

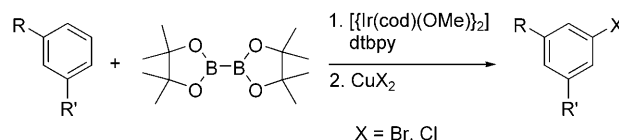
Meta-selektive Übergangsmetallkatalysierte C-H-Bindungs-funktionalisierung in Arenen**

Yang Zhou, Jing Zhao* und Lei Liu*

Arene · C-H-Aktivierung · Kupfer · Palladium · Regioselektivität

Die Übergangsmetallkatalysierte Funktionalisierung von aromatischen C-H-Bindungen ist gegenwärtig von großem Interesse.^[1] Diese Synthesestrategie eröffnet einen neuen Zugang zu substituierten Arenen und bietet eine Alternative zu den bisher angewendeten elektrophilen aromatischen Substitutionen und Friedel-Crafts-Reaktionen.^[2] In diesen metallkatalysierten Reaktionen wurden verschiedene Reaktivitäts- und Substitutionsmuster beobachtet, wodurch die Herstellung von Isomeren, die auf herkömmlichen Wegen nicht zugänglich sind, vereinfacht wird. Besonders im Fall von Friedel-Crafts- und ähnlichen Reaktionen lenken elektronenschiebende Substituenten die eintretenden Elektrophile in die *ortho*- und *para*-Position, wohingegen elektronenziehende Gruppen die Elektrophile in die *meta*-Position dirigieren. *Ortho*-substituierte Produkte werden überwiegend durch die vor kurzem beliebt gewordenen Palladium-katalysierten Reaktionen gebildet, bei denen C-H-Bindungen neben funktionellen Gruppen durch Cyclometallierung aktiviert werden. Eine der verbleibenden Herausforderungen ist es, katalytische Methoden zu entwickeln, um gezielt die C-H-Bindungen in *meta*- oder *para*-Position von aromatischen Ringen zu funktionalisieren.

Bisher haben Hartwig et al. und Smith et al. die Funktionalisierung in der *meta*-Position von Arenen mithilfe Iridium-katalysierter C-H-Borylierungen beschrieben (Schema 1).^[3] In einem Schritt konnten so *meta*-selektiv Boronsäureester oder Halogenide erhalten werden. Da diese *meta*-Selektivität auf sterische Effekte zurückzuführen ist, ergaben sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Arene die Produkte mit vergleichbarer Selektivität. Zahlreiche funk-

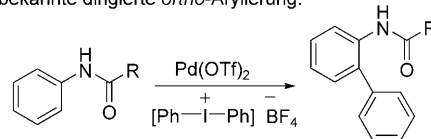


Schema 1. Iridium-katalysierte Funktionalisierung von C-H-Bindungen nach Hartwig et al. cod = 1,5-Cyclooctadien, dtbpy = 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin.

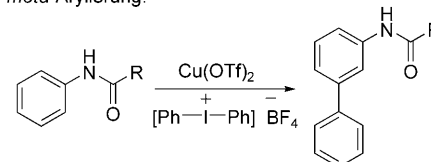
tionelle Gruppen einschließlich Nitrilen, Estern, Amiden und geschützten Alkoholen wurden toleriert.

Kürzlich warfen Veröffentlichungen von Phipps und Gaunt sowie Yu et al. neues Licht darauf, wie eine *meta*-selektive Funktionalisierung durch geschicktes Design des Katalysators erzielt werden kann (Schema 2).^[4] Gemäß der

bekannte dirigierte *ortho*-Arylierung:



meta-Arylierung:



Schema 2. Kupfer-katalysierte Arylierung von C-H-Bindungen nach Phipps und Gaunt. Tf = Trifluormethansulfonyl.

Untersuchungen von Phipps und Gaunt kann eine Kupfer-katalysierte Arylierung selektiv ein Phenylolektrophil in aromatische C-H-Bindungen in *meta*-Stellung zu einem elektronenschiebenden Amidsubstituenten einführen.^[4a] Diese Studie wurde durch die Beobachtung der Kupfer(I)-katalysierten Arylierung einer C-H-Bindung in der C3-Position eines Indolgerüsts angeregt, die sich der vorherrschenden C2-Selektivität in der Palladium(II)-Katalyse widersetzt. Es wurde spekuliert, dass die Verwendung eines Kupfer-Katalysators es ermöglichen könnte, die bei anderen elektrophilen Palladium(II)-katalysierten Aryl-C-H-Funktionalisierungen

[*] Y. Zhou, Prof. Dr. J. Zhao
State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology,
School of Life Sciences, Nanjing University
Nanjing 210093 (China)
Fax: (+86) 25-8359-2672
E-Mail: jingzhao@nju.edu.cn

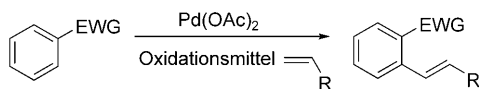
Prof. Dr. L. Liu
Department of Chemistry, Tsinghua University
Beijing 100084 (China)
Fax: (+86) 10-6277-1149
http://chem.tsinghua.edu.cn/liugroup/
E-Mail: lliu@mail.tsinghua.edu.cn

[**] Für die finanzielle Unterstützung bedanken wir uns bei der NSFC (No. 20802040).

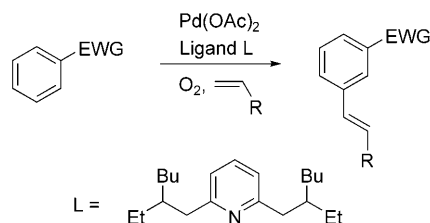
beobachtete *ortho*-Selektivität zu umgehen. Tatsächlich erfolgte die Arylierung in *meta*-Stellung zum Amidsubstituenten, wenn Acylanilide in Gegenwart von 10 Mol-% Cu(OTf)₂ mit dem Arylierungsreagens (Ph₂IOTf oder Ph₂IBF₄) in Dichlorethan bei etwa 70 °C behandelt wurden. Ohne Kupfer-Katalysator fand keine Reaktion statt, und somit wurden keine von der Monoarylierung in *ortho*- oder *para*-Position herrührenden Produkte beobachtet. Die Reaktion verlief am effizientesten mit Benzamiden und Pivaniliden, wobei die gewünschten Biaryle in guten Ausbeuten erhalten wurden (ca. 80 %). Weitere Experimente zeigten, dass die Reaktion mit einer Vielzahl von Substituenten in allen Positionen des aromatischen Rings verträglich war. Sogar tri- und tetrasubstituierte Anilide waren für die Reaktion geeignet, die mit diesen Substraten in mäßigen bis guten Ausbeuten zu hoch funktionalisierten Produkten führte. Darüber hinaus konnte durch Verwendung unsymmetrischer Iodoniums Salze eine Auswahl sterisch, elektronisch und funktionell unterschiedlicher Arylgruppen in die Pivanilidsysteme eingeführt werden. Demzufolge liefern diese Untersuchungen eine elegante Möglichkeit, die *ortho*-/*para*-Selektivität elektronenreicher Arene zu umgehen, um *meta*-substituierte Produkte zu erzeugen.

Ergänzend zu der Arbeit von Phipps und Gaunt haben Yu et al. die *meta*-C-H-Funktionalisierung elektronenarmer Arene mithilfe von Palladium-Katalysatoren untersucht (Schema 3).^[4b] Ihr ursprüngliches Ziel war es, die Fujiwara-

bekannte dirigierte *ortho*-Olefinierung:

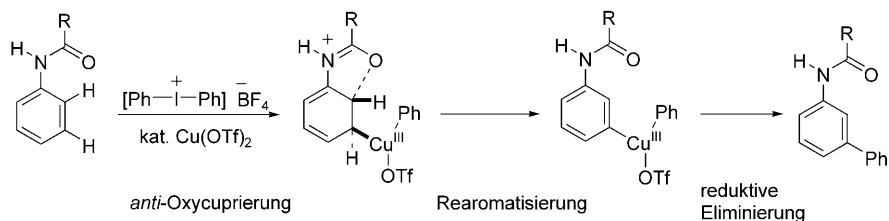


meta-Olefinierung:



Schema 3. Palladium-katalysierte Olefinierung von Arenen nach Yu et al.

Variante der Olefinierung von Arenen^[5] auf elektronenarme aromatische Verbindungen zu erweitern.^[6,3d] Die Ergebnisse erster Versuche wiesen darauf hin, dass elektronenarme Arene nur schwach an Palladium(II) koordinieren; der für gewöhnlich verwendete Katalysator (Pd(OAc)₂ + Pyridin) bleibt demnach als [Pd(OAc)₂(Py)₂] erhalten, und das Aren wird nicht gebunden. Um dieses Problem zu umgehen, haben Yu et al. 2,6-disubstituierte Pyridine als neue Liganden



Schema 4. Vorgeschlagener Mechanismus für die Palladium-katalysierte Olefinierung von Arenen nach Phipps und Gaunt.

entworfen, die sperrige Seitenketten tragen, aber unmittelbar um das Stickstoffatom nur eine minimale sterische Hinderung aufweisen. Solche Liganden würden in Lösung über eine Einfachbindung stark an Palladium(II) koordinieren und die Bindung des Arens ermöglichen. Es stellte sich heraus, dass die Olefinierung elektronenarmer Arene beim Einsatz dieser Liganden tatsächlich in guten Ausbeuten gelingt (ca. 70 %). Interessanter war jedoch, dass *meta*-olefinierte Arene die Hauptprodukte der Reaktion darstellten. In der *ortho*-Position wurde keine Olefinierung beobachtet, und lediglich kleine Mengen an *para*-Olefinierungsprodukten wurden gebildet. Somit offenbart diese Studie eine beispiellose *meta*-selektive C-H-Funktionalisierung elektronenarmer Arene unter katalytischen Bedingungen.

Mechanistisch lässt sich die *meta*-Selektivität bei der Übergangsmetallkatalysierten C-H-Funktionalisierung von Arenen durch zwei Ansätze erklären:

1) Eine direkte Metallierung in der *meta*-Position, die über ein cyclisches Intermediat verläuft (Mechanismus über einen engen Übergangszustand): Bei diesem Ansatz nimmt der ursprüngliche Substituent des Arens an dem Metallierungsprozess teil, der ein *anti*-metalliertes Cyclohexa-1,3-dien-Intermediat erzeugt (Schema 4). Dieser Vorgang ist mit der gesteuerten *ortho*-Cyclometallierung vergleichbar, wobei im vorliegenden Fall allerdings das *meta*-Kohlenstoffatom die kovalente Bindung mit dem Metallzentrum eingeht. Die Deprotonierung des Cyclohexa-1,3-dien-Intermediats unter Rearomatisierung und die nachfolgende reduktive Eliminierung würden das *meta*-funktionalisierte Produkt liefern. Da kein *para*-Produkt nachgewiesen werden konnte, hat es den Anschein, dass Gaunts Kupfer-katalysierte Arylierung elektronenreicher Arene unter direkter Metallierung in der *meta*-Position über ein solches cyclisches Intermediat abläuft.

2) Stärkere C-H-Acidität in der *meta*-Position (Mechanismus über einen offenen Übergangszustand): Neue Untersuchungen über die Palladium-katalysierte direkte Arylierung von Arenen haben gezeigt, dass die Reaktivität des Arens von der C-H-Acidität und nicht von der Nucleophilie abhängt.^[7] Diese Theorie sagt vorher, dass bei substituierten Arenen ohne oder mit nur schwach metallkoordinierenden Gruppen (z. B. CF₃, NO₂, Keto- und Esterfunktionen) die *meta*-Selektivität schlicht aufgrund der höheren C-H-Acidität in der *meta*-Position bevorzugt sein könnte. Somit kann die *ortho*-Selektivität leicht unterdrückt werden, indem sperrige Liganden am katalytischen Zentrum eingebaut werden, die eine Funktionalisierung in der Nähe des Substituenten erschweren. Sofern die C-H-Aciditäten in *meta*- und *para*-Position jedoch nicht drastisch voneinander abweichen, kann eine *para*-Aktivierung nicht vollständig umgangen werden. In

den Arbeiten von Yu werden sowohl *meta*- als auch *para*-substituierte Produkte beobachtet, was stark für die Beteiligung konkurrierender C-H-Abstraktionen in beiden Positionen des elektronenarmen Arens spricht. Dieses Säurestärke-Modell wurde von Yu et al. vorgeschlagen.

Die Untersuchungen von Gaunt und Yu et al. auf dem Gebiet der *meta*-selektiven C-H-Bindungsfunktionalisierung von Arenen liefern nicht nur leistungsstarke Anwendungsmöglichkeiten, sondern eröffnen auch Perspektiven bei der Entwicklung neuer Übergangsmetallkatalysatoren. Eine detaillierte Aufklärung des Reaktionsmechanismus ist für zukünftige Arbeiten wünschenswert. Funktionalisierungen von C-H-Bindungen mit neuen Reaktivitäten und höheren Selektivitäten werden auf dem Gebiet der Organometallchemie auch weiterhin die Aufmerksamkeit auf sich ziehen.

Eingegangen am 23. Mai 2009

Online veröffentlicht am 4. August 2009

-
- [1] a) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, 312, 67; b) K. I. Goldberg, A. S. Goldman in *Activation and Functionalization of C–H Bonds*, American Chemical Society, Washington, **2004**; c) R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2437–2450; d) D. H. Wang, T. S. Mei, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14082; e) R. K. Thalji, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7172; f) S. Murai et al., *Nature* **1993**, 366, 529; g) Y. Li, B. Li, X. Lu, S. Lin, Z. Shi, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3875–3878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3817–3820; h) X. Wan, Z. Ma, B. Li, K. Zhang, S. Cao, S. Zhang, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7416–7417.
- [2] a) G. A. Olah in *Friedel–Crafts and Related Reactions*, Wiley, New York, **1963**; b) C. Friedel, J. M. Crafts, *Comptes Rendus* **1877**, 84, 1392.
- [3] a) J. Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, M. R. Smith, *Science* **2002**, 295, 305; b) G. A. Chotana, M. A. Rak, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10539; c) J. M. Murphy, X. Liao, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15434; d) T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2008**, 27, 6013; e) T. M. Bollner, J. M. Murphy, M. Hapke, T. Ishiyama, N. Miyaara, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14263.
- [4] a) R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, 323, 1593; b) Y. Zhang, B. Shi, J. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5072.
- [5] a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1119; b) C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science* **2000**, 287, 1992.
- [6] a) M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754; b) L. J. Ackerman, J. P. Sadighi, D. M. Kurtz, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Organometallics* **2003**, 22, 3884.
- [7] a) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496; b) D. L. Davies, S. M. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13754; c) D. Garcia-Cuadrado, A. A. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066.
-