

Blickpunkt Synthese

Bor-Lewis-Säurekatalyse: Amide atomeffizient synthetisieren

Borhaltige Lewis-Säuren wie Boronsäuren, Borate oder Borsäure ermöglichen, Carbonsäuren und Amine direkt zu Amiden zu kondensieren. Mit diesen Reagenzien lassen sich nicht nur Peptidbindungen ohne Verlust an Stereoisomerenreinheit knüpfen, sondern die Reaktion funktioniert auch mit säureempfindlichen funktionellen Gruppen.

Amidbindungen kommen in Proteinen, Medikamenten, Pflanzenschutzmitteln oder Polymeren vor. Obwohl es einige Strategien gibt, Amide (3) zu synthetisieren,¹⁾ ist die klassische Kondensation von Carbonsäuren (1) und Aminen (2) nach wie vor die wichtigste (Abbildung 1 a). Idealerweise entsteht dabei nur Wasser als Koppelprodukt. Carbonsäuren und Amine durchlaufen jedoch unvermeidlich eine Säure-Base-Reaktion, aus der Ammoniumcarboxylate des Typs (4) hervorgehen. Diese Salze reagieren nur bei 110°C bis über 300°C zu Amiden (3). Die meisten Amide mit komplexen Strukturen sind auf diesem Wege nicht zugänglich.

Um mildere Reaktionsbedingungen und somit eine breitere Anwendbarkeit zu erreichen, gibt es diverse Reagenzien (Abbildung 1 b). Sie überführen die OH-Gruppe von Carbonsäuren (1) zunächst durch Umwandlung in (5) in eine bessere Abgangsgruppe X, beispielsweise Chlorid, Fluorid, Carboxylate, Harnstoffe und Phosphanoxide. Anschließend reagiert das Carbonsäurederivat (5) mit einem Amin (2) in Gegenwart von Basen zu (3), wobei Koppelprodukte entstehen. Diese konventionellen Verfahren sind daher häufig weder atomökonomisch noch nachhaltig oder kosteneffizient.

Eine Lösung für dieses Problem bieten borbasierte Lewis-Säuren,

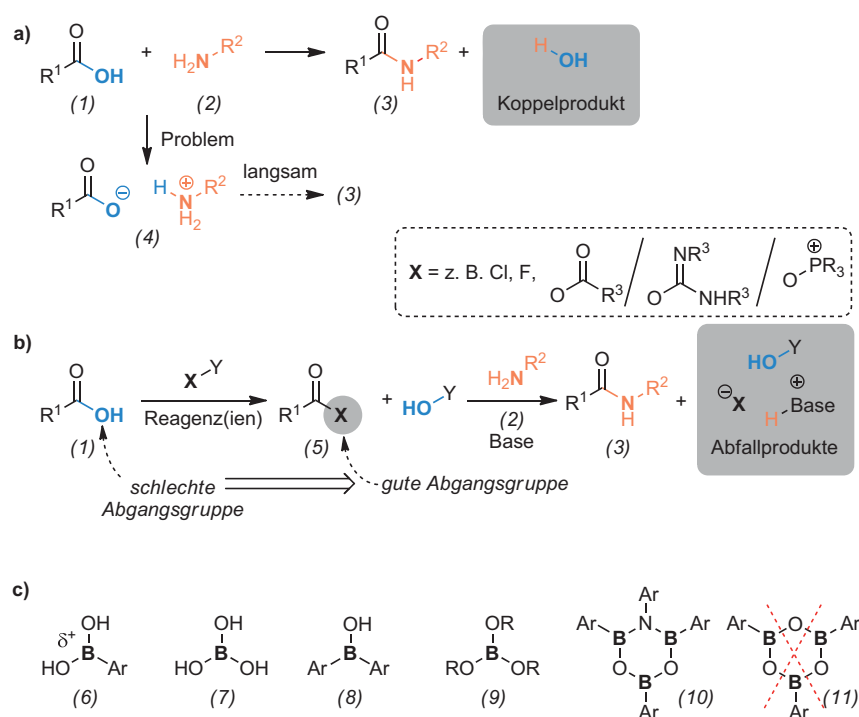


Abb. 1. Ideale und konventionelle Amidierung sowie Bor-Lewis-Säuren als Katalysatoren für Amidierungen von Carbonsäuren (1). a) Ideale Amidierung, b) Amidierung in der Praxis, c) Bor-Lewis-Säurekatalysatoren.

die direkte Transformationen von Säuren (1) mit Aminen (2) zu Amiden (3) katalysieren (Abbildung 1 c).²⁾ Die Lewis-Azidität geht auf das vakante p_z -Orbital des Bor-Atoms zurück. Als Katalysatoren dienen Arylboronsäuren (6), Borsäure (7), Diarylborinsäuren (8), Borsäureester (9) und Dioxoazatriborinane (10). Ungeeignet sind Boroxine (11), die im Gleichgewicht mit Boronsäuren stehen.

Entwässerung

Um Amide Lewis-säurekatalysiert zu synthetisieren, ist das Wasser aus der Reaktionsmischung zu entfernen. Bewährte Methoden sind

Die Serie Blickpunkt Synthese will zur Beschäftigung mit neuen synthetischen Verfahren oder eleganten und wichtigen organischen Synthesen anregen. Die Beiträge zur Serie verfassen dieses Jahr im Wechsel Peter Huy und Nina Schützenmeister.

azeotroper Rückfluss oder das Zuzufügen von Molekularsieb.

Beim azeotropen Rückfluss wird Wasser durch eine Dean-Stark- oder durch eine Soxhlet-Apparatur abgetrennt, die mit Molekularsieb gefüllt ist. Die Reaktionstemperatur variiert je nach Lösungsmittel zwischen 85 und 166 °C, infrage kommen zum Beispiel Fluorbenzol, iso-Amylmethylether, Toluol, Xylole und Mesitylen.

Mit einigen Katalysatoren lassen sich Amide schon bei Raumtemperatur synthetisieren – dabei muss das Wasser in der Reaktionsmischung durch Trockenmittel entfernt werden. Das funktioniert nur mit Molekularsieb, dessen Poren optimalerweise zwischen 3 und 5 Å groß sind. Diese Spezifität weist darauf hin, dass Molekularsiebe eine Funktion erfüllen, die über die reine Bindung von Wasser hinausgeht – welche genau, ist aber unklar.

Borverbindungen

Mittlerweile wurden unzählige Borverbindungen als Katalysatoren für direkte Kondensationen von Carbonsäuren (1) mit Amin (2) zu Amiden (3) getestet. Die bedeutendsten zeigt Abbildung 2. Am häufigsten sind Boronsäuren mit einem elektronenarmen, aromatischen Substituenten, am besten funktionieren bifunktionale Derivate mit einem Lewis-basischen Substituenten in *ortho*-Position des Arylrests.

Die applizierten Borverbindungen lassen sich in Bezug auf die Reaktionstemperatur in zwei Klassen unterteilen: Abbildung 2, mittlere Reihe, zeigt Katalysatoren, die Reaktionsführung unter Rückfluss benötigen; Abbildung 2 unten solche, die sich für die Amidierung bei Raumtemperatur eignen. Yamamoto und Mitarbeiter berichteten im Jahr 1996 als erste über die katalytische Aktivität von Boronsäuren in direkten Amidierungen von Car-

bonsäuren mit Aminen, wobei Lewis-Säure (6a) die besten Ergebnisse lieferte.^{3a,b)} Neun Jahre später stellten sie Pyridiniumsalz (6b) als recyclebaren Katalysator vor, wobei eine ionische Flüssigkeit als Cosolvenz dient.^{3c)} Sogar einfache, handelsübliche Borsäure (7) eignet sich als Katalysator.⁴⁾ Durch die bifunktionale Aminoboronsäure (6c) ließ sich die Reaktionstemperatur für die Synthese von Amid (3aa) von 110 auf 85 °C senken.⁵⁾

DMAPO (12) ist in Verbindung mit Boronsäure (6d) ein effizienter Co-katalysator.^{6a)} Mit der Kombination dieser Lewis-Base und -Säure lassen sich weniger reaktive aromatische Carbonsäuren mit sterisch gehinderten Aminen kondensieren.

Wie Sheppard und Mitarbeiter vorletztes Jahr zeigten, eignet sich auch Borsäureester (9a) als Katalysator.⁷⁾ Ebenso vermitteln Tetrahydroxydiboran und Tetrakis(dimethylamino)-diboran die Amidierung aromatischer Carbonsäuren.⁸⁾

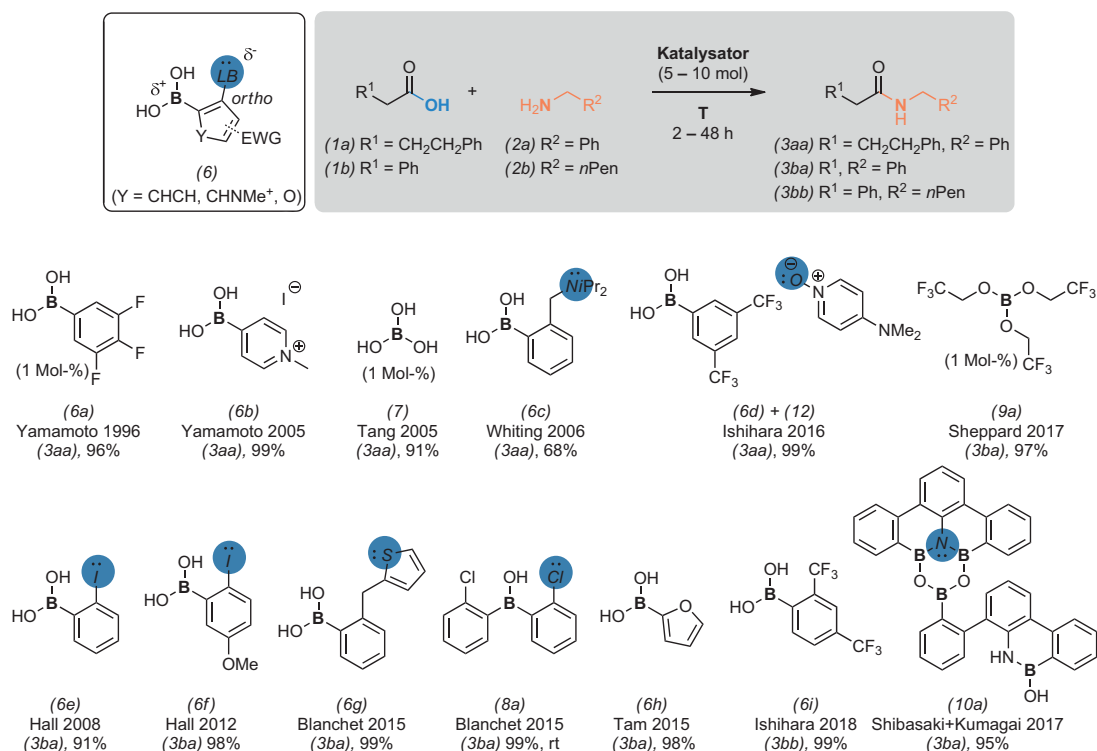


Abb. 2. Beispiele für borbasierte Katalysatoren für direkte Amidierung von Carbonsäuren mit Aminen. Oben links: Katalysatordesign, oben rechts: Modellreaktion; mittlere Reihe: Katalysatoren für eine Reaktionstemperatur von 85 °C bis 110 °C (azeotroper Rückfluss), unten: Katalysatoren für 25 °C. LB: Lewis-Base, EWG: electron withdrawing group.

Milde Bedingungen

Gerade *ortho*-substituierte Boronsäuren (**6**) ermöglichen Amidierungen schon bei Raumtemperatur (Abbildung 2 unten). Als erstes berichteten Hall und Mitarbeiter über 2-Iodphenylboronsäure (**6e**), deren Aktivität sie verbesserten, indem sie eine Methoxygruppe in 5-Position einführten.⁹ Derivate mit Br, Cl oder F anstelle von I sind weniger aktiv.

Wie Boronsäure (**6g**) zeigt, liefern auch schwefelhaltige Substituenten als Lewis-basische Einheiten gute Ergebnisse.^{10a} Zusätzlich wurde Borinsäure (**8a**) als Katalysator für Amidierungen von Carbonsäuren vorgestellt.^{10b}

Ergebnisse aus dem letzten Jahr stellen allerdings infrage,¹¹ ob Borinsäure (**8a**) die katalytisch aktive Spezies ist. Denn möglicherweise reagiert (**8a**) durch Protodeborierung zu 2-Chlorphenylboronsäure, die als Katalysator für Amidierungen bekannt ist.^{9a}

2-Furanylboronsäure (**6h**) ist ähnlich effizient wie (**6f**).¹² Die Katalysatoren (**6e**) bis (**6f**) jedoch liefern mit aromatischen Carbonsäuren und sterisch anspruchsvollen Aminen in der Regel moderate Ausbeuten (bis 34%). Dieses Problem lösen die Boronsäuren (**6i**)^{10b} und (**10a**)¹³. Dabei lässt sich die übliche Katalysatorladung von 5 bis 10 Molprozent auf bis zu 1 Molprozent senken, wie für die Borverbindungen (**6a**), (**7**) und (**9a**) gezeigt wurde. Für die Amidsynthese in synthesesetauglichen Ausbeuten (also größer 70%) ist es essenziell, den Katalysator mit einem Überschuss Carbonsäure in Bezug auf das Amin und mit Molekularsieb 10 bis 15 Minuten zu rühren, bevor das Amin zugefügt wird (siehe etwa ^{9,11,12}).

Substratspektrum

Abbildung 3 hebt repräsentative Beispiele für die Synthese von Amiden durch borbasierte Lewis-Säure-

Katalyse hervor. Schon Yamamoto erkannte das Potenzial von Boronsäuren (**6**) für die Synthese α -chiraler Amide wie (**13**) (95% *ee*), die unter minimalem Verlust an Enantiomerenreinheit verlief (Startmaterial 99% *ee*, Abbildung 3 c).^{3a}

Wie mit Produkt (**14**) nachgewiesen, lassen sich außerdem sterisch anspruchsvolle Carbonsäuren amidieren. Allerdings waren hierfür noch 165 °C nötig.

Auch Borsäure (**7**) macht chirale Amide wie (**15**) ohne Epimerisierung zugänglich.^{4c} Die Boronsäuren (**6**),^{6b,10b} das Borat (**9a**)⁷ und der Borheterocyclus (**10a**)¹³ als Katalysatoren knüpfen Peptidbindungen sogar in Gegenwart säurelabiler Schutzgruppen ohne Epimerisierung (Diastereomerenverhältnisse $\geq 98:2$, Abbildung 3 b). Die Synthese des Amids (**21**) erforderte nur 0,5 Molprozent Katalysator (**10a**).¹⁴

Pharmaka und Vorstufen werden ebenfalls Bor-Lewis-säurekatalysiert hergestellt (Abbildung 3 c).^{6a,13a} Ei-

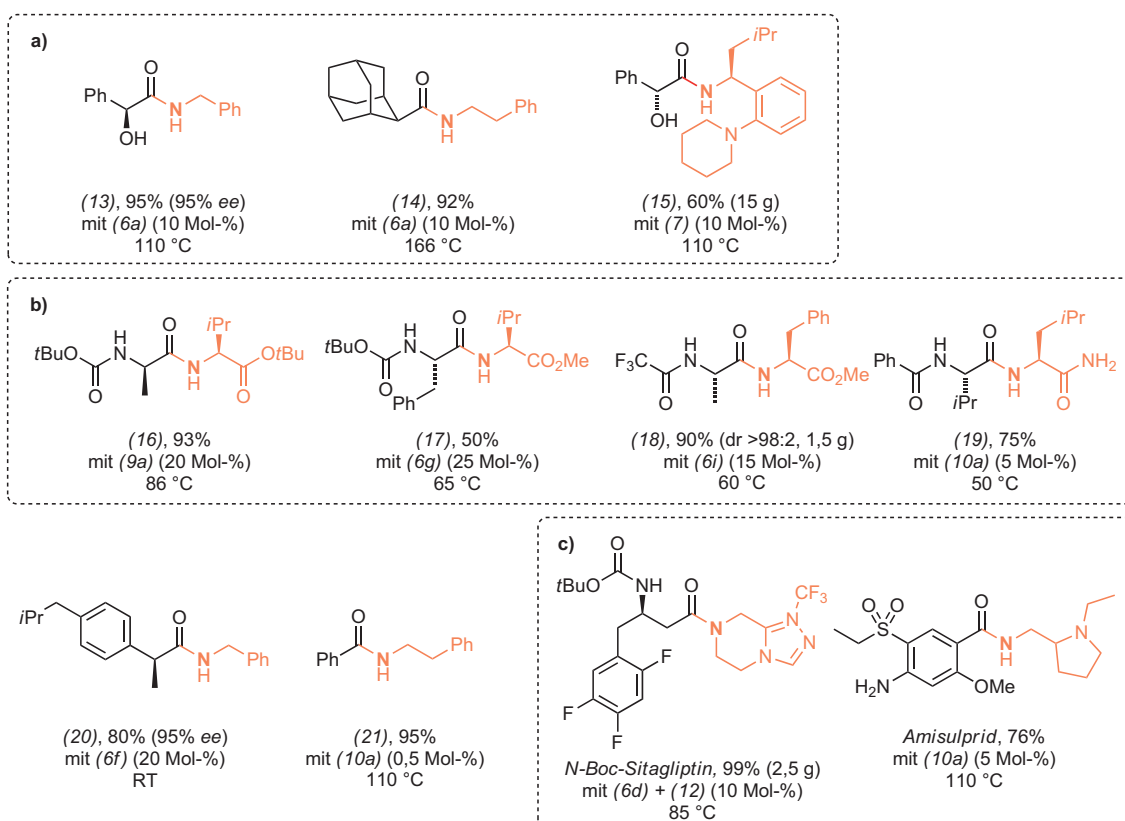


Abb. 3. Synthese einiger Amide mit Ausbeute, Katalysator und dessen Ladung sowie Reaktionstemperatur.

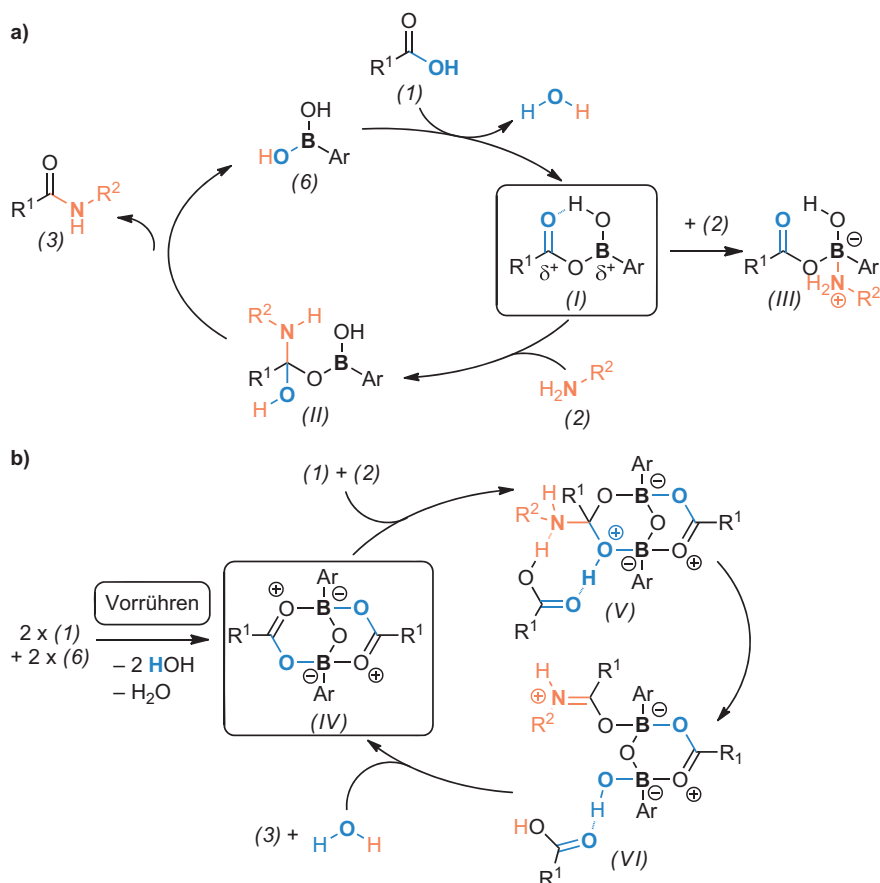


Abb. 4. Vereinfachter a) ursprünglich vorgeschlagener Mechanismus und b) revidierter Mechanismus.

ne gute Skalierbarkeit der Methoden zeigen die Beispiele (15), (18) und N-Boc-geschütztes Sitagliptin.^{6a)}

Komplexer Mechanismus

Der Mechanismus der Umwandlung von Carbonsäuren und Aminen zu Amiden ließ sich bisher nicht zweifelsfrei aufklären. Yamamoto schlug vor, dass eine Aktivierung über ge-

mischte Anhydride von Carbonsäuren (1) und Boronsäuren (6) des Typs (I) abläuft (Abbildung 4 a).³⁾ Dieses Postulat haben experimentelle und theoretische Studien bekräftigt.^{5,14)} Die Zwischenstufe (I) würde dann an der Carboxylgruppe nukleophil vom Amin (2) angegriffen, wobei das Tetraederintermediat (II) entsteht. Finale Eliminierung liefert dann Produkt (3) und Boronsäure (6). Bei genauerer Analyse des Intermediats (I) fällt allerdings auf, dass auch das Boratom stark elektrophil ist. Addition desamins (I) kann nämlich auch zum Lewis-Säure-Base-Komplex (III) führen.

Von Boronsäuren abgeleitete Addukte des Typs (III) sind so stabil, dass sie nicht zu Amiden und Boronsäuren zerfallen.¹¹⁾ Und Boronsäuren reagieren mit Carbonsäuren in Gegenwart von Molekularsieb zu At-Komplexen des Typs (IV) (Abbildung 4 b). Aus kinetischen und theoretischen Studien ergab sich die Idee, dass (IV) als Acylierungsmittel für

Amin (2) dient.¹¹⁾ Unterstützt durch simultane Deprotonierung durch die Säure (1) würde zunächst das Tetraeder-Intermediat (V) entstehen, das sich zur Iminiumzwischenstufe (VI) öffnet. Abspaltung des Produkts (3) und Wassereliminierung würden dann den Komplex (IV) regenerieren und somit einen Katalysezyklus herstellen. Die Dominanz *ortho*-substituierter Arylboronsäuren als beste Katalysatoren geht gemäß dem revidierten Mechanismus darauf zurück, dass das unreaktive Boroxin (II)¹¹⁾ destabilisiert wird und weniger Amin (2) am Bor koordiniert wird.^{6b)} <<

- 1) V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature* 2011, 480, 471.
- 2) Übersichtsartikel zu Bor-basierten Lewis-Säurekatalysatoren: a) H. Charville, D. Jackson, G. Hodges, A. Whiting, *Chem. Commun.* 2010, 46, 1813; b) H. Zheng, D. G. Hall, *Aldrichim. Acta* 2014, 47, 41
- 3) a) K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4196; b) K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, D. T. Amos, R. L. Danheiser, *Org. Synth.* 2002, 79, 176; c) T. Maki, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* 2005, 7, 5043
- 4) a) P. W. Tang, H. Krause, A. Fürstner, *Org. Synth.* 2005, 81, 262; b) P. W. Tang, *Org. Synth.* 2012, 89, 432; c) R. K. Mylavarapu, K. GCM, N. Kolla et al., *Org. Proc. Res. Dev.* 2007, 11, 1065
- 5) a) K. Arnold, B. Davies, R. L. Giles et al., *Adv. Synth. Catal.* 2006, 348, 813; b) K. Arnold, A. S. Batsanov, B. Davies, A. Whiting, *Green Chem.* 2008, 10, 124
- 6) a) K. Ishihara, Y. Lu, *Chem. Sci.* 2016, 7, 1276; b) K. Wang, Y. Lu, K. Ishihara, *Chem. Commun.* 2018, 54, 5410
- 7) M. T. Sabatini, L. T. Boulton, T. D. Sheppard, *Sci. Adv.* 2017, 3, e1701028
- 8) D. N. Sawant, D. B. Bagal, S. Ogawa, K. Selvam, S. Saito, *Org. Lett.* 2018, 20, 4397
- 9) a) R. M. Al-Zoubi, O. Marion, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 2876; b) N. Gernigon, R. M. Al-Zoubi, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* 2012, 77, 8386
- 10) T. M. El Dine, W. Erb, Y. Berhault, J. Rouden, J. Blanchet, *J. Org. Chem.* 2015, 80, 4532; b) T. M. El Dine, J. Rouden, J. Blanchet, *Chem. Commun.* 2015, 51, 16084
- 11) S. Arkhipenko, M. T. Sabatini, A. S. Batsanov et al., *Chem. Sci.* 2018, 9, 1058
- 12) E. K. W. Tam, Rita, L. Y. Liu, A. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 1100
- 13) a) H. Noda, M. Furutachi, Y. Asada, M. Shibasaki, N. Kumagai, *Nat. Chem.* 2017, 9, 471; b) H. Noda, Y. Asada, M. Shibasaki, N. Kumagai, *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141, 1546
- 14) a) T. Marcelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 6840; b) C. Wang, H.-Z. Yu, Y. Fu, Q.-X. Guo, *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11, 2140

Peter Huy, Jahrgang 1980, leitet seit 2014 als Liebig-Stipendiat eine Nachwuchsgruppe an der Universität des Saarlands. Er promovierte in organischer Chemie bei Hans-Günther Schmalz an der Universität Köln. Es folgten Postdoktorate bei Ari Koskinen an der Universität Helsinki/Espoo und am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr bei Benjamin List. Seine Forschungsinteressen betreffen homogene Katalyse und Naturstoffsynthese. Bei diesem Beitrag unterstützte ihn sein Masterstudent **Ben Zoller**.

