

Chirale Aryl-Kupfer(III)-Elektrophile: neue Möglichkeiten für katalytische enantioselektive Arylierungen und Dominoprozesse**

Sophie Rousseaux,* Emmanuel Vrancken* und Jean-Marc Campagne*

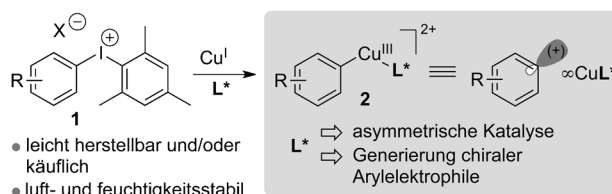
Arylierungen · Asymmetrische Katalyse · Domino-reaktionen · Iodoniumsalze · Kupfer

Die Diaryliodoniumsalze (Ar_2IX), die erstmals im späten 19. Jahrhundert isoliert worden waren, wurden als hochgradig elektrophile Alternative zu den traditionellen Arylierungsreagentien für die organische Synthese wiederentdeckt. Das zunehmende Interesse erklärt sich nicht nur aus ihrem elektrophilen Charakter, sondern auch aus der leichten Zugänglichkeit, der Stabilität gegen Luft und Feuchtigkeit sowie der Ungiftigkeit dieser Salze. Erst kürzlich wurde entdeckt, dass sie an Übergangsmetall-katalysierten Umwandlungen teilnehmen können, wodurch sich neue Möglichkeiten auf diesem Gebiet ergeben (Schema 1).^[1]



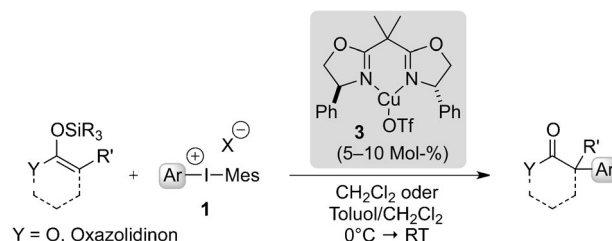
Schema 1. Metallkatalysierte Arylierungen unter Verwendung von Diaryliodoniumsalzen.

Gaunt und Mitarbeiter verwendeten als Erste Kupferkatalysatoren in Kombination mit Ar_2IX , um unter milden Bedingungen ein elektrophiles Arylierungsreagens zu generieren.^[2] Dessen hohe Reaktivität ermöglicht die Arylierung von verschiedenen latenten Nucleophilen, unter anderem von (Hetero-)Arenen,^[2,3] Alkenen,^[4] Enaminen^[5] und Silylenol-ethern.^[6] Es wurde angenommen, dass die Reaktion über ein Aryl- Cu^{III} -Elektrophil mit Arylkation-ähnlichen Eigenschaften abläuft.^[3] Der Mechanismus dieser Kupfer-katalysierten Arylierungen war Gegenstand von Diskussionen. Eine kürzlich durchgeführte theoretische mechanistische Untersuchung, die von experimentellen Befunden gestützt wurde, brachte schließlich Aufklärung.^[7] Wichtig ist, dass – basierend auf der bekannten Rolle der Kupferspezies – durch die Verwendung von chiralen Liganden chirale Aryl-„Kation“-Synthone **2** zugänglich werden können (Schema 2).



Schema 2. Generierung chiraler Arylelektrophile.

Das erste Beispiel zum Nachweis dieses Konzeptes wurde zeitgleich von den Gruppen um MacMillan und Gaunt veröffentlicht, denen anspruchsvolle enantioselektive α -Arylierungen unter Beteiligung von Carbonylderivaten gelangen.^[6] Unter Verwendung des Cu^{I} -PhBox-Katalysators **3**, der leicht aus kommerziell erhältlichen Materialien generiert werden kann, wurden Valerolacton und verschiedene *N*-Acyloxazolidinone in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit allgemein hervorragender Enantioselektivität aryliert (Schema 3). Auf



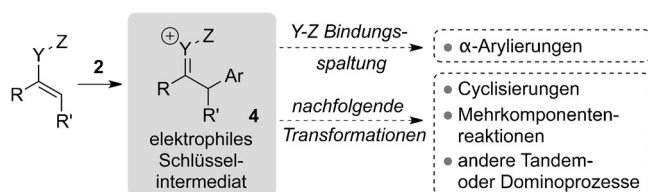
Schema 3. Kupfer-katalysierte enantioselektive α -Arylierung von Valerolacton und *N*-Acyloxazolidinonen. Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

der Grundlage von Gaunts vorhergehenden Arbeiten wurden die asymmetrischen Arylmesityliodoniumsalze **1** verwendet, um den selektiven Transfer des gewünschten Arens zu ermöglichen und somit den Verlust von Reagens als ArI -Nebenprodukt zu vermeiden.

Diese α -Arylierung verläuft über ein elektrophiles (Oxonium-)Intermediat, das spontan zerfällt und so das gewünschte Carbonylprodukt ergibt. Die Möglichkeit, ähnliche wichtige asymmetrische elektrophile Intermediate **4** mit dieser Methode herzustellen (Schema 4), kann vielfältige neue Wege zur Gestaltung von verschiedensten Folgeumwandlungen

[*] Dr. S. Rousseaux, Dr. E. Vrancken, Prof. Dr. J.-M. Campagne
Institut Charles Gerhardt, UMR 5253 CNRS-UM2-UM1 ENSCM,
Laboratoire Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés (AM2N), Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
8 Rue de l'Ecole Normale, 34296 Montpellier (Frankreich)
E-Mail: jean-marc.campagne@enscm.fr

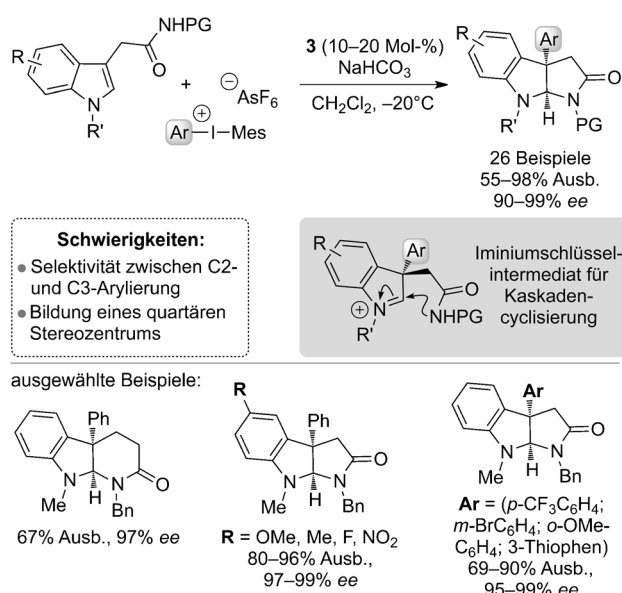
[**] Wir danken ANR Copenol für die finanzielle Unterstützung.



Schema 4. Einsatzmöglichkeiten des kurzlebigen Schlüsselintermediats **4** bei Cu^I-PhBox-katalysierten Arylierungen.

gen ebnen. Zum Beispiel können diese arylierten, kurzlebigen Intermediate **4** für Kation-induzierte diastereoselektive Prozesse wie Cyclisierungen, Kaskadenreaktionen oder Mehrkomponentenreaktionen genutzt werden (Schema 4).^[8] Folglich kann dieser Ansatz vielversprechende Möglichkeiten für die selektive Herstellung von komplexen Molekülen aus einfachen, prochiralen Bausteinen bieten.

Als einen ersten Nachweis zur Eignung dieses Konzepts haben Zhu und MacMillan^[9] diese Strategie auf die Synthese von Arylpyrroloindolin, einer sehr wichtigen Klasse biologisch aktiver Naturstoffe, angewendet (Schema 5). Die



Schema 5. Enantioselektive Synthese von Pyrroloindolin durch einen Arylierungs-/Cyclisierungs-Dominoprozess. Bn = Benzyl, PG = Schutzgruppe.

Schwierigkeit bei der Herstellung dieser komplexen Alkaloidstrukturen liegt in der Entwicklung schneller Synthesewege, über die eine effiziente Stereokontrolle des quartären Zentrums möglich ist. Mit diesem Ziel vor Augen haben die Autoren eine enantioselektive Kupfer-katalysierte elektrophile Arylierung von Indolnucleophilen am C3-Atom angewendet und so erstmals ein asymmetrisches quartäres Zentrum unter Nutzung dieser Strategie generiert. Durch die Gegenwart eines angehängten Nucleophils ist eine anschließende diastereoselektive Cyclisierung durch Addition an das kurzlebige Iminiumintermediat möglich. Somit ermöglicht diese Strategie nicht nur die hoch effiziente Bildung des quartären Zentrums, sondern auch den diastereoselektiven

Aufbau eines gesättigten Heterocyclus in einem Eintopf-Dominoprozess.

Am Anfang ihrer Untersuchungen haben die Autoren den Einfluss des Kupferliganden auf die Regio- und die Enantioselektivität ermittelt. Ohne Liganden fand ausschließlich eine Arylierung an der C2-Position statt, wogegen die Einführung von Box-Typ-Liganden einen beträchtlichen Einfluss sowohl auf die C2/C3-Selektivität als auch auf die Enantioselektivität hatte. Ähnlich wie bei den zuvor entwickelten α -Arylierungsprozessen erwies sich auch hier Cu^I-PhBox **3** als optimal. Beim Austausch des Gegenions (X) des Ar₂IX-Salzes von OTf gegen AsF₆ und einer Temperaturabsenkung auf –20 °C wurden noch weitere Verbesserungen beobachtet (Verhältnis C2/C3 bis auf 1:40, 96 % Ausbeute, > 99 % ee). Es sei darauf hingewiesen, dass die Reaktionsbedingungen mild und leicht zu handhaben sind. Normalerweise sind Katalysatorbeladungen von 10–20 Mol-% erforderlich. Die Reaktion scheint eine große Anwendungsbreite zu haben: So gelang die Übertragung von verschiedenen Arylelektrophilen, unter anderem von *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierten elektronenreichen und elektronenarmen Arenen sowie von Thiofen. Diese können eine große Vielfalt an Funktionen aufweisen, darunter Ether, Ester, Chloride und Bromide. Dabei können an der C4- und C5-Position der Indolderivate elektronenreiche wie auch elektronenarme Substituenten vorhanden sein (80–96 % Ausbeute, 97–99 % ee). Interessanterweise kann unter diesen Bedingungen auch ein Piperidinylindolin-Analogon effizient hergestellt werden.

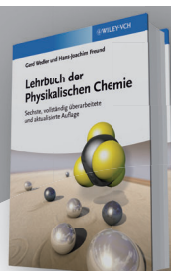
Die Erzeugung von hochgradig elektrophilen chiralen Aryl-, Kation-Äquivalenten bietet neue Möglichkeiten für asymmetrische Arylierungen, die weitere Dominoprozesse anstoßen könnten. Die Möglichkeit, neue Iodoniumsalzreagentien^[10] und komplexere latente Nucleophile zu verwenden, sollte interessante Perspektiven für den schnellen und selektiven Aufbau von komplizierten Molekülstrukturen eröffnen.^[11]

Eingegangen am 23. Juli 2012

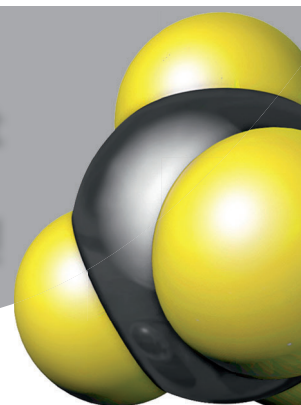
Online veröffentlicht am 23. September 2012

- [1] E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9214–9234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070.
- [2] a) R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172–8174; b) R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, *323*, 1593–1597; c) Y. Zhou, J. Zhao, L. Liu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7262–7264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7126–7128.
- [3] a) C.-L. Ciana, R. J. Phipps, J. R. Brandt, F.-M. Meyer, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 478–482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 458–462; b) H. A. Duong, R. E. Gilligan, M. L. Cooke, R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 483–486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 463–466.
- [4] R. J. Phipps, L. McMurray, S. Ritter, H. A. Duong, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10773–10776.
- [5] A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260–4263.
- [6] a) A. Bigot, A. E. Williamson, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13778–13781; b) J. S. Harvey, S. P. Simonovich, C. R. Jamison, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13782–13785.
- [7] B. Cho, X.-L. Hou, Y.-X. Li, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7668–7671.

- [8] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136; b) R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4730–4756.
- [9] S. Zhu, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10815–10818.
- [10] Verwendung von Vinyliodoniumsalzen: E. Skucas, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9090–9093.
- [11] Für einen kürzlich veröffentlichten Bericht über die Umwandlung eines entscheidenden (racemischen) kationischen Intermediats mithilfe von Dominoprozessen siehe Lit. [4].



Präzise, exakt,
bewährt und jetzt
rundum
erneuert!



GERD WEDLER und
HANS-JOACHIM FREUND

**Lehrbuch der
Physikalischen Chemie**
6., vollst. überarb. u. aktualisierte Auflage

ISBN: 978-3-527-32909-0
Juli 2012 1146 S. mit 250 Abb.
Gebunden. € 89,90

- Der Fokus liegt auf dem Verstehen der grundlegenden Begriffe und Zusammenhänge
- Das bewährte Konzept wurde verfeinert, aktualisiert und ergänzt
- Zahlreiche Rechenbeispiele helfen beim Verstehen der Sachverhalte
- Alle Kernaussagen und -inhalte sind am Ende jedes Kapitels kompakt zusammengefasst
- Ausgerichtet auf die aktuellen Bedürfnisse von Bachelor- und Masterstudenten

GERD WEDLER und
HANS-JOACHIM FREUND

**Arbeitsbuch
Physikalische Chemie**
Lösungen zu den Aufgaben der 6. Auflage

ISBN: 978-3-527-33426-1
Juli 2012 202 S. mit 20 Abb.
Broschur. € 19,90

**Erstmals ergänzt ein Arbeitsbuch den
Lehrbuchklassiker!**

- Enthält ausführliche Lösungswege zu den Aufgaben aus dem Lehrbuch
- Mathematisch exakt und präzise
- Ideal zum Selbststudium und zum Überprüfen des Kenntnisstandes vor der Prüfung
- Die perfekte Ergänzung zur sechsten Auflage des Lehrbuches



**Set aus Lehrbuch
und Arbeitsbuch**

ISBN: 978-3-527-33428-5
Juli 2012 1336 S. mit 250 Abb.
Gebunden
€ 99,90

www.wiley-vch.de

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim
Tel. +49 (0) 62 01-606-400 • Fax +49 (0) 62 01-606-184 • E-Mail: service@wiley-vch.de
44955 • Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: Juli 2012

WILEY-VCH