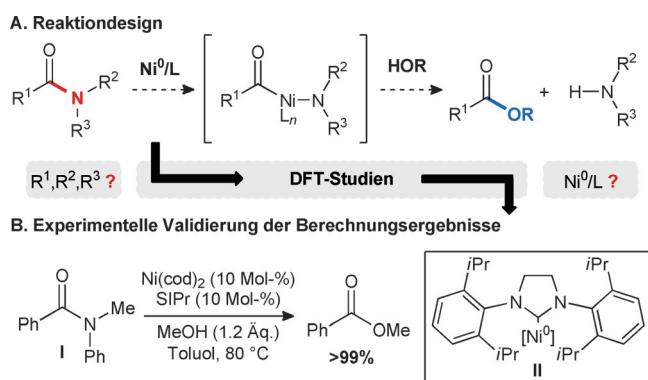


Abbildung 5. Entwicklungsstadien der direkten Nickel-katalysierten Umwandlung von Amiden zu Estern. cod = 1,5-Cyclooctadienyl.

Toluol für 12 Stunden auf 80 °C erhitzt, wodurch der entsprechende Methylester in quantitativer Ausbeute erhalten wurde (Abbildung 5B). Die Reaktion kann auf elektronenarme und elektronenreiche Arylamide sowie auf Heteroaryl amide angewendet werden. Primäre, sekundäre und sogar sterisch gehinderte tertiäre Alkohole werden toleriert. Des Weiteren ist ein N-Phenyl-Substituent keine Voraussetzung für eine erfolgreiche Transformation. Tertiäre Benzamide mit N-Tosyl- oder N-Boc-Substitution können als Substrate mit gleicher Effizienz umgesetzt werden. Obwohl auch sekundäre N-Phenyl-benzamide umgesetzt werden können, erfordert deren Reaktion längere Reaktionszeiten sowie höhere Temperaturen. Aliphatische Amide scheinen jedoch nicht an diesem Nickel-katalysierten Prozess teilzunehmen. Insgesamt lassen sich mit dieser Reaktion die entsprechenden Benzoesäureester in mittleren bis guten Ausbeuten (49–99 %) erzeugen, und eine Vielzahl von empfindlichen funktionellen Gruppen wird toleriert (Ester, Acetale, Oxetane, Indole).

Die in diesem Highlight vorgestellten Arbeiten bieten einen Einblick in das faszinierende Gebiet der Umwandlung von Amiden zu Estern. Obwohl viele der früheren Verfahren wirksam zur chemoselektiven Amid-Aktivierung sind, verfügt jedoch jede Methode über ihre individuellen Nachteile. Die jüngste Arbeit von Garg et al. stellt fraglos einen Meilenstein in der direkten Transformation von Amiden zu Estern dar, obwohl die aktuelle Substratlimitierung wahrscheinlich im Mittelpunkt zukünftiger Arbeiten stehen wird. Auf jeden Fall sollte diese Arbeit für den konzeptionellen Durchbruch in der Nickel-katalysierten Aktivierung von Amid-C-N-Bindungen durch einen bisher unbekannten Aktivierungsmodus von Ni⁰ Anerkennung finden. Weitere selektive Aktivierungen von Amiden werden mit Spannung erwartet.

Danksagung

Wir danken der Universität Wien und dem European Research Council (ERC Starting Grant 278872) für finanzielle Unterstützung.

Zitierweise: Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 13856–13858
Angew. Chem. 2015, 127, 14062–14064

-
- [1] *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science* (Hrsg.: A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman), Wiley, New York, **2003**.
 - [2] Übersichtsartikel: V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature* **2011**, *480*, 471–479.
 - [3] Übersichtsartikel: V. Pace, W. Holzer, B. Olofsson, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3697–3736.
 - [4] L. Hie, N. F. Fine Nathel, T. K. Shah, E. L. Baker, X. Hong, Y.-F. Yang, P. Liu, K. N. Houk, N. K. Garg, *Nature* **2015**, *524*, 79–83.
 - [5] Weitere Strategien zur Amidhydrolyse/-solvolyse: a) T. A. Dineen, M. A. Zajac, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16406–16409; b) D. A. Evans, P. H. Carter, C. J. Dinsmore, J. C. Barrow, J. L. Katz, D. W. Kung, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4535–4538; c) E. H. White, S. Paik, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7731–7734; d) E. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6011.
 - [6] a) S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1549–1552; b) A. J. Kiessling, C. K. McClure, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 923–937; c) G. E. Keck, M. D. McLaws, T. T. Wager, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9875–9883.
 - [7] a) A. B. Charette, P. Chua, *Synlett* **1998**, 163–165; b) A. B. Charette, M. Grenon, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694–1703; direkte Laktonisierung von Amiden mit Alkohol- oder Etherfunktion: c) V. Valerio, D. Petkova, C. Madelaine, N. Maulide, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2606–2610.
 - [8] a) M. Hutchby, C. E. Houlden, M. F. Haddow, S. N. G. Tyler, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 548–551; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 563–566; b) M. C. Bröhmer, S. Mundinger, S. Bäse, W. Bannwarth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6175–6177; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6299–6301.
 - [9] Übersichtsartikel zur homogenen Nickelkatalyse in der Synthese: S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299–309.

Eingegangen am 11. September 2015

Online veröffentlicht am 13. Oktober 2015
