

Enantioselektive palladiumkatalysierte direkte Alkylierung und Olefinierung von einfachen Arenen**

Hong Mei Peng, Li-Xin Dai und Shu-Li You*

Alkylierungen · Asymmetrische Katalyse · C-H-Aktivierung · Olefinierungen · Palladium

Das vergangene Jahrzehnt brachte bedeutende Fortschritte bei der Übergangsmetallkatalysierten Funktionalisierung von Arenen durch C-H-Aktivierung. Diese Thematik ist keine rein akademische, sondern sie ist auch für industrielle Anwendungen unter dem Aspekt kostengünstiger Ausgangsmaterialien, geringerer Abfälle und einer besseren Atomökonomie interessant.^[1] Trotz der bisherigen eindrucksvollen Fortschritte stellt die Kontrolle der Selektivität bei der Aren-C-H-Aktivierung ein noch ungelöstes Problem dar.^[2] Dieses Hauptproblem der C-H-Aktivierung ist im Allgemeinen darauf zurückzuführen, dass ein Molekül normalerweise viele nichtunterscheidbare C-H-Bindungen aufweist und die Energiebarriere zur Spaltung einer C-H-Bindung hoch ist.^[3] Demzufolge ist es besonders schwierig, eine enantioselektive Aren-C-H-Aktivierung zu entwickeln, da gleichzeitig die Regioselektivität sichergestellt werden muss. Die asymmetrische Friedel-Crafts-Reaktion kann als eine effiziente Strategie zur stereokontrollierten direkten Arenfunktionalisierung angesehen werden, doch kommen als Substrate im Allgemeinen nur elektronenreiche Arene in Frage.^[4] Vor 2008 waren die einzigen Beispiele für asymmetrische C-H-Aktivierungen die C-H-Aktivierung/enantioselektive Olefinierung^[5a,b] und die atropselektive Olefinhydroarylierung.^[5c] Vor kurzem veröffentlichten Yu et al.^[6] sowie Albicker und Cramer^[7] bahnbrechende Ergebnisse zur intermolekularen bzw. intramolekularen enantioselektiven palladiumkatalysierten Aren-C-H-Aktivierung. Geeignete chirale Liganden ermöglichen ihnen eine enantioselektive direkte C-H-Aktivierung bei einfachen Arenen mit brauchbaren *ee*-Werten. Die Bedeutung dieser Ergebnisse wird in diesem Highlight verdeutlicht.

Trotz zahlreicher Bemühungen, eine enantioselektive C-H-Aktivierung mithilfe von chiralen Palladiumkatalysatoren zu verwirklichen, existieren nur wenige Veröffentlichungen, und sie behandeln hauptsächlich Allyl-C-H- und Indol-C-H-

Systeme.^[8] Das Hauptproblem besteht in der Entwicklung von Liganden, die sowohl die C-H-Aktivierung ermöglichen als auch eine Stereoinduktion während der C-H-Insertion ausüben.

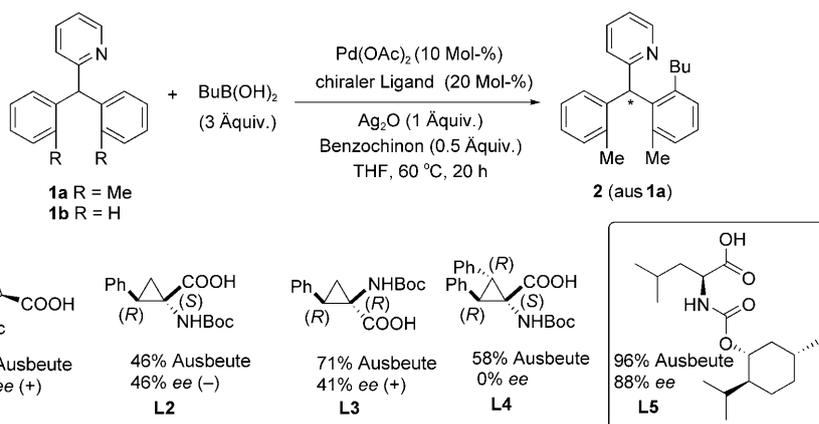
In Fortführung ihrer wegweisenden Arbeiten zur palladiumkatalysierten C-H-Aktivierung gelang Yu et al. die diastereoselektive Kontrolle der C-H-Aktivierung.^[9] Auf dem Weg zu einer katalytischen enantioselektiven C-H-Aktivierung nutzten sie als prochirales Substrat kürzlich das Triarylmethan **1a** mit einer 2-Pyridylgruppe (Schema 1).^[6a] Nach der Identifizierung eines aus **1b** und Pd(OAc)₂ gebildeten zweikernigen Palladiumkomplexes vermuteten sie, dass eine chirale Induktion mit einem chiralen Carboxylat erzielt werden könnte.

Das Screening chiraler Carboxylate ergab folgende Befunde: Boc-Prolin (**L1**) lieferte das C-C-Kupplungsprodukt **2** mit 20% *ee*; die strukturell weniger flexible Cyclopropylaminosäure **L2** erwies sich als leistungsfähiger und führte zu **2** mit 46% *ee*; die Liganden **L2** und **L3** ergaben die Produkte mit fast identischen *ee*-Werten, aber entgegengesetzter Konfiguration; und mit **L4** wurde ein racemisches Produkt erhalten. Diese Beobachtungen deuteten darauf hin, dass dem chiralen Zentrum am α -Kohlenstoffatom eine entscheidende Rolle bei der Stereoinduktion zukommt. Darauf wurde das in Schema 2 gezeigte Koordinationsmodell **3** vorgeschlagen. Die Konformation **4** ist infolge der sterischen Hinderung zwischen der *o*-Tol-Gruppe und der Carbamatgruppe, die sich auf der gleichen Seite des Katalysators befinden, für eine Cyclopalldierung ungünstig. Dieses Modell wurde durch die Tatsache gestützt, dass die sperrigere Menthoxy-carbonyl-geschützte Aminosäure **L5** als bestmöglicher Ligand ermittelt wurde (96% Ausbeute, 88% *ee*). Die enantioselektive C-H-Aktivierung einer C(sp³)-H-Bindung gelang ebenfalls, wenn auch mit niedrigerem Enantiomerenüberschuss.

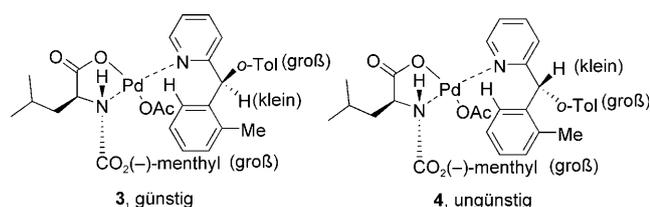
Yu et al. gelang vor kurzem auch eine direkte Olefinierung von Arenen durch carboxyinduzierte C-H-Aktivierung.^[10] Bei dieser eleganten Untersuchung erwiesen sich Aminosäuren als effiziente Liganden, um sowohl den Umsatz zu steigern als auch die Regioselektivität bei mehrfach substituierten Phenylelessigsäuren zu beeinflussen [Schema 3, Gl. (1)]. Bald danach entwickelten sie eine enantioselektive C-H-Olefinierung von Diphenylelessigsäuren.^[6b] Als lenkende Gruppe diente die Carboxylatgruppe in **7**, und Boc-Ile-OH (**L6**) erwies sich als wirksamer Ligand [Schema 3, Gl. (2)]. Die Reaktion von **7** mit Styrolerivaten führte in akzeptablen

[*] Dr. H. M. Peng, Prof. L.-X. Dai, Prof. Dr. S.-L. You
State Key Laboratory of Organometallic Chemistry
Shanghai Institute of Organic Chemistry
Chinese Academy of Sciences
345 Lingling Lu, Shanghai 200032 (China)
Fax: (+86) 21-5492-5087
E-Mail: slyou@mail.sioc.ac.cn

[**] Wir danken dem NSFC und dem National Basic Research Program of China (973 Program 2009CB825300) für die finanzielle Unterstützung.



Schema 1. Palladiumkatalysierte Alkylierung von **1a** mit einer Alkylboronsäure. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.



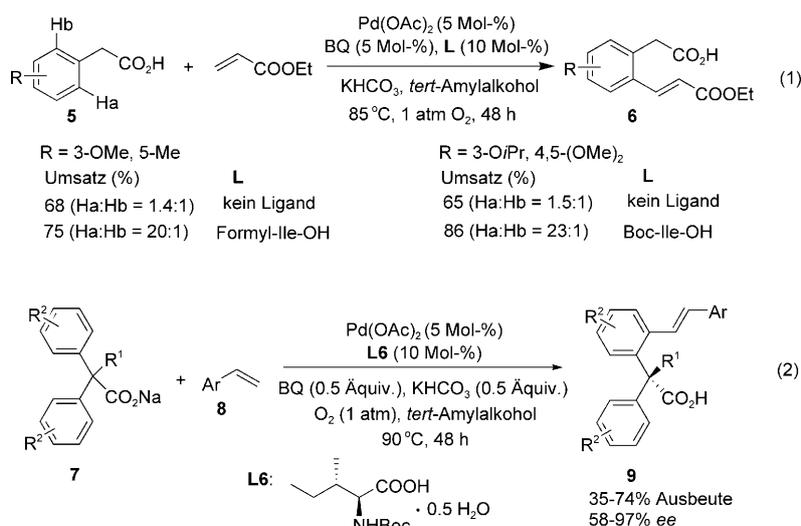
Schema 2. Arbeitsmodell für die enantioselective Aren-C-H-Aktivierung. Tol = Tolyll.

Ausbeuten und mit bis zu 97% ee zu den Olefinierungsprodukten **9**. Diese enantiomerenangereicherten Produkte konnten zudem einfach und ohne Verlust an optischer Reinheit in Aldehyde oder Lactone umgewandelt werden. Der Einsatz leicht zugänglicher und luftbeständiger Aminosäuren als wirksame Liganden macht dieses Verfahren einfach und praxistauglich.

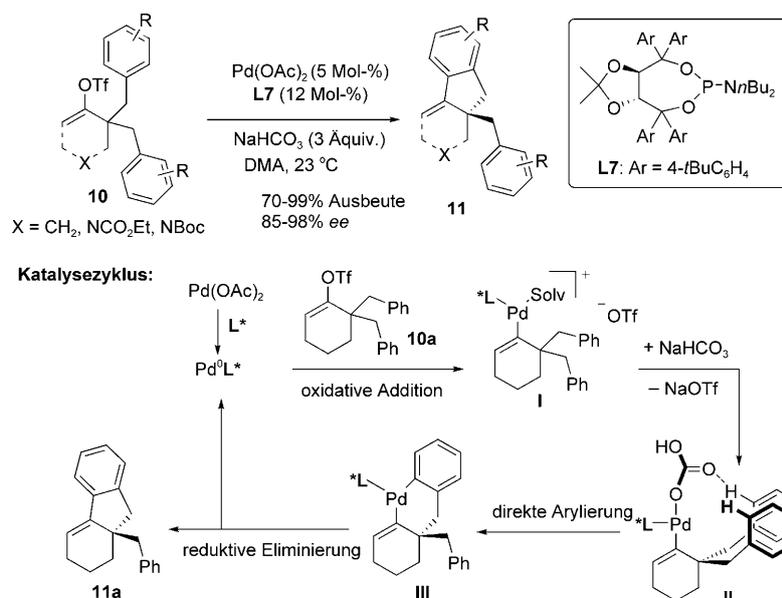
Albicker und Cramer veröffentlichten eine ebenfalls hervorragende Untersuchung über enantioselective palladiumkatalysierte intramolekulare Arylierungen, die einen einfachen Zugang zu Indanen mit quartären Stereozentren er-

möglichen.^[7] Die Reaktion beginnt mit einem Pd⁰-Katalysator, der zunächst eine oxidative Addition eingeht. Durch eine bicarbonatunterstützte Protonenabstraktion des resultierenden Pd^{II}-Intermediats wird anschließend eine der beiden prochiralen Aren-C-H-Bindungen aktiviert. Für die Stereoinduktion ist der chirale Ligand am Palladiumzentrum entscheidend. Reduktive Eliminierung liefert das Arylierungsprodukt und regeneriert den Pd⁰-Katalysator, was den Katalysezyklus vervollständigt (Schema 4). Ein Vorteil einer Pd⁰/Pd^{II}-Katalyse ist die Vereinbarkeit mit Phosphorliganden, von denen schon viele mit chiraalem Rückgrat existieren. Nach dem Screening einer Reihe chiraler Phosphorliganden mit **L7** in DMA gelang die intramolekulare Arylierung von Vinyltriflaten problemlos und mit ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde eine Vielzahl an Substraten toleriert. Bemerkenswert ist, dass die Umsetzung schon bei Raumtemperatur gut abläuft, was für eine Verbesserung der Stereoinduktion vorteilhaft ist.

Die Forschungsgruppen von Yu und Cramer haben, wie hier referiert, eine hoch enantioselective, palladiumkatalysierte direkte Funktionalisierung von einfachen Arenen ent-



Schema 3. Palladiumkatalysierte Aren-C-H-Olefinierung. BQ = Benzochinon, Ile-OH = Isoleucin.



Schema 4. Palladiumkatalysierte direkte Arylierung von Vinyltriflaten. DMA = *N,N*-Dimethylacetamid, Solv = Solvens, Tf = Trifluormethansulfonyl.

wickelt und damit ein seit langem bestehendes Problem in der asymmetrischen Synthese gelöst. Die Taktik der chiralen Induktion stellt einen bedeutenden Durchbruch bei der Entwicklung einer enantioselektiven C-H-Aktivierung dar, die bei künftigen Arbeiten weitere Aufmerksamkeit erhalten wird. Die Erweiterung des Substratspektrums und die Suche nach effizienten chiralen Liganden sind wahrscheinlich die wichtigsten noch zu lösenden Aufgaben auf diesem Gebiet.

Eingegangen am 9. Februar 2010

Online veröffentlicht am 7. Juli 2010

- [1] Ausgewählte Übersichten: a) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1808–1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698–1712; b) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67–72; c) I. V. Se-regin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193; d) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichmica Acta* **2007**, *40*, 35–41; e) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949–957; f) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238; g) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115; h) O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074–1086; i) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
- [2] R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242–3272.

- [3] a) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507–514; b) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, *446*, 391–393.
- [4] T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903–2915.
- [5] a) K. Mikami, M. Hatano, M. Terada, *Chem. Lett.* **1999**, 55–56; b) F. Kakiuchi, P. Le Gendre, A. Yamada, H. Ohtaki, S. Murai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2647–2651; c) R. K. Thalji, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7192–7193.
- [6] a) B.-F. Shi, N. Maugel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4960–4964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882–4886; b) B.-F. Shi, Y.-H. Zhang, J. K. Lam, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 460–461.
- [7] M. R. Albicker, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9303–9306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9139–9142.
- [8] Ausgewählte Beispiele: a) A. K. El-Qisiari, H. A. Qaseer, P. M. Henry, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3601–3604; b) D. J. Covell, M. C. White, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6548–6551; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6448–6451; c) J. A. Schiffner, A. B. Machotta, M. Oestreich, *Synlett* **2008**, 2271–2274.
- [9] a) R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2150–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112–2115; b) R. Giri, X. Chen, X.-S. Hao, J.-J. Li, J. Liang, Z.-P. Fan, J.-Q. Yu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3502–3505.
- [10] D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, *327*, 315–319.