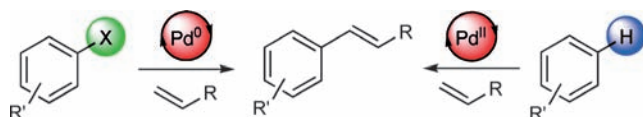


Ein neuer Weg der C-H-Alkenylierung: Silanol als helfende Hand**

Marius Mewald, Julia A. Schiffner und Martin Oestreich*

Im Zuge der Entwicklung hin zu einer nachhaltigen Chemie^[1] erlangt die Palladium(II)-katalysierte Alkenylierung nichtfunktionalisierter Arene durch C-H-Aktivierung immer mehr Aufmerksamkeit, da eine aufwendige vorherige Arenfunktionalisierung wie in der Palladium(0)-katalysierten Mi-



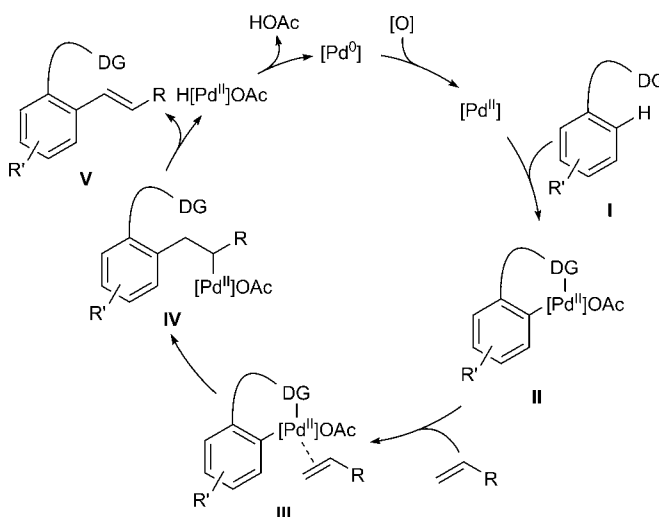
Schema 1. Vergleich von C-X- und C-H-Alkenylierung (X = Halogenid oder Triflat).

zoroki-Heck-Reaktion^[2] nicht länger vonnöten sein wird oder ist (Schema 1).^[3]

Eine von mehreren vorhandenen C-H-Bindungen selektiv zu differenzieren, ist jedoch eine Herausforderung. Mit einer dirigierenden Gruppe^[4,5] werden die Probleme der Regio-kontrolle und der monoselektiven Alkenylierung dadurch weitestgehend gelöst, dass diese Gruppe das Übergangsmetall gezielt in die Nähe einer C-H-Bindung bringt. Das in der dirigierten C-H-Aktivierung entstandene palladierte Aren (**I**→**II**, Schema 2) durchläuft danach den etablierten Mechanismus der Mizoroki-Heck-Reaktion (**II**→**III**→**IV**→**V**). Zu den bedeutenden dirigierenden Gruppen zählen von Anilin abgeleitete Amide,^[4b] Pyridine,^[4c] Amine^[4d] und Carbonsäuren,^[4e] ihr präparativer Nutzen ist jedoch eingeschränkt. Die Entwicklung von dirigierenden Gruppen, die entweder als Anknüpfungspunkt für weitere Syntheseschritte dienen oder leicht abgespalten werden können, ist daher begrüßenswert.

Die Gruppen von Miura und Carretero beschrieben solche C-H-Alkenylierungen mithilfe leicht entfernbaren dirigierender Gruppen,^[6] während Cui und Wu sich die duale Eigenschaft von *N*-Oxiden als dirigierende Gruppe und

Alkenylierungen · C-H-Aktivierung · Diri-gierende Gruppen · Kreuzkupplungen · Silicium



Schema 2. Vorgeschlagener Katalysezyklus für die Palladium(II)-katalysierte *ortho*-dirigierte C-H-Alkenylierung ([O] = externes Oxidationsmittel und DG = Lewis-basische dirigierende Gruppe).

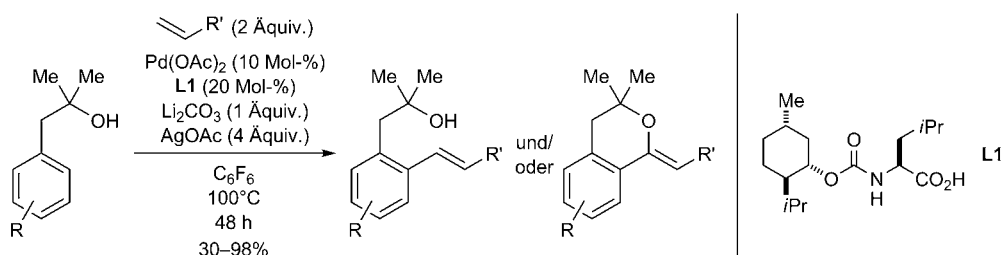
Oxidationsmittel zunutze machen.^[7] Die Gruppe um Yu zeigte die Möglichkeit einer Aktivierung von C-H-Bindungen „aus der Ferne“ auf, also von fünf oder sechs Bindungen vom dirigierenden Atom entfernten C-H-Bindungen.^[8] Dieser Ansatz bietet in gewisser Weise mehr Flexibilität, da das gewünschte Kohlenstoffgerüst schon vor der eigentlichen Kreuzkupplung aufgebaut werden kann.

Dieselbe Arbeitsgruppe konnte jüngst diese mit Carbonsäuren und Aminen verwirklichte Strategie^[8] auf eine neuartige ligandenvermittelte hydroxydirigierte C-H-Alkenylierung ausweiten (Schema 3).^[9] Auch wenn Palladium als nicht sonderlich oxophil gilt, kann mit der tertiären Hydroxygruppe als neutralem Liganden eine Palladium(II)-Zwischenstufe erzeugt werden, die hinreichend elektrophil ist, um eine C-H-Bindung regioselektiv zu aktivieren (vgl. **II** in Schema 2 mit DG = OH). Die Reaktion endet jedoch in den meisten Fällen nicht auf der Stufe der Alkenylierung, sondern es wird eine anschließende Palladium(II)-katalysierte oxidative Cyclisierung beobachtet.

Alle oben beschriebenen dirigierenden Gruppen sind für gewöhnlich über ein Kohlenstoffatom kovalent an das Aren gebunden und gehören damit zum Grundgerüst des Moleküls. Ein Wechsel zu siliciumgebundenen Gruppen bietet sich als

[*] M. Mewald, Dr. J. A. Schiffner, Prof. Dr. M. Oestreich
Institut für Chemie, Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 115, 10623 Berlin (Deutschland)
E-Mail: martin.oestreich@tu-berlin.de
Homepage: <http://www.organometallics.tu-berlin.de>

[**] M.O. dankt der Einstein Stiftung (Berlin) für eine Stiftungsprofessur.



Scheme 3. Hydroxydirigierte C-H-Alkenylierung.

nützliche Alternative mit mehreren Vorteilen an: leichte Einführbarkeit und spurlose Abspaltbarkeit sowie Umwandbarkeit in andere funktionelle Gruppen. Aufbauend auf die grundlegende Arbeit von Itami und Yoshida^[10] waren Pyridylsilane bereits in dirigierte C-H-Funktionalisierungen eingesetzt worden.^[11] Das Zusammenführen der hydroxydirigierten C-H-Alkenylierung von Yu et al. (Abbildung 1, links) mit dieser Siliciumchemie machte den Weg zu neuen

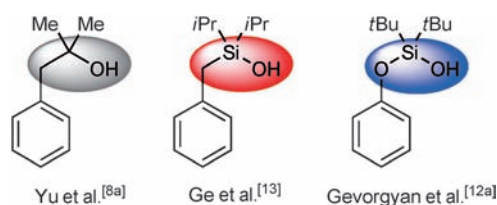


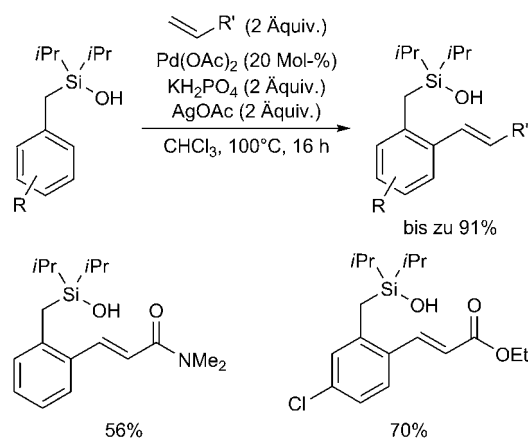
Abbildung 1. C-OH und Si-OH als dirigierende Gruppen.

silanolbasierten dirigierenden Gruppen frei. Die Arbeitsgruppen von Gevorgyan^[12] (Abbildung 1, rechts) und kurz danach Ge^[13] (Abbildung 1, Mitte) beschrieben unabhängig voneinander den Einsatz der Si-OH-Gruppe als Alternative zur C-OH-Gruppe in dirigierten oxidativen C-H-Alkenylierungen.

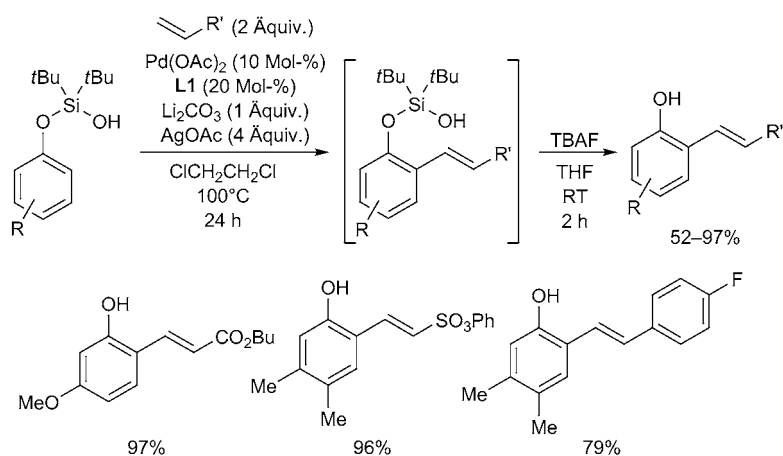
Gevorgyan et al. verknüpften Phenole mit einer Silanolgruppe (Schema 4). Mit dem von Yu et al. übernommenen Katalysatorsystem verlief die Palladium(II)-katalysierte Alkenylierung in guten bis exzellenten Ausbeuten, und eine

nachfolgende Cyclisierung wurde in keinem Fall beobachtet.^[12] Die Silanoleinheit wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in einem „Semi“-Eintopfansatz unter Freisetzung der *ortho*-alkenylierten Phenole entfernt. Der sterische Anspruch des mit zwei *tert*-Butylgruppen substituierten Siliciumatoms garantierte eine perfekte Regioselektivität, selbst bei unsymmetrisch substituierten Phenolen. Es ist nicht überraschend, dass elektronenreiche Arene und elektronenarme Alkene die optimale Kombination waren.

Wang und Ge beschrieben eine ligandenfreie Palladium(II)-katalysierte Alkenylierung von Silanolen, die sich von Toluolderivaten ableiteten (Schema 5).^[13] Die Produkte



Scheme 5. Silanol als dirigierende Gruppe in der Alkenylierung von Toluolen.



Scheme 4. Silanol als dirigierende Gruppe in der Alkenylierung von Phenolen.

wurden im Allgemeinen in guten Ausbeuten isoliert, und elektronenreiche wie elektronenarme Arene konnten umgesetzt werden; elektronenreiche Alkene waren allerdings nur mäßig reaktiv. Die milde „Entschützung“ der alkenylierten benzyllischen Silanole lieferte die Toluolstammverbindungen ebenfalls in einer Eintopfreaktion (nicht gezeigt). Zu untersuchen, ob sich die benzyllischen Silanole in Kreuzkupplungen vom Hiyama-Denmark-Typ einsetzen lassen, scheint der nächste logische Schritt zu sein.

Diese neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der direkten/dirigierten C-H-Funktionalisierung veranschaulichen schön den Nutzen von breiter einsetzbaren dirigierenden Gruppen. Eines ist

jedoch klar: Der stöchiometrische Einsatz derartiger Hilfsmittel ist nur so lange gerechtfertigt, als bekannte katalytische Systeme keine ausreichende Selektivität erzielen.

Eingegangen am 8. November 2011

Online veröffentlicht am 16. Januar 2012

- [1] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301–312.
- [2] *The Mizoroki–Heck Reaction* (Hrsg.: M. Oestreich), Wiley, Chichester, **2009**.
- [3] Aktuelle Übersichten: a) 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; b) J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1170–1214; c) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1215–1292.
- [4] Übersicht: a) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147–1169; ausgewählte Beispiele für dirigierte C-H-Alkenylierungen: b) M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kramer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1586–1587; c) E. Capito, J. M. Brown, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2005**, 1854–1856; d) G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7666–7673; e) K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6305–6309; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6169–6173.
- [5] Nachbargruppeneffekte in Mizoroki–Heck-Reaktionen: M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 783–792.
- [6] a) A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1159–1162; b) A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6633–6637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6511–6515; c) A. García-Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3567–3570.
- [7] a) J. Wu, X. Cui, L. Chen, G. Jiang, Y. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13888–13889; ein Highlight zu oxidierenden dirigierenden Gruppen: b) F. W. Patureau, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2021–2023; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1977–1979.
- [8] a) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 170–177; b) J.-J. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6552–6555; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6452–6455; c) D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, 327, 315–319.
- [9] a) Y. Lu, D.-H. Wang, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5916–5921; *ortho*-Phenol-dirigierte C-H-Alkenylierung: b) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, M. Nomura, *Chem. Lett.* **1997**, 1103–1104; desymmetrisierende Mizoroki–Heck–Cyclisierung mithilfe einer Palladium(II)–Sauerstoff-Wechselwirkung: c) A. B. Machotta, B. F. Straub, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13455–13463.
- [10] K. Itami, J.-i. Yoshida, *Synlett* **2006**, 157–180.
- [11] a) N. Chernyak, A. S. Dudnik, C. Huang, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8270–8272; b) A. S. Dudnik, N. Chernyak, C. Huang, V. Gevorgyan, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8911–8914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8729–8732; c) C. Huang, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1285–1305.
- [12] a) C. Huang, B. Chattopadhyay, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12406–12409; silanoldirigierte C-H-Oxygenierung: C. Huang, N. Ghavtadze, B. Chattopadhyay, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17630–17633.
- [13] C. Wang, H. Ge, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14371–14374.