

# Niob-katalysierte Aktivierung von Aryltrifluormethylgruppen und Funktionalisierung von C-H-Bindungen: ein effizienter, konvergenter Ansatz zur N-Heterocyclensynthese

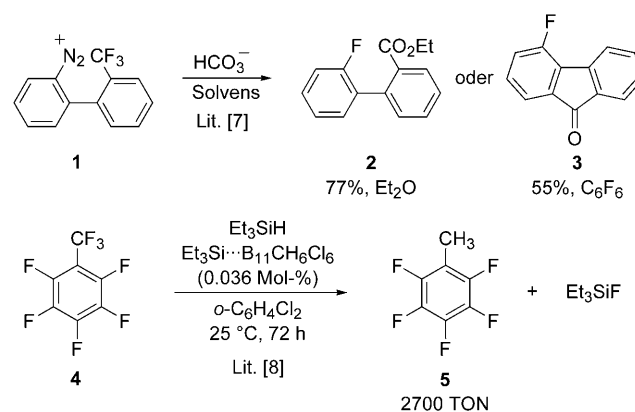
Tom G. Driver\*

C-F-Aktivierung · C-H-Insertion · Carbenoide ·  
CF<sub>3</sub>-Gruppe · Niob

Die Funktionalisierung von Kohlenstoff-Fluor-Bindungen ist wegen der Giftigkeit und der Langlebigkeit perfluorierter Verbindungen sowie der Tatsache, dass C-F-Einheiten zu den inertesten funktionellen Gruppen zählen, von großem Interesse. Während bereits wesentliche Fortschritte bei der Übergangsmetall-katalysierten Aktivierung von C(Aryl)-F-Bindungen ebenso wie bei der Hydrodefluorierung von C-(Alkyl)-F-Bindungen gemacht wurden,<sup>[1]</sup> sind Methoden zum Aufbau komplexer funktionalisierter Moleküle durch Manipulation einer C-F-Bindung noch nicht weit entwickelt. Besonders schwierig zu aktivieren ist die Aryltrifluormethylgruppe, deren niedrige Reaktivität sowohl thermodynamische als auch kinetische Gründe hat. Die Stärke der benzyli-schen C-F-Bindung nimmt mit einer zusätzlichen Fluorierung am Kohlenstoffatom zu und wird dabei kürzer, was zu einer erhöhten sterischen Abschirmung am Kohlenstoffzentrum führt.<sup>[2]</sup> Vor kurzem wurden jedoch zwei vielversprechende Strategien zur Aktivierung dieser Gruppe eingeführt. Ein Ansatz beruht auf der Verwendung eines Kations, um ein Fluoridion zu abstrahieren, wodurch defluorierte Produkte entstehen (Schema 1a). Alternativ können  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluorto-

luoliderivate elektrochemisch oder mithilfe eines niedervalenten Metalls reduziert werden, um direkt zu funktionalisierten Produkten zu gelangen (Schema 1b).

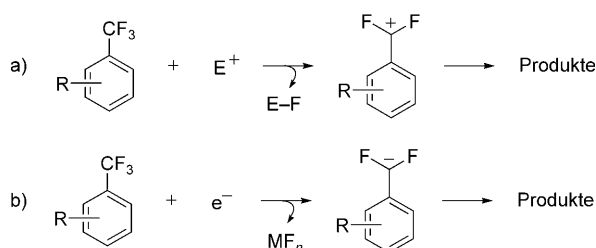
Entscheidende Fortschritte wurden bei der Abstraktion eines benzyli-schen Fluoratoms durch ein Kation gemacht (Schema 2). 1997 beschrieben Lectka und Mitarbeiter, dass



**Schema 2.** Kationen-vermittelte Abstraktion des benzyli-schen Fluoratoms.

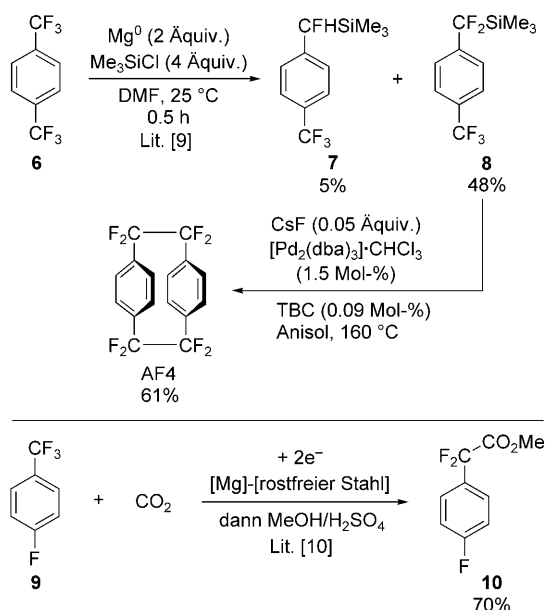
Arylcarbokationen ein benachbartes Fluoridion abstrahieren, um (in Et<sub>2</sub>O) das Biaryl **2** oder (in C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>) das Fluorenon **3** zu ergeben.<sup>[3]</sup> Nachfolgend beschrieben Douvris und Ozerov, dass sich Silylium-Carboran-Katalysatoren bei der Hydrodefluorierung sowohl von Alkyl- als auch von Aryltrifluormethylgruppen durch eine hohe Turnover-Zahl (TON) auszeichnen.<sup>[4]</sup> Die hohe Selektivität ihrer Methode zur Aktivierung von C(sp<sup>3</sup>)-F-Bindungen wurde anhand der Dehydrofluorierung von **4** demonstriert (Schema 2).

Die Reduktion von Aryltrifluormethylgruppen ist mithilfe von Magnesium oder von elektrochemischen Reaktionen möglich (Schema 3). Uneyama und Mitarbeiter beschrieben 2001, dass Magnesium die defluorierende Silylierung von Bis(trifluormethyl)benzol **6** bewirkt, wobei Gemische von **7** und **8** entstehen.<sup>[5]</sup> Eine nachfolgende CsF-katalysierte Funktionalisierung der C-F-Bindung in **8** führte zu



**Schema 1.** Allgemeine Strategien zur Aktivierung der Aryltrifluormethylgruppe.

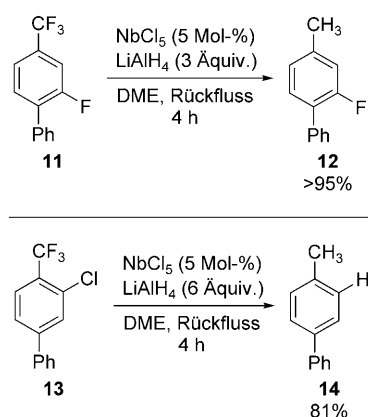
[\*] T. G. Driver  
Department of Chemistry  
University of Illinois at Chicago  
845 W Taylor St, Chicago, IL 60607 (USA)  
Fax: (+1) 312-996-0431  
E-Mail: [tgdriver@uic.edu](mailto:tgdriver@uic.edu)  
Homepage: <http://www.chem.uic.edu/driver>



**Scheme 3.** Ein-Elektronen-Reduktion von Aryltrifluormethylgruppen. dba = Dibenzylidenacetone, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, TBC = 4-*tert*-Butylcatechol.

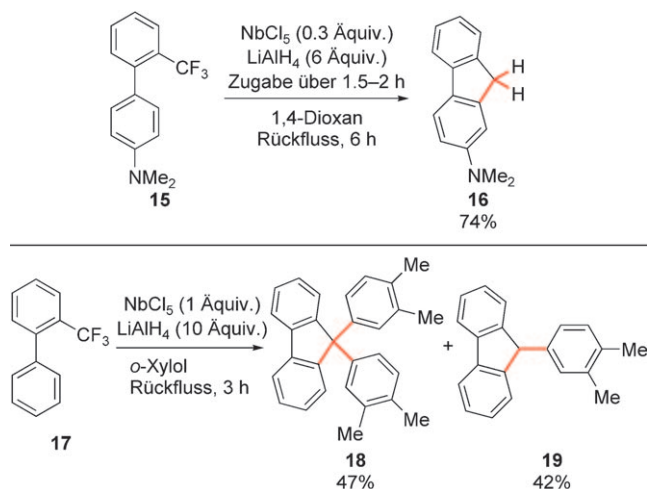
Cyclophan AF4. 1989 wurde von Troupel und Mitarbeitern die elektroreduktive Kupplung von Trifluormethylarenen mit Elektrophilen beschrieben.<sup>[6]</sup> Elektrolyse von **9** und CO2 in einer ungeteilten Zelle, die mit einer Opferanode aus Magnesium ausgestattet war, ergab den Methylester **10**.

Akiyama und Mitarbeiter entdeckten, dass CF3-Gruppen durch Niobkomplexe der Oxidationsstufe 0 reduziert werden können.<sup>[7–9]</sup> Der erforderliche Niobkatalysator wurde generiert, indem NbCl5 mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt wurde. Zwar verlief die Hydrodefluorierung von  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluortoluolderivaten effizient, allerdings schien diese Methode auf nicht reduzierbare Substituenten beschränkt zu sein (Schema 4). Substrate wie **13** konnten defluoriert werden, gleichzeitig fand aber eine Reduktion der C(Aryl)-Cl-Bindung statt.



**Scheme 4.** Hydrodefluorierung von CF3-Gruppen mithilfe niedervalenter Niobkomplexe. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

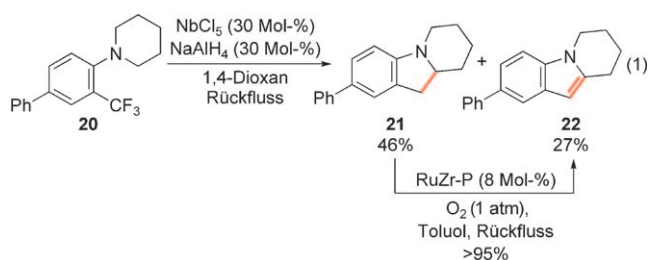
Zusätzlich zur Hydrodefluorierung haben Akiyama und Mitarbeiter gezeigt, dass C-C-Bindungen durch Reduktion *ortho*-arylierter  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluortoluolderivate gebildet werden können (Schema 5).<sup>[7,9,10]</sup> Eine langsame Zugabe von LiAlH4



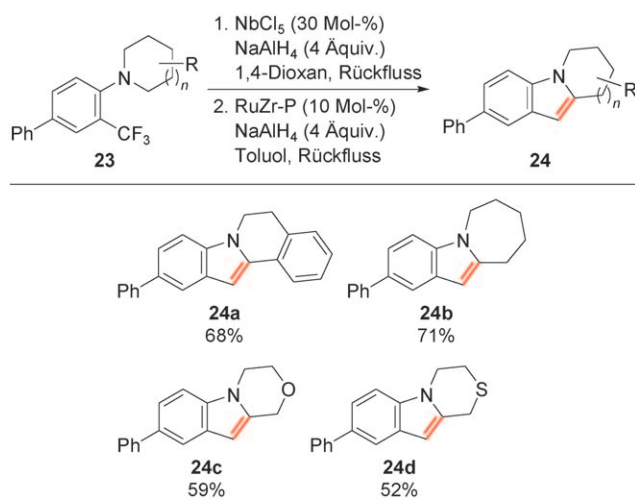
**Scheme 5.** Fluorensynthese ausgehend von *ortho*-arylierten  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluortoluolderivaten mithilfe niedervalenter Niobkomplexe.

war notwendig, um hohe Ausbeuten an Fluorenen wie **16** zu erzielen. Sobald die Reaktion in einem aromatischen Lösungsmittel durchgeführt wurde, bildeten sich intramolekular C-C-Bindungen, wobei Gemische der mono- und diarylierten Fluorene **18** und **19** erhalten wurden. Mittlerweile konnte nachgewiesen werden, dass Niob Trifluormethylgruppen effizient unter Bildung von Fluorenen oder Indenen reduziert; die Methode schien jedoch auf die Funktionalisierung von  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -Bindungen begrenzt zu sein.

Die Funktionalisierung von  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen durch Akiyama et al. ist eine entscheidende Entwicklung im Bereich der Trifluormethylgruppenaktivierung.<sup>[11]</sup> Arylamine wie **20** werden von niedervalentem Niob reduziert, wobei Gemische des Indolins **21** und des Indols **22** erhalten werden [Gl. (1)]. Durch eine nachfolgende Ruthenium-katalysierte Dehydrierung wurde dieses Gemisch in quantitativer Ausbeute ausschließlich in das Indol **22** überführt.<sup>[12]</sup> Das N-anellierte Strukturmotiv findet sich in einer großen Zahl biologisch aktiver, kleiner Moleküle.<sup>[13]</sup> Da Arylamine ausgehend von käuflichen Substraten in einer Stufe zugänglich sind,<sup>[14,15]</sup> ist mit Akiyamas Methode nun eine hocheffiziente und konvergente Syntheseroute zu diesen wichtigen N-Heterocyclen verfügbar.

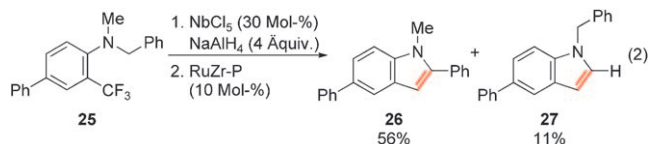


Die Ähnlichkeit der optimalen Reaktionsbedingungen zur Bildung N-annelierter Indole mit denen aus früheren Berichten von Akiyama et al. verdeutlicht die Allgemeingültigkeit ihrer Niob-katalysierten Defluorierungsmethode. Wie zuvor wurden die besten Ausbeuten erzielt, wenn 30 Mol-%  $\text{NbCl}_5$  sowie 1,4-Dioxan als Lösungsmittel verwendet wurden. Die Art des Reduktionsmittels beeinflusst die Reaktionsgeschwindigkeit: Signifikant höhere Umsätze werden erhalten, wenn  $\text{NaAlH}_4$  anstelle von  $\text{LiAlH}_4$  verwendet wird. Mit Alkoxy-substituierten Aluminiumhydridreagentien wurde keine Reduktion beobachtet. Diese Bedingungen ermöglichten die Synthese einer Auswahl an N-annelierten Indolen – einige bedeutende Beispiele sind in Schema 6 gezeigt.

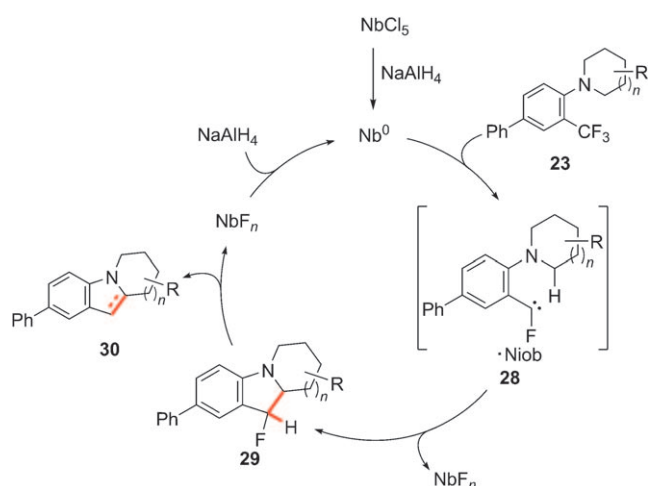


**Schema 6.** Beispiele zur Synthese N-annelierter Indole.

Die Selektivität der Niob-katalysierten Bildung von N-Heterocyclen scheint elektronisch kontrolliert zu sein [Gl. (2)]. Die bevorzugte Funktionalisierung der benzyli-schen C-H-Bindung ergab das Indol **26**. Die Selektivität von Niob steht im Gegensatz zu derjenigen von  $[\text{Rh}_2((S)\text{-dosp})_4]$  (dosp = (N-Dodecylbenzolsulfonyl)prolinat), wo die Insertion in die sterisch besser zugängliche C(Methyl)-H-Bindung erfolgt.<sup>[16]</sup>



Der postulierte Mechanismus dieser Umwandlung verläuft über ein reaktives Carbenoid-Intermediat (Schema 7).<sup>[9,11]</sup> Der Niobkatalysator wird durch Reduktion mit Natriumaluminiumhydrid erzeugt. Die erhaltene Spezies defluoriert anschließend die Aryltrifluormethylgruppe unter Bildung des fluorsubstituierten Carbenoids **28**, das nachfolgend mit der proximalen C-H-Bindung reagiert, wobei das Indolin **29** entsteht. Die Dehydrofluorierung von **29** würde das Indol liefern, wohingegen die Hydrodefluorierung das



**Schema 7.** Möglicher Katalysezyklus.

Indolin erzeugen würde. Wenn die Geschwindigkeit der Dehydrofluorierung relativ zu derjenigen der Hydrodefluorierung gesteuert werden könnte, sollte die selektive Bildung entweder des Indols oder des Indolins gelingen.

Die jüngste Veröffentlichung von Akiyama und Mitarbeitern eröffnet hochinteressante Möglichkeiten und zeigt neue Herausforderungen für die Entwicklung von Methoden auf, die die Niob-katalysierte Aktivierung von aromatischen Kohlenstoff-Fluor-Bindungen nutzen. Einige dieser Herausforderungen umfassen die Funktionalisierung nichtaktivierter, aliphatischer C-H-Bindungen, um Carbocyclen zu bilden, ebenso wie die Entwicklung intermolekularer Varianten, durch die einfache Moleküle in hochwertigere Produkte überführt werden. Nun warten wir sehnsüchtig auf weitere Methoden zur Synthese komplexer funktionalisierter Moleküle mithilfe der Niob-katalysierten Reduktion von Trifluormethylgruppen.

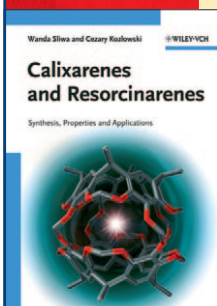
Eingegangen am 4. August 2009

Online veröffentlicht am 24. September 2009

- [1] Aktuelle Übersicht: H. Amii, K. Uneyama, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2119.
- [2] J. Burdeniuc, B. Jedicka, R. H. Crabtree, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 145.
- [3] D. Ferraris, C. Cox, R. Anand, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4319.
- [4] C. Douvris, O. V. Ozerov, *Science* **2008**, 321, 1188.
- [5] H. Amii, Y. Hatamoto, M. Seo, K. Uneyama, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7216.
- [6] C. Saboureaux, M. Troupel, S. Sibille, J. Périchon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1138.
- [7] K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1434.
- [8] K. Fuchibe, Y. Ohshima, K. Mitomi, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1497.
- [9] K. Fuchibe, K. Mitomi, R. Suzuki, T. Akiyama, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 261.
- [10] K. Fuchibe, K. Mitomi, T. Akiyama, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 24.
- [11] K. Fuchibe, T. Kaneko, K. Mori, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8070.
- [12] Das Ruthenium ist an einem Zirkoniumphosphatträger fixiert.

- [13] G. W. Gribble, M. G. Saulnier, E. T. Pelkey, T. L. S. Kishbaugh, Y. Liu, J. Jiang, H. A. Trujillo, D. J. Keavy, D. A. Davis, S. C. Conway, F. L. Switzer, S. Roy, R. A. Silva, J. A. Obaza-Nutaitis, M. P. Sibi, N. V. Moskalev, T. C. Barden, L. Chang, W. M. Habeski (née Simon), B. Pelcman, W. R. Sponholtz III, R. W. Chau, B. D. Allison, S. D. Garaas, M. S. Sinha, M. A. McGowan, M. R. Reese, K. S. Harpp, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1493.
- [14] J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.
- [15] J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, *455*, 314.
- [16] H. M. L. Davies, C. Venkataramani, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2197; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2301.

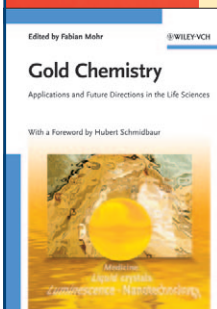
# Wiley-VCH BOOK SHOP



## W. Sliwa / C. Kozłowski **Calixarenes and Resorcinarenes** Synthesis, Properties and Applications

Drawing on reports published since 2005, this is the only monograph to cover the latest advances concerning the properties of calixarenes of various structures, while highlighting promising applications in science and new technologies.

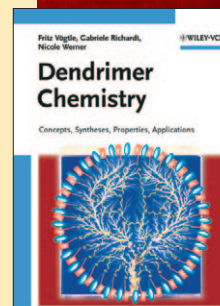
324 pp, cl, € 129.00  
ISBN: 978-3-527-32263-3



## F. Mohr (ed.) **Gold Chemistry** Applications and Future Directions in the Life Sciences

This up-to-date book on gold highlights new and current trends as well as future directions, covering all aspects of gold chemistry. An invaluable work for organic and inorganic chemists working in academia and industry, as well as material scientists.

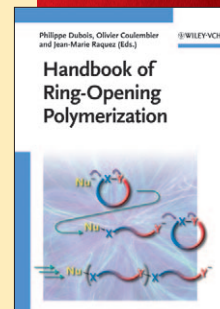
424 pp, cl, € 149.00. ISBN: 978-3-527-32086-8



## F. Vögtle / G. Richardt / N. Werner **Dendrimer Chemistry** Concepts, Syntheses, Properties, Applications

Written by internationally acclaimed authors, this textbook contains everything you need to know about this versatile class of compounds. While the focus is on synthesis and applications, it also contains chapters on analytics and other applications.

354 pp, pr, € 79.00  
ISBN: 978-3-527-32066-0



## P. Dubois / O. Coulembier / J.-M. Raquez (eds.) **Handbook of Ring-Opening Polymerization**

From general concepts to industrial applications, and from „green chemistry“ methods to stereochemistry – here you will find all there is to know about this important reaction type.

425 pp, cl, € 149.00  
ISBN: 978-3-527-31953-4

You can order online via <http://www.wiley-vch.de>  
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA · POB 10 11 61 · D-69451 Weinheim, Germany  
Phone: 49 (0) 6201/606-400 · Fax: 49 (0) 6201/606-184 · E-Mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)

 **WILEY-VCH**

BS\_0903\_C\_OC3\_4c\_1-1h\_gu