

# 8-Aminochinolin: eine wirkungsvolle dirigierende Gruppe in der metallkatalysierten direkten Funktionalisierung von C-H-Bindungen

Matthieu Corbet\* und Floryan De Campo

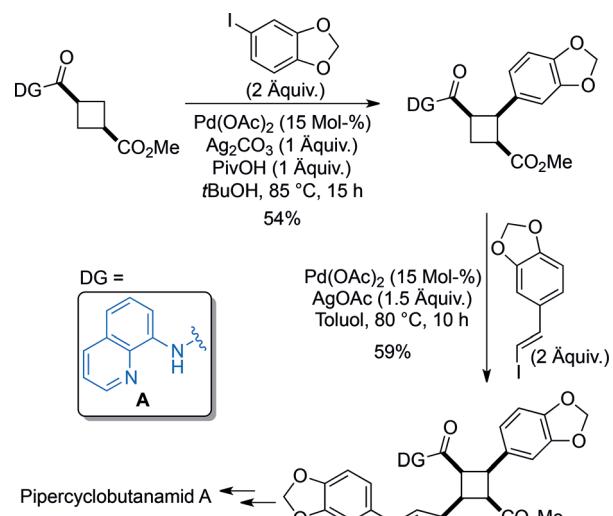
C-H-Aktivierung · Chelate · Heterocyclen · Palladium ·

Syntheseverfahren

Vor dem Hintergrund des wachsenden Bedarfs an umweltschonenderen, kürzeren und regioselektiveren Reaktionsabläufen hat sich die direkte Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen durch C-H-Aktivierung als besonders geeignete Verfahrensweise herausgebildet.<sup>[1]</sup> Im Fall nicht-acider  $\beta$ -C-H-Bindungen erfordert die Funktionalisierung die Mitwirkung einer dirigierenden Gruppe, die im Substrat eingebunden ist. Eines der vielseitigsten und wirkungsvollsten chelatbildenden Auxiliare ist die 8-Aminochinolingruppe (**A**; Schema 1), die außerdem den Vorteil bietet, dass sie leicht erhältlich und einfach einzubauen und zu entfernen ist. In diesem Highlight heben wir die neuesten Entwicklungen im Bereich der C-H-Aktivierung mit der dirigierenden 8-Aminochinolingruppe hervor.

Daugulis et al. hatten in einer bahnbrechenden Arbeit über die Verwendung der 8-Aminochinolingruppe bei  $Pd(OAc)_2$ -katalysierten Arylierungen von  $C_{sp^2}$ -H-Bindungen und nicht-aktivierten  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen von Carbonsäureamiden berichtet<sup>[2]</sup> und diese  $\beta$ -Funktionalisierung dann auf anspruchsvollere Substrate sowie eine vielfältige Auswahl anderer Kupplungspartner wie Alkylhalogenide ausgedehnt.<sup>[3]</sup> Auch über eindrucksvolle Beispiele für erfolgreiche Anwendungen bei Totalsynthesen wurde kürzlich berichtet.<sup>[3c,j]</sup> So wurde das Antimitotikum Celogentin C durch eine Palladium(II)-katalysierte Indolylierung der  $C_{sp^3}$ -H-Bindung eines Leucinderivats mit hervorragender Regio- und Diastereoselektivität hergestellt.<sup>[3e]</sup> Auf ähnliche Weise entwarfen Baran und Mitarbeiter ihren Ansatz zur Synthese von Pipercyclobutanamid A auf der Grundlage einer neuartigen Sequenz aus direkter Arylierung und Olefinierung von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen eines Cyclobutanrings (Schema 1).<sup>[3j]</sup>

Ende 2012 zeigten Chatani und Aihara, dass auch kostengünstigere Katalysatoren auf Rutheniumbasis bei der direkten Arylierung von *ortho*-C-H-Bindungen in aromatischen Amiden wirksam sind.<sup>[4]</sup> Während die Quelle von Ru-



**Schema 1.** Sequentielle Arylierung/Olefinierung von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen als Schlüsselschritte in der Totalsynthese.<sup>[3j]</sup> DG = dirigierende Gruppe.

thenium(II) nicht entscheidend war, waren die sorgfältige Auswahl der Base und das Vorhandensein von  $PPh_3$  wichtig, um hohe Ausbeuten der gewünschten arylierten Verbindungen zu erzielen. Insbesondere wurde festgestellt, dass von den untersuchten zweizähnigen Auxiliaren 8-Aminochinolin am besten funktionierte, und die Reaktion des entsprechenden Amids mit Brombenzol konnte unter milderden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden (Tabelle 1). Später wurde gefunden, dass auch bei der Ruthenium(II)-katalysierten direkten Alkylierung von *ortho*-C-H-Bindungen mit  $\alpha,\beta$ -unge-sättigten Ketonen die Verwendung der 8-Aminochinolingrouppe entscheidend ist.<sup>[5]</sup>

Fast zur gleichen Zeit wurde über die schwierigere direkte Nickel(II)-katalysierte Alkylierung von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen mit nicht-aktivierten Alkylhalogeniden berichtet.<sup>[6]</sup> Wiederum wurde die Überlegenheit von 8-Aminochinolin (**A**) gegenüber anderen zweizähnigen Auxiliaren, wie **B** oder **C**, und einzähnigen Auxiliaren bestätigt (Schema 2).

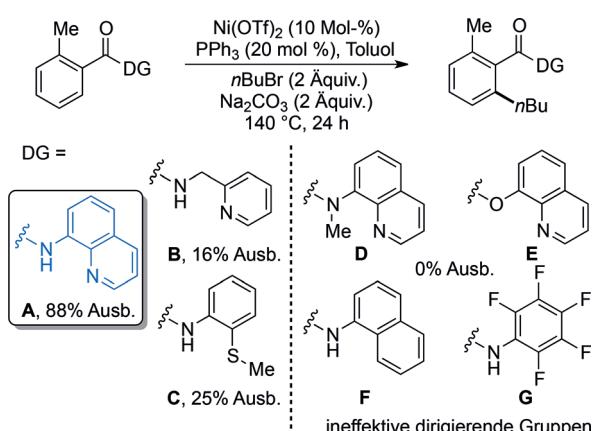
Bemerkenswerterweise ist eine durch 8-Aminochinolin unterstützte C-H-Aktivierung auch unter Verwendung von noch kostengünstigeren und neueren Metallquellen wie Kupfer(II) erreichbar. Diesbezüglich demonstrierten Dau-

[\*] Dr. M. Corbet, Dr. F. De Campo

Eco-Efficient Products & Processes Laboratory (E2P2L) Solvay/  
CNRS UMI 3464, Solvay Research & Innovation Center Shanghai  
3966 Jindu Road, Xinzhuang Industrial Zone  
Shanghai 201108 (P. R. China)  
E-Mail: matthieu.corbet@solvay.com  
Homepage: <http://www.solvay.com>

**Tabelle 1:** Einfluss der dirigierenden Gruppe bei der Ruthenium(II)-katalysierten direkten Arylierung der  $\beta$ -C-H-Bindung in 2-Methyl-N-(8-chinolinyl)benzamid.<sup>[4]</sup>

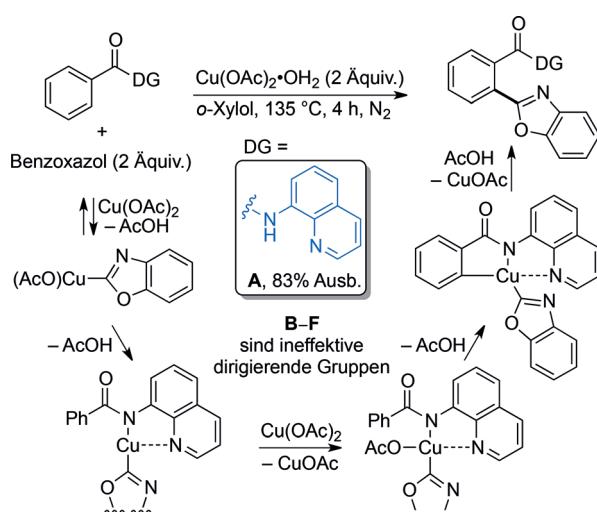
DG	PhBr [Äquiv.]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [Äquiv.]	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]
	1.2	2	130	15	80
	2	3	140	18	82



**Scheme 2:** Einfluss der dirigierenden Gruppe bei der Nickel(II)-katalysierten direkten Alkylierung der  $\beta$ -C-H-Bindung in 2-Methyl-N-(8-chinolinyl)benzamid.<sup>[6]</sup> Tf = Trifluormethansulfonyl.

gulis et al., dass verschiedene Carbonsäurederivate mit dem entsprechenden Disulfid effektiv trifluormethylsulfonyliert werden können.<sup>[7]</sup> Obwohl der Anwendungsbereich der Reaktion ziemlich breit ist, können leider keine monosulfonierte Verbindungen erhalten werden. Während entsprechende zweizähnige Auxiliare bei dieser Untersuchung nicht getestet wurden, konnten Benzylaminderivate, die eine dirigierende Picolinsäuregruppe trugen, ebenfalls funktionalisiert werden, wenn auch mit stöchiometrischen Mengen des Metallkomplexes und bei höheren Reaktionstemperaturen.

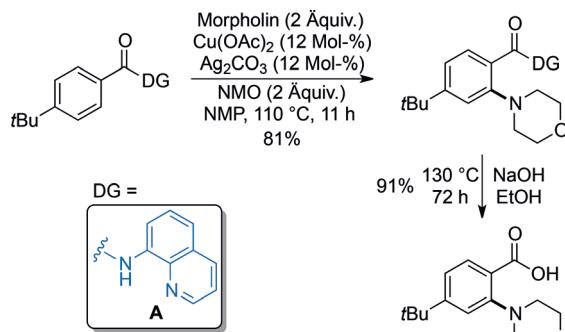
Danach wurde ein weiteres Beispiel für die kupfervermittelte direkte *ortho*-Funktionalisierung von  $C_{sp^2}$ -H-Bindungen veröffentlicht.<sup>[8]</sup> Die Reaktion ermöglichte C-H/C-H-Kupplungen verschiedener Benzoesäurederivate mit 1,3-Azolen, die die funktionelle 8-Aminochinolingruppe enthielten, zu den gewünschten Biarylen in brauchbaren Syntheseausbeuten. Das Metallsalz Cu(OAc)<sub>2</sub> wurde dabei allerdings nicht in katalytischer Menge eingesetzt. Vergleichsversuche mit einzähnigen und anderen nicht *N,N*-zweizähnigen dirigierenden Gruppen zeigten auf, dass das 8-Aminochinolinmotiv die Reaktion besonders begünstigt (Schema 3). Interessanterweise legten mechanistische Studien mit Deu-



**Scheme 3:** Kupfer(II)-vermittelte C-H/C-H-Kupplung von Benzamiden mit Benzoxazol.<sup>[8]</sup>

terium-markierten Substraten und Reaktanten nahe, dass die Spaltung der  $\beta$ -C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H-Bindung des Benzamids irreversibel ist, während in anderen ähnlichen Untersuchungen (z.B. mit Ruthenium) festgestellt wurde, dass diese Spaltung reversibel ist.<sup>[4–6]</sup>

In einer neuesten Studie wurde über direkte intermolekulare nicht-nitrenoide Aminierungen von Aryl- $\beta$ -C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H-Bindungen berichtet, die durch ein Kupfer/Silber-System katalysiert wurden.<sup>[9]</sup> Morphin reagierte bereitwillig mit 8-Aminochinolin-derivatisierten Benzamiden unter Verwendung von Cu(OAc)<sub>2</sub> als Katalysator zusammen mit einem Silber-Additiv und einem stöchiometrischen Oxidationsmittel. Hervorzuheben ist, dass diese Aminierungsreaktion selektiv die monofunktionalisierten Produkte liefert. Sie kann ohne Weiteres auf einen größeren Maßstab übertragen werden und ist mit einem weiten Bereich von funktionellen Gruppen kompatibel. So kann beispielsweise 4-(*tert*-Butyl)-2-morpholinobenzoësäure in einer zweistufigen Sequenz in hoher Ausbeute hergestellt werden (Schema 4). Der Anwendungsbereich ist nicht auf Morphin beschränkt, da viele sekundäre und primäre aliphatische Amine glatt reagieren.



**Scheme 4:** Direkter Zugang zu 4-(*tert*-Butyl)-2-morpholinobenzoësäure in hoher Ausbeute.<sup>[9]</sup> NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid, NMP = N-Methylpyrrolidon.

Beispiele mit aromatischen Aminen waren allerdings nicht einbezogen.

Zusammenfassend wurde das Auxiliar 8-Aminochinolin in jüngster Zeit als eine vielseitige dirigierende Gruppe in vielen metallkatalysierten direkten Funktionalisierungen von C-H-Bindungen verwendet. Sein Chelatbildungsvermögen, sein stabiles Gerüst und die relativ acide N-H-Bindung haben sich bei den meisten Umwandlungen als entscheidend erwiesen. Obwohl bereits Anhaltspunkte zu den Mechanismen erarbeitet wurden,<sup>[3c,i,4–6]</sup> steht die vollständige Aufklärung im Einzelfall noch aus. Ganz gewiss bergen die derzeitigen und künftig zu erwartenden Entwicklungen auf dem Gebiet der C-H-Aktivierung ein großes Potenzial für zukünftige industrielle Anwendungen.<sup>[10]</sup>

Eingegangen am 26. April 2013

Online veröffentlicht am 12. August 2013

Synthese von Celogentin C: d) B. T. Y. Li, J. M. White, C. A. Hutton, *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 438–444; Arylierungen und Alkylierungen von  $C_{sp^2}$ -H/ $C_{sp^3}$ -H-Bindungen: e) D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965–3972; intramolekulare Arylierungen von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen: f) Y. Feng, Y. Wang, B. Landgraf, S. Liu, G. Chen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3414–3417; Alkinylierung von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen: g) Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12984–12986; Alkinylierung von  $C_{sp^2}$ -H-Bindungen: h) Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 354–357; Arylierungen von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen synthetischer Aminosäuren: i) L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5278–5281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5188–5191; sequentielle Arylierung/Alkenylierung von  $C_{sp^3}$ -H-Bindungen in der Totalsynthese: j) W. R. Gutekunst, R. Gianatassio, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7625–7628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7507–7510.

- [4] Y. Aihara, N. Chatani, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 664–670.
- [5] G. Rouquet, N. Chatani, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2201–2208.
- [6] Y. Aihara, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5308–5311.
- [7] L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237–18240.
- [8] M. Nishino, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4553–4557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4457–5191.
- [9] L. D. Tran, J. Roane, O. Daugulis, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6159–6162; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6043–6046.
- [10] Nach Einreichung des Manuskripts erschienen zwei weitere Beiträge zur 8-Aminochinolin-unterstützten direkten Funktionalisierung von C-H-Bindungen: a)  $C_{sp^3}$ -H-Arylierungen mit einem Eisen(III)-Katalysator: R. Shang, L. Ilies, A. Matsumoto, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6030–6032; b) Mono- und Difluorierungen von  $C_{sp^2}$ -H-Bindungen in Arenen mit einem Kupfer(I)-Katalysator: T. Truong, K. Klimovica, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342–9345.