

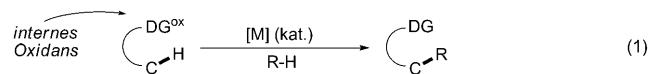
Oxidierende dirigierende Gruppen ermöglichen effiziente und innovative C-H-Aktivierungsreaktionen**

Frederic W. Patureau* und Frank Glorius*

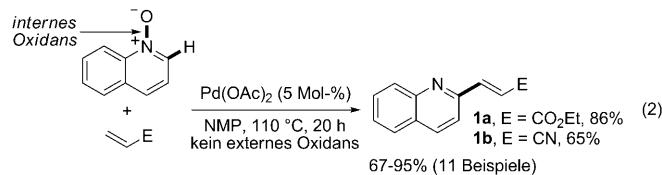
C-H-Aktivierung · Nachhaltige Chemie ·
Kreuzkupplungen · Oxidationen

Die Entwicklung der Prinzipien der grünen Chemie^[1] resultiert aus dem Wunsch der Chemiker, Syntheseschritte und toxischen Abfall zu minimieren sowie mildere und selektivere Transformationen zu finden. Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen über C-H-Aktivierungen sind besonders vielversprechend, da solche Transformationen keine vorhergehenden Schritte zur Aktivierung der Substrate benötigen. Als Konsequenz des oft oxidativen Charakters dieser Kupplungsreaktionen muss in der Regel ein externes Oxidans zugesetzt werden, um den Katalysator zu regenerieren. Eine neue alternative Strategie ist die Verwendung von oxidierenden dirigierenden Gruppen (die als internes Oxidans agieren) in C-H-Aktivierungsprozessen, wie kürzlich unabhängig voneinander von Cui et al.,^[2a] Tan und Hartwig,^[3a] Yu et al.^[4] sowie Guimond et al.^[5a] berichtet wurde. Dieser Ansatz kann zu höherer Reaktivität und Selektivität wie auch zu einer größeren Substratbreite als beim Einsatz externer Oxidantien führen. Diese Strategie des internen Oxidans umfasst üblicherweise eine kovalente Bindung innerhalb der dirigierenden Gruppe, die den Metallkatalysator oxidiert (z. B. durch eine oxidative Addition), sich aber von der C-H-aktivierten und zu funktionalisierenden Position unterscheidet. Das Resultat ist eine multifunktionelle, oxidierende dirigierende Gruppe (DG^{ox}), die viele interessante Eigenschaften aufweist [Gl. (1)]. In diesem Highlight analysieren wir Vor- und Nachteile sowie Möglichkeiten dieses Konzepts der oxidierenden dirigierenden Gruppen.

Über eine C-H-oxidative C-C-Kreuzkupplung ohne externes Oxidans wurde kürzlich von Cui et al. berichtet [Gl. (2); NMP = N-Methyl-2-pyrrolidon].^[2a] Die Palladium-katalysierte oxidative Olefinierung von *ortho*-C-H-Gruppen an Pyridin-N-oxiden ist zwar bekannt, jedoch werden dafür stöchiometrische Mengen von teuren Ag-Salzen als Oxidans



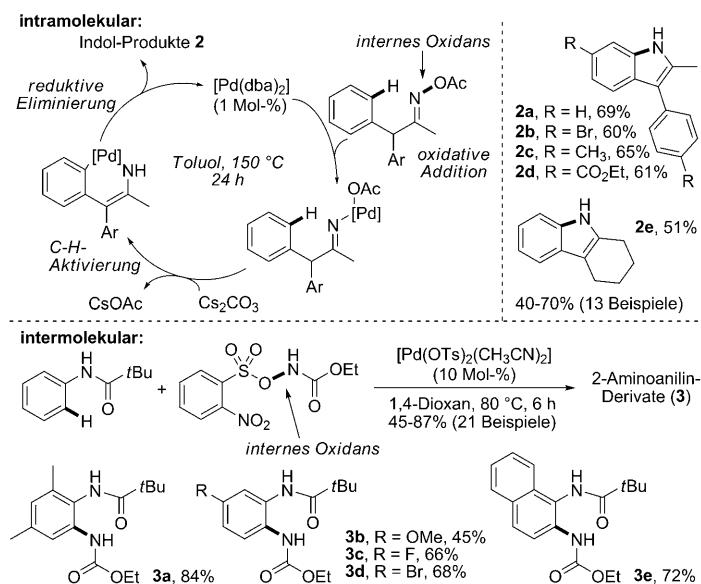
benötigt. Weiterhin erfordert die Entschützung der *N*-Oxid-Produkte einen zusätzlichen Schritt, üblicherweise durch Umsetzung mit einem (toxischen) Phosphanderivat.^[2b] Die neue Methode von Cui et al. nutzt die *N*-Oxid-Gruppe in geschickter Weise sowohl als dirigierende Gruppe wie auch als internes Oxidans, woraus die effiziente Bildung kreuzgekuppelter, desoxygениerter Chinoline **1** resultiert [Gl. (2)] und ein weiterer Schritt zur Entschützung oder Desoxygierung entfällt (zudem können die *N*-Oxid-Substrate leicht hergestellt werden).



Eine aufschlussreiche oxidative Aminierungsreaktion ohne externes Oxidans – die Verwendung eines Oximesters als oxidierende dirigierende Gruppe – stammt von Tan und Hartwig^[3a] und wurde für die Herstellung von Indol-Derivaten genutzt. Vorgeschlagen wurde ein Pd⁰/Pd^{II}-Katalysatorsystem, bei dem die oxidative Insertion einer Pd⁰-Spezies in die N-O-Bindung den ersten Schritt darstellt. Das resultierende Intermediat könnte anschließend eine dirigierte *ortho*-C-H-Bindungsaktivierung eingehen, woraus sich nach anschließender reduktiver Eliminierung die beobachteten Indole **2** ergeben. Der offensichtliche Vorteil eines internen Oxidans in diesem Fall ist, dass die oxidative Addition das Metallzentrum für den C-H-Aktivierungsschritt präpositioniert, wodurch eine effiziente Reaktion ermöglicht wird. Zudem erlaubt die Methode die selektive Synthese von 3-arylierten und anellierten Indolen, wenn auch nur in moderaten Ausbeuten (**2a–e**; Schema 1). Eine verwandte intramolekulare oxidative Aminierung, bei der verschiedene externe Oxidantien verwendet wurden, war üblicherweise auf N-triflierte Indolin-Produkte beschränkt.^[3b] Ein interessanter Beitrag von Yu et al. zeigte, dass die N-O-Bindung auch für

[*] Dr. F. W. Patureau, Prof. Dr. F. Glorius
Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-33202
E-Mail: patureau@uni-muenster.de
glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/en/index.html>

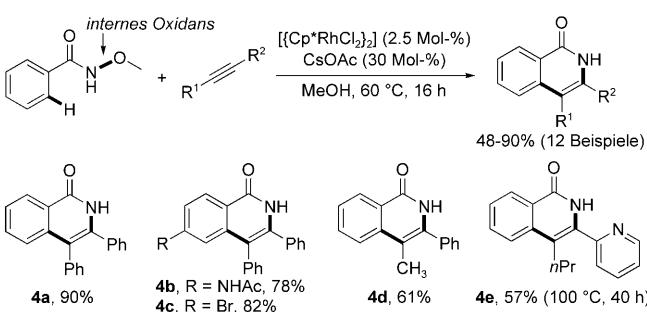
[**] Wir danken der Alexander von Humboldt-Stiftung (F.W.P.), dem Europäischen Forschungsrat (ERC) und der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung für großzügige finanzielle Unterstützung.



Schema 1. Interne Oxidantien in C-H-oxidativen Aminierungsprozessen unter Verwendung von Oximestern (intramolekular, oben) und N-Nosyloxycarbamaten (intermolekular, unten).

ähnliche, intermolekulare oxidative C-H-Aminierungen genutzt werden kann, wenn auch in diesem speziellen Fall die oxidierende Funktion nicht länger mit der dirigierenden Gruppe verknüpft ist.^[4] Es wurde gezeigt, dass Aniline unter Verwendung von *N*-Nosyloxycarbamaten als Kupplungspartner wie auch als internes Oxidans durch Palladiumkatalyse *ortho*-aminiert werden können (**3a–e**; Schema 1). Der größte Nachteil ist hier die mangelnde Atomökonomie (Pivaloyl als dirigierende Gruppe, Carbamat-Schutzgruppe, große Nosylgruppe im internen Oxidans). Intermolekulare C-H-oxidative Aminierungen sind allerdings sehr schwierig, und praktikable Lösungen sind rar,^[5c] weshalb diese Arbeit durchaus ein bemerkenswerter Fortschritt ist.

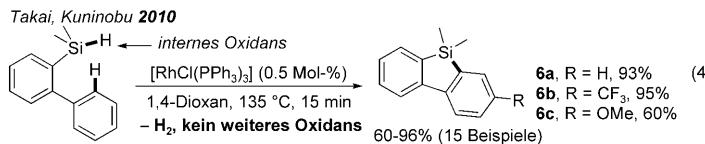
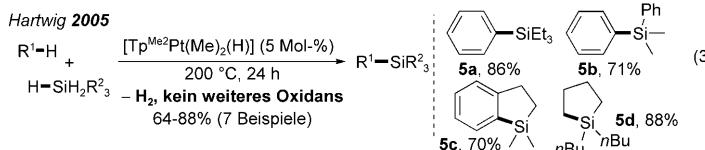
Ein weiteres wichtiges Beispiel ist die Rhodium-katalysierte Synthese von Isochinolonen durch C-H-Aktivierung von *N*-Methoxybenzamiden und anschließende Kupplung mit internen Alkinen ohne Verwendung eines externen Oxidans nach Guimond et al. (Schema 2).^[5a] *N*-Methoxyamide waren schon bekannt dafür, exzellente dirigierende Gruppen in Palladium-katalysierten C-H-Arylierungen und -Aminierungen unter Einsatz externer Oxidantien zu sein; bei diesen Reaktionen blieb die Integrität der N-O-Bindung erhalten.



Schema 2. *N*-Methoxybenzamide als interne Oxidantien in der Rhodium-katalysierten Synthese von Isochinolonen. Cp* = $\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$.

ten.^[5b,c] Im Unterschied zu Hartwigs oben erwähnter Indolbildung ist in diesem Fall der erste Schritt nicht die oxidative Addition des Metallzentrums an die N-O-Bindung (Schema 1).^[3a] Durch Deuterierungsexperimente konnten die Autoren nachweisen, dass die Integrität der N-O-Bindung während des C-H-Cyclometallierungsschrittes erhalten bleibt, weshalb die Bindungsspaltung des internen Oxidans zu einem späteren Zeitpunkt im Katalyzyklus erfolgen muss. Hier bietet die Methode des internen Oxidans eine Reihe von Vorteilen, wie sehr milde Reaktionsbedingungen und eine bessere Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen als bei analogen Methoden unter Verwendung von Kupfersalzen als externen Oxidantien (siehe z. B. den tolerierten Pyridinrest in **4e**). Miura et al. berichteten zur gleichen Zeit über die entsprechende Rhodium-katalysierte Kreuzkupplung von Benzamiden und internen Alkinen unter Verwendung von Cu(OAc)₂ als externem Oxidans. Der direkte Einsatz von nichtaktivierten Benzamiden ist wegen deren breiter Verfügbarkeit zwar bequem, allerdings ist es in diesem Fall sehr schwer, mehrfache Kreuzkupplungen zu vermeiden, denn Isochinolone können durch Rhodium-katalysierte C-H-Aktivierung und anschließende Kupplung mit einem zweiten Äquivalent des internen Alkins umgesetzt werden und ergeben so polycyclische Strukturen.^[5d] Im Unterschied hierzu liefert die oxidierende dirigierende Gruppe von Guimond et al. einen sehr hohen Selektivitätsgrad für das Monokupplungsprodukt, da jedes interne Oxidans nur einmal und zudem, wie nachgewiesen wurde, nur intern reagiert (Schema 2).^[5]

In einem größeren Rahmen möchten wir auch eine inspirierende Strategie der Selbstoxidation – akzeptorfreie dehydrierende Kupplungen^[6] – von Hartwig und Tsukada^[6a] [Gl. (3); $\text{Tp}^{\text{Me}^2} = \text{Hydridotris(3,5-dimethylpyrazolyl)borat}$] sowie von Kuninobu, Takai et al.^[6b] [Gl. (4)] hervorheben. Das zweite Beispiel ist eine Rhodium-katalysierte C-H-Aktivierung und Silylierung^[7] zu den Silafluorenderivaten **6** un-



ter relativ milden und effizienten Bedingungen.^[6b] Wir denken, dass dieser Prozess einer oxidativen Insertion des Metallzentrums in die Si-H-Bindung, gefolgt von einer dirigier-ten *ortho*-C-H-Aktivierung und reduktiver Eliminierung zum Produkt konzeptionell mit der Indolbildung nach Hartwig et al. (Schema 1)^[3] verwandt ist.

Mit der Verwendung interner Oxidantien, die üblicherweise in die dirigierende Gruppe eingebaut sind, wurde auf dem Gebiet der C-H-Aktivierung eine effiziente Strategie entwickelt, die ohne externe Cooxidantien auskommt. Die Analyse der Literaturbeispiele zeigt deutlich die Vorteile interner Oxidantien auf: neuartige oder gesteigerte Reaktivität unter mildereren Reaktionsbedingungen, wesentlich höhere Selektivität (speziell durch Limitierung der Oxidationsäquivalente pro Molekül), bessere Verträglichkeit mit funktio-nenellen Gruppen, Verringerung der Abfallmenge. Da interne Oxidantien einen zusätzlichen Syntheseaufwand erfordern, wird ihre Eignung von vielen Parametern abhängen und für jeden Fall einzeln abgeschätzt werden müssen. Oxidierende

dirigierende Gruppen bereichern C-H-Aktivierungen im Besonderen und die Synthesechemie allgemein.

Eingegangen am 17. November 2010
Online veröffentlicht am 3. Februar 2011

- [1] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.
- [2] a) J. Wu, X. Cui, L. Chen, G. Jiang, Y. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13888; b) S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254.
- [3] a) Y. Tan, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3676; b) T.-S. Mei, X. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10806.
- [4] K.-H. Ng, A. S. C. Chan, W.-Y. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12862.
- [5] a) N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908; b) D.-H. Wang, M. Wasa, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190; c) M. Wasa, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14058; d) S. Mochida, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 744; siehe auch: e) F. W. Patureau, T. Besset, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1064; f) S. Rakshit, C. Grohmann, T. Besset, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, DOI: 10.1021/ja109676d.
- [6] a) N. Tsukada, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5022; b) T. Ureshino, T. Yoshida, Y. Kuninobu, K. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14324; c) M. Murata, N. Fukuyama, J.-i. Wada, S. Watanabe, Y. Masuda, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 910.
- [7] Oxidative Si-C-Kupplungen mit externen Oxidantien: a) E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17092; b) S. Furukawa, J. Kobayashi, T. Kawashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14192; c) H. Ihara, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7502; d) M. Tobisu, Y. Ano, N. Chatani, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1585; e) F. Kakiuchi, K. Igi, M. Matsumoto, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **2001**, 422.