

# Gerichtete Funktionalisierung von C-H-Bindungen: jetzt auch *meta*-selektiv

Thanh Truong und Olafs Daugulis\*

Arene · C-H-Aktivierung · Olefinierung · Palladium · Regioselektivität

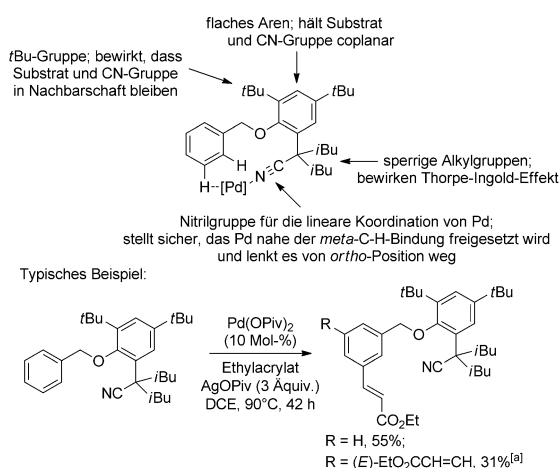
Die Funktionalisierung von C-H-Bindungen wird seit etwa einem Jahrzehnt rasant weiterentwickelt, und mittlerweile werden mit dieser Methode Naturstoffe und medizinisch wichtige Verbindungen synthetisiert.<sup>[1]</sup> Durch die C-H-Bindung als transformierbare funktionelle Gruppe lassen sich Reaktionswege verkürzen und die gewünschten Substrate effizienter produzieren. Ein weiteres wichtiges Merkmal der C-H-Bindungsfunktionalisierung ist ihre einzigartige Regioselektivität, die mit klassischen Methoden wie der Friedel-Crafts-Synthese oftmals nicht erreichbar ist.<sup>[2]</sup> Hier wollen wir ein raffiniertes Konzept von *meta*-dirigierenden Gruppen erläutern, das Yu und Mitarbeiter unlängst einführten.<sup>[3]</sup>

Seit über 120 Jahren nutzen Chemiker Metalle zur Funktionalisierung von C-H-Bindungen,<sup>[4a]</sup> und viele Arene lassen sich durch Übergangsmetallkatalyse regioselektiv funktionalisieren. Heterocyclus werden beispielsweise unter Katalyse von Kupfer, Rhodium und Palladium aryliert.<sup>[4b–c]</sup> Die Regioselektivität dieser Funktionalisierungen wird durch die Acidität der C-H-Bindung des Heterocyclus oder durch andere Faktoren bestimmt, die den konzertierten Ablauf von Metallierung/Deprotonierung (CMD) beeinflussen. Mit ungewöhnlicher Regioselektivität lief eine Thiophen-Arylierung mit einem Palladiumkatalysator und elektronenarmen Phosphitliganden ab.<sup>[4c]</sup> Ein weiteres Beispiel für eine C-H-Bindungsfunktionalisierung ist die Übergangsmetallkatalysierte Arenborylierung,<sup>[5]</sup> mit der erstmals elektronenreiche Arene in *meta*-Position funktionalisiert werden konnten. Bei dieser Reaktion legen vorwiegend sterische Faktoren die Regioselektivität fest. Ein weiterer Durchbruch war die kürzlich beschriebene Methode der *meta*-selektiven Arylierung von Aniliden und Arylcarbonylverbindungen,<sup>[6a,b]</sup> deren Regioselektivität aber leider noch nicht mechanistisch begründet wurde. Unlängst wurde auch von einer Rutheniumkatalysierten *meta*-Sulfonylierung von 2-Phenylpyridinen berichtet.<sup>[6c]</sup> Hierbei erfolgt nach einer gerichteten Metallierung am Pyridinderivat eine elektrophile aromatische Substitution, die für die Regioselektivität der Funktionalisierung verantwortlich ist. Alternativ können auch durch Optimierung der Ligandenumgebung am Metallzentrum zweifach substituierte Arene regioselektiv funktionalisiert werden.<sup>[7]</sup>

Eine regioselektive Funktionalisierung kann auch mit dirigierenden Gruppen erfolgen. Diese Methode hat ihren Ursprung in den Cyclometallierungen von Cope und Kleiman sowie der Cobalt-katalysierten Carbonylierung von Benzaldehydiminen, die Murahashi 1955 vorstellte.<sup>[8]</sup> Nach allgemeiner Auffassung dirigiert hierbei die koordinierende Gruppe das Metall in Richtung der *ortho*-C-H-Bindung.<sup>[9]</sup> Außer diesem Vorschlag gibt es jedoch noch weitere Möglichkeiten eines Mechanismus. Lenges und Brookhart zeigten, dass  $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_2=\text{CHTMS})_2]$  ( $\text{Cp}^*$  = Pentamethylcyclopentadienyl; TMS = Trimethylsilyl) sämtliche aromatische Positionen von Acetophenon aktivieren kann, obwohl als Produkt nur die *ortho*-arylierte Verbindung beobachtet wurde.<sup>[10]</sup> Hier senkt offenbar der chelatisierende Ketosubstituent die Aktivierungsenergie für die reduktive Eliminierung und ermöglicht somit die ausschließliche *ortho*-Alkylierung. Goldman und Mitarbeitern zufolge verhindern wiederum dirigierende Gruppen durch kinetische Hinderung, dass Aren-C-H-Bindungen an ein  $(\kappa^3\text{-C}_6\text{H}_3\text{-2,6-(CH}_2\text{PtBu}_2)_2\text{)Ir}$ -Fragment oxidativ addieren können.<sup>[11]</sup> Sobald jedoch eine C-H-Bindung *ortho* zur dirigierenden Gruppe aktiviert ist, wird das Metall dort durch Koordination eingefangen.

Die *ortho*-Funktionalisierung von Arenen mit dirigierenden Gruppen ist mittlerweile umfassend untersucht. Tatsächlich wird bei Nennung des Begriffs „dirigierende Gruppe“ oft schon eine *ortho*-Substitution als Bindungsfunktionalisierung vorausgesetzt. Yu und Mitarbeiter beschrieben in ihrer neuen Veröffentlichung wiederabspaltbare Gruppen mit Nitrilfunktion, um aromatische Substrate an der *meta*-C-H-Bindung über einen Cyclophan-artigen Übergangszustand gerichtet zu funktionalisieren (Schema 1). Die Autoren vermuten, dass das linear an das  $\text{Pd}^{\text{II}}$  koordinierte Nitril eine lokal hohe Konzentration von Palladium an der *meta*-C-H-Bindung produziert. Zusätzlich verhinderte das linear an das Nitril koordinierte Pd die Aktivierung der *ortho*-C-H-Bindung. Um die dirigierende Gruppe und die *meta*-C-H-Bindung des Substrats coplanar zu fixieren, wurde ein flaches Arentemplat verwendet. Eine raumfüllende *tert*-Butylgruppe *ortho* zum abspaltbaren Hilfsrest diente zur Annäherung des Nitrils an die *meta*-C-H-Bindung. Zusätzlich war die Nitrilgruppe mit dem abspaltbaren Hilfsrest über ein tertiäres Alkyl verbunden, sodass ein Thorpe-Ingold-Effekt ausgenutzt werden konnte.<sup>[12]</sup> Dieses dirigierende System erwies sich als überaus effizient in der *meta*-Alkenylierung von Arenen, und

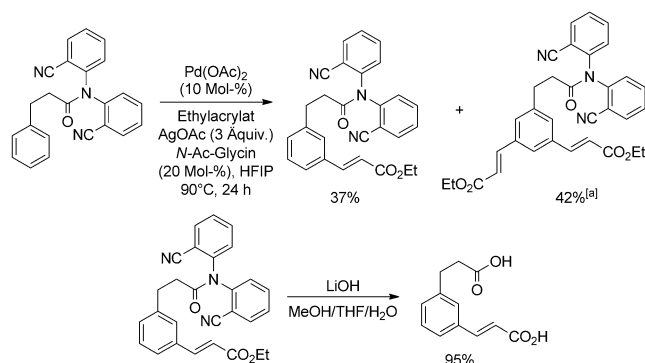
[\*] T. Truong, Prof. Dr. O. Daugulis  
Department of Chemistry, University of Houston  
Houston, TX 77204-5003 (USA)  
E-Mail: olafs@uh.edu



**Schema 1.** Entwicklung von *meta*-dirigierenden Gruppen. [a] Selektivität für das zweifach *meta*-substituierte Produkt relativ zu anderen Isomeren. DCE = Dichlorethan, Piv = Pivaloyl.

Selektivitäten für die *meta*-Position von 100:0 bis ungefähr 75:25 mit typischen Werten von 90:10 bis 95:5 wurden erreicht. Reaktive Substrate waren Acrylate, Ethylvinylketon, Diethylvinylphosphonat und eine Reihe von zweifach substituierten und cyclischen dreifach substituierten Alkenen mit Estersubstituenten. Den Autoren zufolge bildet sich zwischen der Zwischenstufe [Pd<sup>II</sup>-Ar] und dem Nitril eine schwache Bindung. Daher sind auch gehinderte Olefinsubstrate geeignet, die für die Palladium-katalysierte Olefinierung sonst eher ungewöhnlich sind. Die *meta*-substituierten Tolulolderivate wurden dann durch Abspaltung der dirigierenden Gruppe durch Hydrogenolyse erhalten.

Um die Allgemeingültigkeit des Konzepts der *meta*-dirigierenden Gruppen zu beweisen, wurde dann die Alkenylierung von Hydrozimsäurederivaten untersucht (Schema 2).



**Schema 2.** *meta*-Funktionalisierung von Hydrozimsäureamiden. [a] Selektivität für das zweifach *meta*-substituierte Produkt relativ zu anderen Isomeren. HFIP = Hexafluorisopropanol.

Für hohe Ausbeuten und Selektivitäten musste ein externer *N*-Acetylglucinligand verwendet werden, der schon in früheren Studien zur Beschleunigung von Vinylierungen eingesetzt wurde.<sup>[13]</sup> Die *meta*-Funktionalisierung der Hydrozimsäure-

derivate verlief dann effizient und mit ähnlichen Selektivitäten wie die für die Benzylether. Mit diesen Versuchen wurde erstmals eine *meta*-selektive Substitution von elektronenreichen monosubstituierten Arenen mit hohen Ausbeuten erreicht.

Während die Methode schon ziemlich wertvoll für die Synthese ist, liegt vielleicht ihre Hauptbedeutung im Konzept selbst. Wie Yu und Mitarbeiter zeigten, können durch eine rational gestaltete dirigierende Gruppe aromatische Ringe sowohl in *ortho*- als auch in *meta*-Stellung funktionalisiert werden. Eine sehr naheliegende Anwendung des Konzepts ist die gerichtete Funktionalisierung von aliphatischen Ketten über weite Distanzen hinweg, wie sie aktuell für übergangsmetallkatalysierte Reaktionen in der Gasphase beschrieben wird. So zeigte Schwarz, dass Fe<sup>+</sup> in der Gasphase weit entfernt liegende C-H-Bindungen in aliphatischen Nitrilen aktivieren kann.<sup>[14]</sup> Nach einem neuen Bericht kann Kupfer in Bipyridin-3-carbonsäureestern weit entfernt liegende aliphatische Positionen für die Oxygenierung aktivieren.<sup>[15]</sup> In Lösung wurden gerichtete β-, γ- oder δ-C-H-Bindungsfunktionalisierungen beschrieben.<sup>[1,16b]</sup> Schon früher beschrieb Breslow für die Radikalchemie Funktionalisierungen von weit entfernt liegenden C(sp<sup>3</sup>)-H-Bindungen.<sup>[16a]</sup>

Zusammengenommen bietet das neue Konzept der wiederabsplaltbaren *meta*-dirigierenden Gruppen neue spannenden Möglichkeiten für die C-H-Bindungsfunktionalisierung. Noch mangelt es zwar an einer besseren Kenntnis des Mechanismus und einem breiteren Substratspektrum, was beides höchst wünschenswert wäre, aber der prinzipielle Beweis ist erbracht, dass durch dieses Konzept ungewöhnliche Selektivitäten in der Arenfunktionalisierung machbar sind.

Eingegangen am 14. August 2012

Online veröffentlicht am 10. Oktober 2012

- [1] Übersichten: a) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624; b) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315; c) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094; d) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215; e) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 677; f) O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074; g) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. Anwendungen in der Totalsynthese: h) Y. Feng, G. Chen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 970; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 958; i) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19076; j) B. D. Dangel, K. Godula, S. W. Youn, B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856.
- [2] C. Friedel, J. M. Crafts, C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1392.
- [3] D. Leow, G. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Nature* **2012**, *486*, 518.
- [4] a) J. Volhard, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 267, 172; b) H.-Q. Do, R. M. K. Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185; c) K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9130; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946; d) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658; Review: e) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269.
- [5] a) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaara, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390; b) J.-Y. Cho,

- M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *Science* **2002**, 295, 305.
- [6] a) R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, 323, 1593; b) H. A. Duong, R. E. Gilligan, M. L. Cooke, R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 483; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 463; c) O. Saidi, J. Marafie, A. E. W. Ledger, P. M. Liu, M. F. Mahon, G. Kociok-Köhn, M. K. Whittlesey, C. G. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19298.
- [7] a) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 936; b) Y. Izawa, S. S. Stahl, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3223.
- [8] a) J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1544; b) A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3272; c) S. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6403.
- [9] a) C.-H. Jun, J. H. Lee, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 577; b) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731; c) A. D. Ryabov, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 403.
- [10] C. P. Lenges, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6616.
- [11] X. Zhang, M. Kanzelberger, T. J. Emge, A. S. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13192.
- [12] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, 107, 1080.
- [13] D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, 327, 315.
- [14] H. Schwarz, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 282.
- [15] C. J. Shaffer, D. Schröder, C. Gütz, A. Lützen, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8097.
- [16] a) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 170; b) J. Du Bois, *Chemtracts* **2005**, 18, 1.

Neugierig?



Sachbücher von WILEY-VCH



DIETER LUTZKE

### Surfen in die digitale Zukunft

ISBN: 978-3-527-32931-1

September 2012 208 S. mit 143 Abb., davon

15 in Farbe, und 29 Tab.

Gebunden € 24,90

Was genau ist eigentlich ein Bit? Warum geht es schneller, eine Mail in die USA zu schicken, als zur Oma auf dem Lande? Und wie lange dauert es eigentlich noch, bis mein Computer endgültig intelligenter ist als ich? So ungefähr die Prognosen bleiben müssen, so gewiss ist doch der beschleunigte und umwälzende technologische Fortschritt. Das exponentielle Wachstum der Rechenleistung wird uns bald schon ein Web 3.0, Körpernetzwerke oder eine persönliche digitale Aura bringen.

Dieter Lutzke, Experte und Berater für Zukunftstechnologien, hat einen Wegweiser in unsere digitale Zukunft geschrieben und sorgt so für Durchblick im Datenschlingel.



WILEY-VCH

Wiley-VCH • Tel. +49 (0) 62 01-606-400  
Fax +49 (0) 62 01-606-184  
E-Mail: service@wiley-vch.de

www.wiley-vch.de/sachbuch

Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: August 2012