

Eisen-katalysierte C(sp²)-H- und C(sp³)-H-Arylierung mit Triazol-Unterstützung**

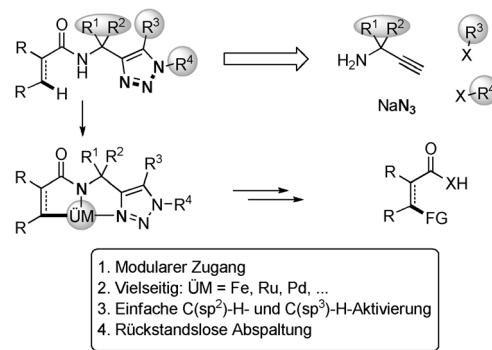
Qing Gu, Hamad H. Al Mamari, Karolina Graczyk, Emelyne Diers und Lutz Ackermann*

Abstract: Modulare 1,2,3-Triazole ermöglichen Eisen-katalysierte C-H-Arylierungen mit hoher Anwendungsbreite. Das neuartige Triazol-basierte, zweizähnige Auxiliar ist leicht zugänglich und bietet zudem eine benutzerfreundliche Eisen-katalysierte C(sp²)-H-Funktionalisierung an Arenen und Alkenen mit exzellenten Chemo- und Diastereoselektivitäten. Der metallorganische Eisen-Katalysator ist geeignet für die vielseitige Funktionalisierung von C(sp³)-H-Bindungen. Die Triazol-unterstützte C-H-Aktivierung findet unter außergewöhnlich milden Bedingungen statt, und das Auxiliar ist rückstandslos abspaltbar. Bemerkenswerterweise stellt sich die Triazol-Gruppe im Vergleich zu zuvor beschriebenen dirigierenden Gruppen als überlegen heraus.

Die Verwendung von unedlen Metallkatalysatoren für die C-C-Bindungsknüpfung ist aufgrund der Kosteneffizienz dieser häufig vorkommenden Verbindungen von Vorteil.^[1-3] Durch den Einsatz von kostengünstigen Eisen-Komplexen konnten bereits bedeutende Fortschritte erzielt werden. Die Methoden zur Funktionalisierung von wenig reaktiven C-H-Bindungen haben an Bedeutung gewonnen,^[4,5] da die Synthese und Handhabung präfunktionalisierter Startmaterialien vermieden werden kann.^[6] Für gewöhnlich weisen organische Substrate mehrere C-H-Bindungen mit vergleichbaren Dissoziationsenergien auf. Aus diesem Grund spielt die Kontrolle der Regioselektivität eine wichtige Rolle bei der Entwicklung nützlicher Synthesevorschriften für die C-H-Aktivierung. Eine der erfolgreichsten Strategien beinhaltet die Bildung eines Chelatkomplexes.^[7] Lewis-basische einzähnige dirigierende Gruppen, die integrale Bestandteile des Substrates sind, haben sich bereits auf dem Gebiet der C-H-Bindungsfunktionalisierung bewährt.^[4] Die Arbeiten von Daugulis und Mitarbeitern über die von 8-Aminochinolin abgeleitete zweizähnige Gruppe^[8,9] bieten einen Zugang zu neuartigen Bindungsbrüchen.^[10] Die praktische Bedeutung des 8-Aminochinolins als dirigierende Gruppe wurde erst

kürzlich von Nakamura und Mitarbeitern in Eisen-katalysierten direkten Funktionalisierungen verdeutlicht.^[11] Trotz beachtlicher Fortschritte bei diesen zweizähnigen dirigierenden Gruppen beschränkt sich ihre Anwendung bisher weitgehend auf den Einsatz des 8-Aminochinolins, dessen Struktur sich jedoch nur schwer verändern lässt.^[9] In Anbetracht dieser Einschränkungen wurde unser Interesse für die Einführung einer neuen Klasse leicht veränderbarer modularer zweizähniger dirigierender Gruppen für die C-H-Aktivierung geweckt. Für die Entwicklung einer neuen dirigierenden Gruppe haben wir folgende Kriterien als erforderlich angesehen: Erstens muss das Auxiliar einfach und unter milden Bedingungen zugänglich sein. Zweitens muss die Struktur des Auxiliars so varierbar sein, dass C-H-Funktionalisierungen mit verschiedenen Übergangsmetallen möglich sind. Drittens sollten die elektronischen Eigenschaften des zweizähnigen Auxiliars einen hohen katalytischen Umsatz in Bezug auf den Elementarschritt der C-H-Aktivierung sicherstellen. Und viertens sollte die zweizähnige dirigierende Gruppe rückstands- und problemlos abspaltbar sein.

Im Folgenden präsentieren wir ein neues Konzept, das die aufgezählten Anforderungen erfüllt (Schema 1). Dazu werden über die Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Huisgen-



Schema 1. Das Prinzip der Triazol-unterstützten C-H-Aktivierung.

Cycloaddition^[12] zwischen verschiedenen substituierten Alkinen und Aziden breit zugängliche 1,2,3-Triazole verwendet, deren Struktur einfach variiert werden kann. Diese Strategie ermöglichte eine breit anwendbare Eisen-katalysierte direkte Funktionalisierung von Arenen, Alkenen und sogar nichtaktivierten Alkanen durch C(sp²)-H- bzw. C(sp³)-H-Aktivierung mit exzellenten Chemo-, Regio- und Diastereoselektivitäten.

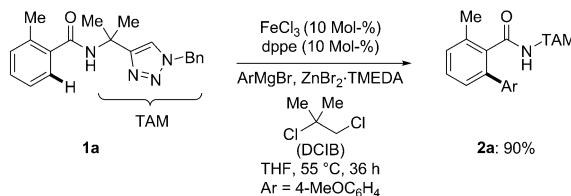
Ausgehend von einer großen Auswahl an neuartigen Benzamiden **1**, hergestellt durch die Huisgen-Cycloaddition unter milden Reaktionsbedingungen (siehe die Hinter-

[*] Dr. Q. Gu, Dr. H. H. Al Mamari, M. Sc. K. Graczyk, E. Diers, Prof. Dr. L. Ackermann
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
E-Mail: Lutz.Ackermann@chemie.uni-goettingen.de
Homepage: <http://www.org.chemie.uni-goettingen.de/ackermann/>

[**] Wir danken dem Europäischen Forschungsrat (Siebtes Rahmenprogramm (FP7 2007–2013)/ERC-Fördernummer 307535) und dem CaSuS-Promotionsstudiengang für großzügige Unterstützung. Wir danken ebenso Benjamin Schröder (Universität Göttingen) für die Synthese von Substraten.

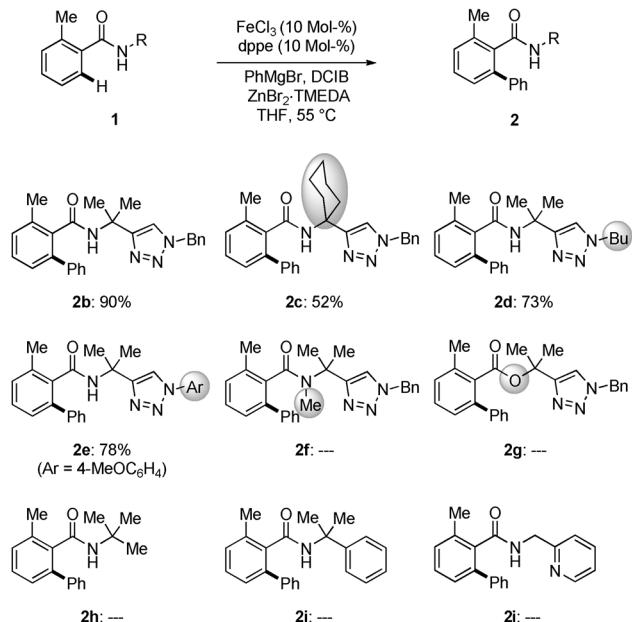
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201311024> zu finden.

grundinformation), untersuchten wir zunächst verschiedene Reaktionsbedingungen für die Eisen-katalysierte Arylierung von C-H-Bindungen^[13] mit dem Triazolylmethylmethyl-(TAM)-Amid **1a**. Detaillierte Optimierungsstudien der C-H-Funktionalisierung führten zu $\text{FeCl}_3/\text{dppe}$ als bestes Katalysatorsystem (Tabelle S1 und S2), sodass die direkte Arylierung des Benzamids **1a** unter sehr milden^[14] Bedingungen verlief (Schema 2). Das zuvor publizierte Katalysatorsystem mit dppe als Ligand lieferte unter Verwendung des 8-Aminochinolin-Auxiliars unter denselben Reaktionsbedingungen hingegen nur unbefriedigende Ausbeuten (9%).^[11]



Schema 2. Optimierte Reaktionsbedingungen für die Eisen-katalysierte C-H-Arylierung.

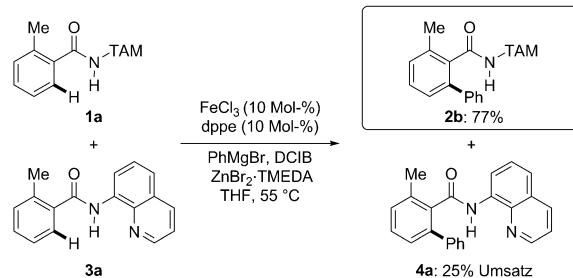
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen war es zudem möglich, spirocyclische Motive im Rückgrat des Auxiliars **1c** einzubringen (Schema 3). Ebenso war die Umsetzung der *N*-alkylierten und *N*-arylierten Triazole **1d,e** zu den gewünschten Produkten möglich. Dagegen reagierte das teriäre Amid **1f** nicht, was die Bedeutung einer aciden freien NH-Gruppe unterstreicht. Im Einklang mit dieser Hypothese war der entsprechende Ester **1g** nicht für die Eisen-katalysierte direkte Arylierung geeignet. Auch einfache sekundäre Amide wie Substrate **1h** und **1i**, die kein zweites Lewis-basisches Stickstoffatom enthielten, wurden nicht in der Eisen-



Schema 3. Einfluss des Substitutionsmusters auf die Reaktion

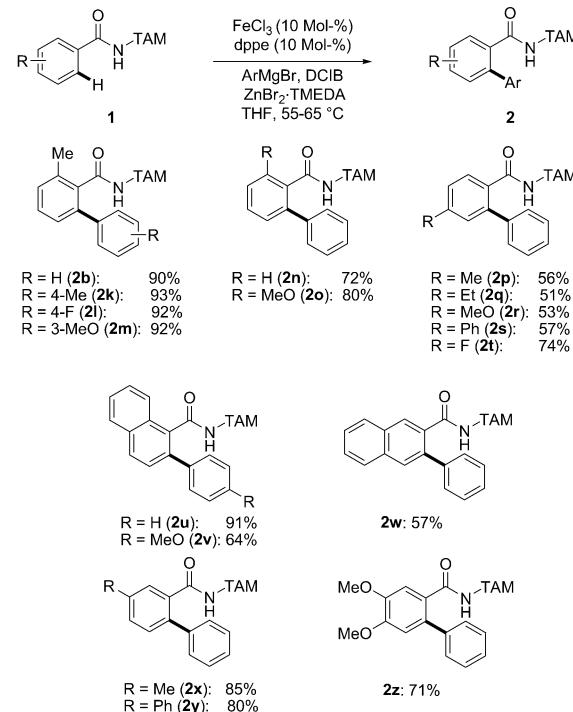
katalysierten Reaktion umgesetzt. Interessanterweise wurde eine ähnliche Beobachtung gemacht, wenn das Amid **1j** mit einer Pyridylgruppe substituiert war.

Intermolekulare Konkurrenzexperimente zwischen den Benzamiden **1a** und **3a** ergaben, dass die TAM-Gruppe einen signifikant stärker dirigierenden Effekt ausübt als das 8-Aminochinolin (Schema 4).



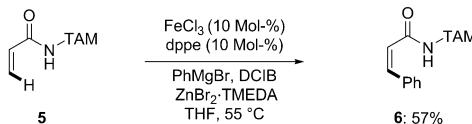
Schema 4. Intermolekulares Konkurrenzexperiment.

Unter Verwendung des TAM-Substituenten als dirigierende Gruppe untersuchten wir die Anwendungsbreite der C-H-Arylierung an verschiedenen substituierten Amiden **1** (Schema 5). Die Umsetzung der *ortho*- oder *para*-substituierten Benzamide **1** erfolgte in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den Produkten **2b–v**.^[15] Intramolekulare Konkurrenzexperimente mit den Substraten **1w–z**, die zwei chemisch nichtäquivalente *ortho*-C-H-Bindungen enthalten, zeigten, dass die Funktionalisierung regioselektiv an der sterisch weniger gehinderten C-H-Bindung erfolgte.



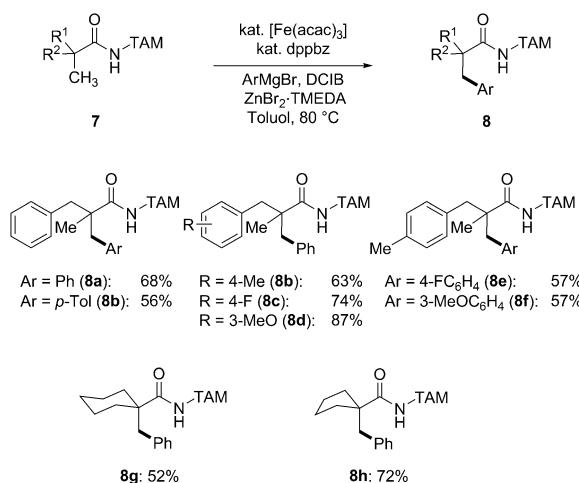
Schema 5. Anwendungsbreite der Eisen-katalysierten C-H-Arylierung.

Der anwenderfreundliche Eisen-Katalysator war nicht auf die Arylierung von C-H-Bindungen an Arenen beschränkt, sondern ermöglichte auch die Funktionalisierung von Alkenen (Schema 6). Die Umsetzung des Alkens **5** verlief hoch diastereoselektiv zu dem thermodynamisch weniger stabilen Z-Olefin.



Schema 6. Eisen-katalysierte C-H-Arylierung des Alkens 5.

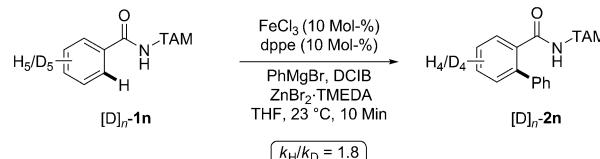
Die Umsetzung von $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -Bindungen wird durch eine bevorzugte Koordination am π -System von Arenen begünstigt. Die daraus resultierende Aryl-Metall-Bindung ist typischerweise stärker als die entsprechende Alkyl-Metall-Bindung. Folglich ist aus kinetischer und thermodynamischer Sicht die metallkatalysierte Funktionalisierung nicht-aktivierter $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen weiterhin eine Herausforderung.^[16] Erfreulicherweise wurden durch die Verwendung des Triazol-basierten TAM-Auxiliars die Voraussetzungen zur direkten Arylierung mittels Eisen-Katalyse von ansonsten inerten $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen geschaffen (Schema 7).



Schema 7. Eisen-katalysierte C(sp³)-H-Arylierung.

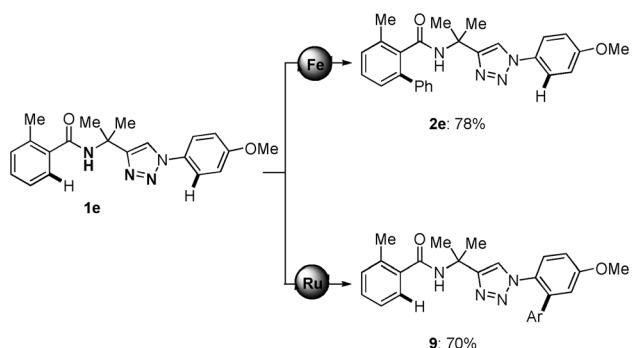
Die selektive Umsetzung von primären C-H-Bindungen gegenüber sekundären benzylischen C-H-Bindungen in Substraten **7a-f**, deutet auf einen metallorganischen C-H-Aktivierungsmechanismus hin. Diese Annahme wurde durch Experimente mit dem isotopenmarkierten Substrat **[D]₅-1n** gestützt, indem ein kinetischer Isotopeneffekt von $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \approx 1.8$ beobachtet wurde (Schema 8).

Die Kontrolle der Regioselektivität ist nicht nur entscheidend für die Entwicklung nützlicher C-H-Funktionalisierungen,^[4,5] sondern zwingend erforderlich bei der Modifizierung von Molekülen in der Medizinalchemie, der Wirk-



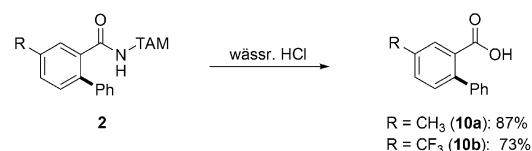
Schema 8. Untersuchungen zum kinetischen Isotopeneffekt.

stoffsynthese und den Materialwissenschaften.^[17] So beobachteten wir mit dem *N*-arylierten Substrat **1e** eine komplementäre Selektivität (Schema 9). Der gezielte Einsatz eines Ruthenium(II)-Biscarboxylat-Komplexes^[18] oder des optimierten Eisen-Katalysators ermöglichte die Arylierung an jeweils einem der beiden Arenringe.



Schema 9. Komplementäre Regioselektivität von Eisen- und Ruthenium(II)-katalysierter C-H-Aktivierung. Allgemeine Reaktionsbedingungen: [Fe]: FeCl_3 (10 Mol-%), dppe (10 Mol-%), PhMgBr, DCIB, $\text{ZnBr}_2\text{-TMEDA}$, THF, 55 °C, 36 h. [Ru]: $\{[\text{RuCl}_2(p\text{-Cumol})]\}_2$ (2.5 Mol-%), MesCO_2H (30 Mol-%) ArBr, K_2CO_3 , Toluol, 120 °C, 22 h; Ar = 4-MeC(O)C₆H₄

Schließlich konnte die dirigierende TAM-Gruppe rückstandslos entfernt werden, was in hohen Ausbeuten zu den gewünschten Produkten **10** führte (Schema 10).



Schema 10. Abspaltung der dirigierenden TAM-Gruppe.

Zusammenfassend berichten wir über eine neue Klasse hochwirksamer Auxiliare für die katalytische Aktivierung sonst wenig reaktiver $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ - und $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen. Die von Triazolen abgeleiteten Amide sind über Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen einfach zugänglich und strukturell leicht veränderbar. Das Triazol-basierte Auxiliar ist den bisher bekannten zweizähnigen dirigierenden Gruppen überlegen, und der günstige Eisen-Katalysator konnte bei der direkten Arylierung von Arenen und Alkenen mit hohen Chemo-, Regio- und Diastereoselektivitäten unter milden Reaktionsbedingungen eingesetzt werden. Interes-

santerweise weist der Eisen-Katalysator eine zum Ruthenium(II)-Biscarboxylat-Komplex komplementäre Regioselektivität auf. Der breit einsetzbare Eisen-Katalysator führt zu hohen Ausbeuten in der Arylierung von nichtaktivierten C-(sp³)-H-Bindungen. Mechanistische Studien stützen einen metallorganischen C-H-Aktivierungsschritt.

Eingegangen am 19. Dezember 2013
Online veröffentlicht am 5. März 2014

Stichwörter: C-H-Aktivierung · Chelate · Eisen · Ruthenium · Triazole

- [1] B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500–1511.
- [2] a) A. Correa, O. G. Mancheno, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108–1117; b) C. Bolm, J. Legros, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254.
- [3] a) S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3363–3367; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317–3321; b) R. V. Jagadeesh, A.-E. Surkus, H. Junge, M.-M. Pohl, J. Radnik, J. Rabieh, H. Huan, V. Schünemann, A. Brückner, M. Beller, *Science* **2013**, *342*, 1073–1076.
- [4] Aktuelle Übersichtsartikel zur C-H-Bindungsfunktionalisierung: a) S. A. Girard, T. Knauber, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 76–103; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 74–100; b) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, DOI: 10.1021/ar3002798; c) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382–10401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236–10254; d) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *788*–802; e) Z. Shi, C. Zhang, C. Tang, N. Jiao, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381–3430; f) O. Daugulis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 57–84; g) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222; h) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013–1025; i) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, *446*, 391–393, zit. Lit.
- [5] Aktuelle Übersichtsartikel über den Einsatz von kostengünstigen Übergangsmetallkatalysatoren für die C-H-Funktionalisierung: a) N. Yoshikai, *Synlett* **2011**, 1047–1051; b) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293–1314; c) E. Nakamura, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6061–6067; d) A. Kulkarni, O. Daugulis, *Synthesis* **2009**, 4087–4109.
- [6] Ausgewählte Beispiele für die Eisen-katalysierte C-H-Aktivierung: a) S. Asako, L. Ilies, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17755–17757; b) Z. Huang, L. Jin, Y. Feng, P. Peng, H. Yi, A. Lei, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7292–7296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7151–7155; c) L. Ilies, E. Konno, Q. Chen, E. Nakamura, *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 142–145; d) L. Ilies, S. Asako, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7672–7675; e) W. Liu, H. Cao, A. Lei, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2048–2052; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2004–2008; f) Y.-Z. Li, B.-J. Li, X.-Y. Lu, S. Lin, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3875–3878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3817–3820; g) N. Yoshikai, A. Matsumoto, J. Norinder, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2969–2972; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925–2928; h) J. Norinder, A. Matsumoto, N. Yoshikai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858–5859 und darin zitierte Literatur.
- [7] Ausgewählte Artikel: a) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; b) L. Ackermann, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 35–60; c) I. Omae, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 995–1023.
- [8] V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155.
- [9] Aktuelle Übersichtsartikel zur C-H-Aktivierung mit zweizähnigen dirigierenden Gruppen: a) M. Corbet, F. De Campo, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10080–10082; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9896–9898; b) G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11942–11959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726–11743.
- [10] Die hervorragenden Eigenschaften von zweizähnigen dirigierenden Gruppen werden mit folgenden Beispielen illustriert: a) L. D. Tran, J. Roane, O. Daugulis, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6159–6162; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6043–6046; b) X. Ye, Z. He, T. Ahmed, K. Weise, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, X. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3712–3716; c) T. Truong, K. Klimovica, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342–9345; d) S.-Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, Y. Zhao, Q. Li, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2124–2127; e) Y. Aihara, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5308–5311; f) G. Rouquet, N. Chatani, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2201–2208; g) N. Rodríguez, J. A. Romero-Revilla, M. Á. Fernández-Ibáñez, J. C. Carretero, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 175–179; h) M. Nishino, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4553–4557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4457–4461; i) L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237–18240; j) S.-Y. Zhang, G. He, Y. Zhao, K. Wright, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7313–7316; k) E. T. Nadres, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7–10; l) L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5278–5281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5188–5191; m) G. He, Y. Zhao, S. Zhang, C. Lu, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3–6; n) D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965–3972 zit. Lit.
- [11] R. Shang, L. Ilies, A. Matsumoto, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6030–6032.
- [12] Anschauliche Übersichtsartikel: a) K. D. Hänni, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1240–1251; b) L. Ackermann, H. K. Potukuchi, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4503–4513; c) M. Meldal, C. W. Tornoe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015; d) Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674–1689; e) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128–1137; f) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637 zit. Lit. Für Eisen-katalysierte Dehydratisierung, siehe: g) W. Yan, X. Ye, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, X. Shi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2358–2361.
- [13] Ruthenium(II)-katalysierte direkte Arylierungen von einzähnigen N-Aryl-1,2,3-Triazolen: a) L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2299–2302; b) L. Ackermann, R. Born, R. Vicente, *ChemSusChem* **2009**, 546–549, siehe auch Lit. [10b].
- [14] J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761.
- [15] Die di-ortho-arylierten Produkte **2'** konnten ebenfalls isoliert werden: **2'n**: 10 %, **2q**: 16 %; **2r**: 5 %; **2s**: 5 %.
- [16] Übersichtsartikel zu C(sp³)-H-Bindungstransformationen: a) M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 605–616; b) O. Baudoin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902–4911; c) M. Tobisu, N. Chatani, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1713–1715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1683–1684, zit. Lit.
- [17] J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375.
- [18] L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.