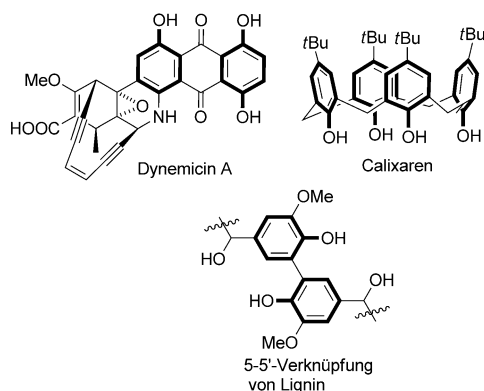


Direkte Funktionalisierung mit vollständiger und schaltbarer Positionskontrolle: freies Phenol als Vorbild**

Da-Gang Yu, Francisco de Azambuja und Frank Glorius*

C-H-Aktivierung · C-O-Aktivierung · Freies Phenol · Katalyse · Selektivität

Die direkte und vielfältige Funktionalisierung wichtiger molekularer Strukturmodule, vor allem mit guter Vorhersagbarkeit in komplexen Molekülen, ist eine große Herausforderung. In vielen Bereichen, insbesondere der pharmazeutischen Industrie, wäre ein schnellerer Zugang zu vielfältig funktionalisierten Derivaten wünschenswert, was direkte Kupplungen mit vollständiger und schaltbarer Selektivität höchst erstrebenswert macht. Eine der prominentesten Methoden für die Verwirklichung eines solchen Ziels ist die Übergangsmetallkatalyse, die die retrosynthetischen Schnittstellen um inerte C-H- und C-O-Bindungen erweitert.^[1] Phenol ist nicht nur ein günstiger chemischer Rohstoff, sondern auch ein allgegenwärtiges Strukturmotiv in Naturstoffen, Medikamenten und Werkstoffen (Schema 1). Folglich sind Übergangsmetall-katalysierte direkte Reaktionen von freien Phenolen an jeglicher Position von großem Interesse.



Schema 1. Freie Phenol-Motive in wichtigen Strukturen.

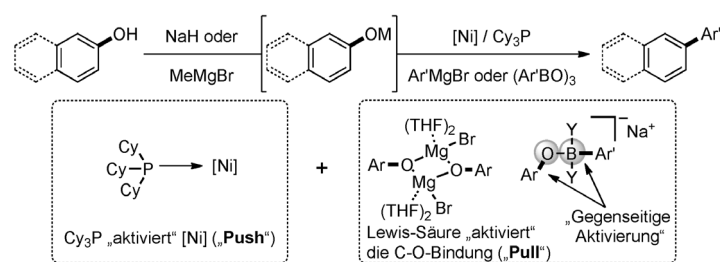
In diesem Highlight beleuchten wir die jüngsten Errungenschaften, die nun eine vorhersagbare Regioselektivität und direkte Funktionalisierung von freien Phenolen durch Spaltung der C-O-Bindung (*ipso*-Position) oder einer der C-H-Bindungen (*ortho*-, *para*- und neuerdings auch *meta*-Position) ermöglichen.

Basierend auf dem rationalen Design der C-O-Bindungsaktivierung mithilfe des Push-Pull-Konzepts^[2a] realisierten Shi und Mitarbeiter die erste Kreuzkupplung von freien Naphtholen mit aromatischen Grignard-Reagentien^[2b] und Boroxinen^[2c] (Schema 2). Im ersten Fall wurde die starke C-O-Bindung durch die Koordination des Sauerstoffatoms an zwei Lewis-saure Mg^{2+} -Ionen geschwächt („Pull“). Interessanterweise aktivierte im zweiten Fall die Boratbildung nicht nur die C-O-, sondern auch die C-B-Bindung („gegenseitige Aktivierung“). In beiden Fällen wurde die C-O-Bindungsaktivierung durch die vergrößerte Bindungslänge in den Kristallstrukturen der Intermediate ersichtlich. Zusätzlich ist die Verwendung von PCy_3 (Cy = Cyclohexyl) als Ligand essenziell, da PCy_3 den Nickelkatalysator durch eine geeignete Umgebung und hohe Elektronendichte für die oxidative Addition aktiviert („Push“). Auch wenn nur ein nicht aneliertes Phenol eingesetzt wurde, untersuchte diese Studien doch die intrinsische Reaktivität von C-O-Bindungen und zeigte einen neuen Ansatz für die direkte Funktionalisierung von Phenolen auf. Darüber hinaus verdient der wegweisende Bericht von Ritter et al. über übergangsmetallfreie Fluorierung Aufmerksamkeit.^[2d]

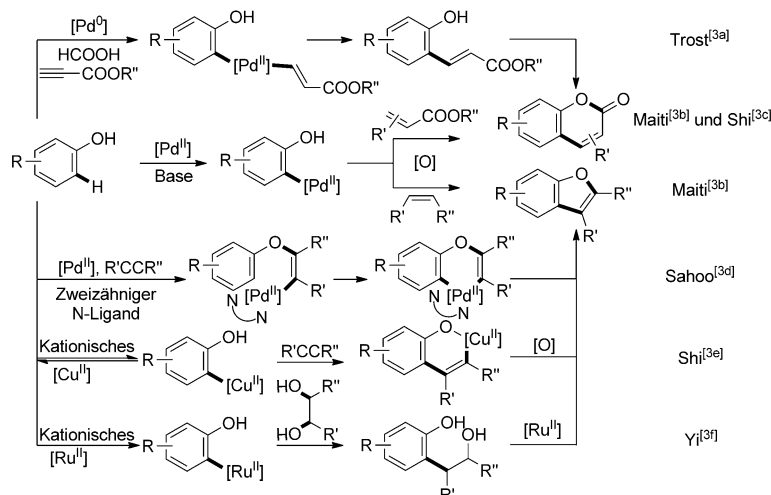
Für eine lange Zeit sind übergangsmetallfreie elektrophile Substitutionen und dirigierte *ortho*-Metallierungen (DoM) von freien Phenolen in der organischen Synthese in vielfältiger Weise angewendet worden. Dagegen ist die Anwendung von Übergangsmetallkatalyse für die selektive und vielfältige *ortho*-C-H-Aktivierung wegen der Instabilität der viergliedrigen Metallacyklen und wegen der konkurrierenden oxidativen Nebenreaktionen limitiert gewesen. Inspiriert von der wegweisenden Arbeit von Trost und Toste,^[3a] in der die Pd^0 -katalysierte direkte Synthese von Cumarinen aus elektronenreichen Phenolen und Alkinen in Ameisensäure realisiert wurde, gibt es einige wenige Berichte über die Anwendung anderer Aktivierungsstrategien und unterschiedlicher Typen von Übergangsmetallkatalysatoren (Schema 3). Zum Beispiel entwickelten Maiti et al.^[3b] und Shi et al.^[3c]

[*] Dr. D.-G. Yu, F. de Azambuja, Prof. Dr. F. Glorius
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/

[**] Wir danken Dr. Matthew Hopkinson für freundliche Unterstützung sowie der Alexander von Humboldt-Stiftung (D.-G.Y.), der São Paulo Research Foundation (grant 2013/14209-9, F. de A.) und der DFG (Leibniz-Preis) für großzügige finanzielle Unterstützung.



Schema 2. Direkte *ipso*-Kreuzkupplung freier Phenole nach Shi et al.

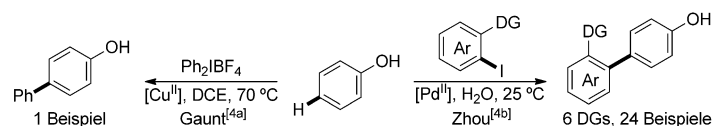


Schema 3. Selektive *ortho*-C-H-Aktivierung freier Phenole.

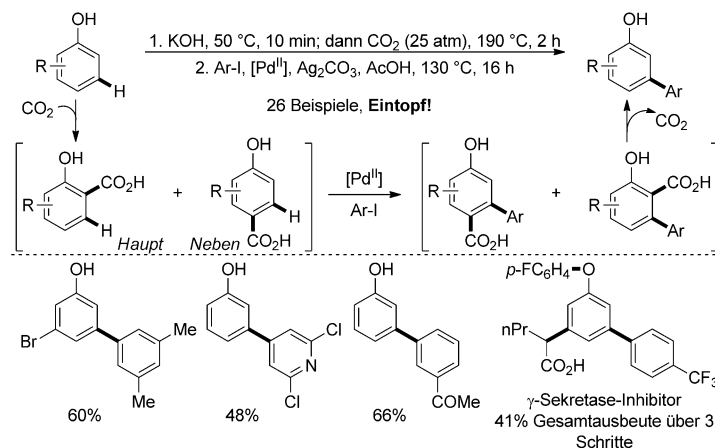
unabhängig voneinander die Pd^{II}-katalysierte Anellierung zur Herstellung von Cumarin in Gegenwart von Base und Oxidationsmittel. Unter diesen beiden Sets von Bedingungen könnte die C-H-Aktivierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein, und alle Arten von Phenolen, egal ob elektronenreich, -neutral oder -arm, funktionierten in den Reaktionen problemlos.^[3d] In Maitis System wurden Benzofurane ebenfalls effizient generiert, wenn Styrole und nicht aktivierte Alkene eingesetzt wurden. Eine andere originelle Strategie zur Herstellung von Benzofuranen aus freien Phenolen mit internen Alkinen wurde 2013 von Sahoo et al.^[3d] und Shi et al.^[3e] unabhängig voneinander entdeckt (Schema 3). In Sahoos Arbeit spielten zweizählige N-Liganden eine zentrale Rolle in der Feinjustierung der Pd^{II}-Katalyse. Die Mechanismusstudien lassen auf eine Sequenz von Alkininsertion in den Bis(aryloxo)-Pd^{II}-Komplex, intramolekulare C-H-Aktivierung und abschließender reduktiver Eliminierung schließen, die das Benzofuranprodukt generiert. Shi et al. berichteten, dass kationisches Cu(OTf)₂ eine reversible elektrophile Cuprierung durchläuft, um das Intermediat zu bilden, das ferner Insertion und reduktive Eliminierung durchläuft, um die C-O-Bindung zu knüpfen. Bemerkenswert ist die Entwicklung von Yi et al. einer robusten Ru^{II}-katalysierten selektiven *ortho*-C-H-Alkylierung und Alkinylierung von freien Phenolen mit Alkoholen und H₂O als Nebenprodukt (Schema 3).^[3f] Der kinetische Isotopeneffekt legt nahe, dass die C-H-Aktivierung ein schneller und reversibler Schritt

ist. In den Berichten der Gruppen von Maiti, Shi und Yi könnte die exzellente *ortho*-Selektivität von der Wechselwirkung des kationischen Katalysators mit der elektronenreichen C2-Position und dem Sauerstoffatom im Phenol herühren, mit der Möglichkeit, Aryloxo-Metall-Komplexe zu bilden. Zudem wurden diese Methoden angewendet, um selektiv viele komplexe Phenole zu funktionalisieren, die sehr nützlich für Derivatisierungen im späteren Stadium sind (Schema 1). Zusätzlich zu diesen Studien sind die beiden eleganten Strategien der Gruppen von Bedford^[3g] und Lei^[3h] ebenfalls höchst wünschenswert für die *ortho*-Funktionalisierung von freien Phenolen.

Im Unterschied zur *ortho*-Selektivität, für die viele Beispiele bekannt sind, ist die Übergangsmetall-katalysierte *para*- (Schema 4) oder *meta*-C-H-Aktivierung von freien Phenolen sehr unüblich. Während die etablierten Friedel-Crafts-Reaktionen wegen der kleinen Unterschiede in der Elektronendichte zwischen den *ortho*- und *para*-Positionen Mischungen geben, spielten Übergangsmetalle eine Schlüsselrolle bei der Erkennung der geringfügig höheren Reaktivität der *para*-Position für das Erzielen einer hohen *para*-Selektivität. Gaunt et al. berichteten über ein beeindruckendes Beispiel einer Cu^{II}-katalysierten *para*-selektiven Phenylierung von freiem Phenol und Anisolen.^[4a] Ein anderes interessantes Beispiel stammt von Zhou et al.; hier wurde die *para*-selektive Arylierung von Phenolen mit Iodarenen, die verschiedene dirigierende Gruppen (DGs) trugen, verwirk-



Scheme 4. Selektive *para*-Arylierung freier Phenole nach Gaunt et al. und Zhou et al. DCE = 1,2-Dichlorethan.



Scheme 5. Eintopf-*meta*-Arylierung freier Phenole nach Larrosa et al.

licht.^[4b] In beiden Reaktionen könnten hochreaktive und sterisch anspruchsvolle Übergangsmetallkomplexe mit hoher Valenz generiert werden, welche die *ortho*-Reaktivität erschweren und somit für die hohe *para*-Selektivität von zentraler Bedeutung sein könnten.

Ein bemerkenswerter und neuartiger Ansatz für die *meta*-Funktionalisierung freier Phenole wurde jüngst von Larrosa et al. beschrieben, bei dem eine innovative „Übertragungsstrategie einer spurlosen dirigierenden Gruppe“ zur Anwendung kam (Schema 5).^[5a,b] Der Einsatz der Kolbe-Schmidt-Reaktion zur Einführung einer Carbonsäurefunktion in der *ortho*- oder *para*-Position, gefolgt von einer konvergenten dirigierten C-H-Arylierung und anschließender Decarboxylierung, resultierte in einer insgesamt sauberen Eintopf-*meta*-Arylierung von freien Phenolen. Dieses originelle Verfahren könnte effizient um eine Vielzahl von Iodarenen und substituierten Phenolen erweitert werden. Eingeschränkte Effizienz oder keine Reaktion wurden beobachtet, wenn *ortho*-substituierte Aryliodide oder Phenole mit *para*-Substituenten eingesetzt wurden, da beide die C-H-Aktivierung erschwerten. Trotz der harschen Reaktionsbedingungen erwies sich die gegenwärtige Methode als geeignet, *meta*-arylierte freie Phenole zu generieren, was anhand der kurzen Synthese eines γ -Sekretase-Inhibitors demonstriert wurde. Dies bietet eine Alternative zu den jüngsten großen Erfolgen von Yu et al. in der direkten *meta*-selektiven Funktionalisierung von Phenolderivaten.^[5c]

Mit Larrosas Bericht der temporären Einführung einer spurlosen dirigierenden Gruppe wurde nun auch die letzte der Positionen am freien Phenol via Übergangsmetallkatalyse adressiert. Viele Typen von katalytischen Systemen können gewählt werden, um direkt und selektiv freies Phenol an der gewünschten Position zu funktionalisieren. Während zwar

manche spezifische Transformationen realisiert wurden, gibt es aber noch immer viele Limitierungen, etwa das eingeschränkte Substratspektrum, hohe Katalysatorladungen und die harschen Reaktionsbedingungen. Noch viel mehr Forschung wird nötig sein, um diese Transformationen zu breit einsetzbaren Routineoperationen der organischen Synthese zu machen. Zweifelsohne wird dann die programmierbare und diversitätsorientierte Einführung^[1] von verschiedenen (funktionellen) Gruppen an freien Phenolen, besonders im späten Stadium von Wirkstoffsynthesen, vielfache Anwendung finden. Die hier vorgestellten Reaktionen von Phenolen werden als Vorbild für die Entwicklung direkter und positionselektiver Umwandlungen vieler anderer wichtiger Strukturmodule dienen.

Eingegangen am 1. April 2014

Online veröffentlicht am 24. Juni 2014

- [1] a) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 864; b) J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19; c) M. Tobisu, N. Chatani, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, 44, 35; d) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 369.
- [2] a) N. Yoshikai, H. Matsuda, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9590; b) D.-G. Yu, B.-J. Li, S. F. Zheng, B.-T. Guan, B.-Q. Wang, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 4670; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4566; c) D.-G. Yu, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 7235; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7097; d) P. Tang, W. Wang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11482.
- [3] a) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6305; b) U. Sharma, T. Naveen, A. Maji, S. Manna, D. Maiti, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 12901; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12669; c) X.-S. Zhang, Z.-W. Li, Z.-J. Shi, *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 44; d) M. R. Kuram, M. Bhanuchandra, A. K. Sahoo, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4705; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4607; e) R. Zhu,

- J. Wei, Z.-J. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3706; f) D.-H. Lee, K.-H. Kwon, C. S. Yi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7325; g) R. B. Bedford, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. E. Limmert, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 112; h) Z. Huang, L. Jin, Y. Feng, P. Peng, H. Yi, A. Lei, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 7292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7151.
- [4] a) C.-L. Ciana, R. J. Phipps, J. R. Brandt, F.-M. Meyer, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 458; b) Z. Wu, F. Luo, S. Chen, Z. Li, H. Xiang, X. Zhou, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7653; c) Z. Yu, B. Ma, M. Chen, H.-H. Wu, L. Liu, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6904.
- [5] a) J. Luo, S. Preciado, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4109; b) P. MacLellan, *Nat. Chem.* **2014**, 6, 375; c) H.-X. Dai, G. Li, X.-G. Zhang, A. F. Stepan, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7567.



Neugierig?

Sachbücher von WILEY-VCH

 Jetzt auch als E-Books unter:
www.wiley-vch.de/ebooks



KARL WILHELM BÖLDEKER
Denkbar, machbar, wünschenswert?
 Wie Technik und Kultur die Welt verändern

ISBN: 978-3-527-33471-1
 September 2013 242 S.
 Gebunden € 24,90

Wer beeinflusst wen, wie und warum? Warum waren in der Steinzeit die Küsten nicht besiedelt? Welche Erfindungen machten die Seefahrt und den Handel auf den Meeren erst möglich? Und ist der Mensch überhaupt fähig, sich zu beschränken und das Sinnvolle, nicht nur das maximal Machbare anzustreben?

Wie eng Geistes- und Naturwissenschaften zusammenhängen, zeigt dieses Buch. In seiner geschichtlichen Betrachtung widmet sich Böldeker vor allem brennenden und ungelösten Fragen der Gegenwart am Beispiel der existenziellen Themen Wasser und Energie. Dieses Sachbuch ist nicht nur informativ, sondern auch aktuell und politisch – eine zum Nach- und Umdenken anregende Lektüre.

Irrtum und Preisänderungen vorbehalten.
Stand der Daten: August 2013

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

www.wiley-vch.de/sachbuch

WILEY-VCH