

Regioselektive katalytische Funktionalisierung von entfernten C-H-Bindungen**

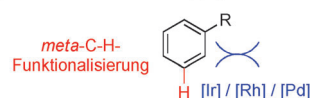
Johannes Schranck, Anis Tlili und Matthias Beller*

Arylierungen · C-H-Aktivierung · Dirigierende Gruppen · Regioselektivität

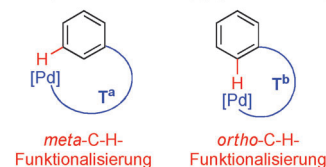
Die selektive Funktionalisierung von C-H-Bindungen ist ein wichtiges Ziel der modernen Synthesechemie. Im Allgemeinen bieten derartige Umwandlungen Vorteile durch verminderte Abfallerzeugung und die Einsparung von Reaktionsschritten. Neue Entwicklungen auf diesem Gebiet haben zu einer Zunahme selektiver katalytischer Funktionalisierungen von weniger reaktiven (hetero)aromatischen C-H-Bindungen geführt.^[1] Dabei ist die Ortsselektivität eine besonders anspruchsvolle Aufgabe. In der Vergangenheit dirigierten entweder sterische Effekte von Substituenten in *ortho*-Position zum reagierenden Kohlenstoffzentrum die C-H-Aktivierung,^[1a] oder Substituenten am Aren, die an den Katalysator binden, ermöglichten die regioselektive Aktivierung der C-H-Bindung.^[1c-e] Allerdings war die selektive Funktionalisierung von C-H-Bindungen in größerem Abstand zu jeglichen dirigierenden Gruppen bislang schwierig. Erste Berichte über derartige *meta*-C-H-Funktionalisierungen wurden von den Gruppen um Hartwig und Smith veröffentlicht.^[2] In diesen Fällen wird die Selektivität durch sterische und elektronische Wirkungen des substituierten Arens auf den jeweiligen Katalysator gesteuert (Abbildung 1 a). Damit ist die regioselektive Borylierung, seit kurzem auch Silylierung, von substituierten Arenen in *meta*-Position möglich und bietet Zugang zu interessanten Synthesebausteinen, die in weiteren gut etablierten Prozessen wie der Knüpfung von C-C- oder C-Heteroatom-Bindungen eingesetzt werden können (Abbildung 1 a).

Ein zweiter Ansatz nutzt den Mechanismus der konzentrierten Metallierung und Deprotonierung (CMD), der für eine Vielzahl von selektiven *ortho*-C-H-Funktionalisierungen beschrieben wurde.^[1c-e] In einigen Beispielen wurde gezeigt, dass die Spaltung der C-H-Bindung und die anschließende Bildung des gewünschten Produktes in *meta*-Position zur dirigierenden Gruppe erfolgen.^[3] Es wurde vorgeschlagen, dass eine sterisch nicht bevorzugte *para*-Aktivierung des intermediären Metallacyclus für die beobachtete Regioselektivität

Ⓐ Sterisch kontrollierte C(sp²)-H-Aktivierung



Ⓑ Templat-kontrollierte C(sp²)-H-Aktivierung



Ⓒ Ligand-kontrollierte C(sp³)-H-Aktivierung

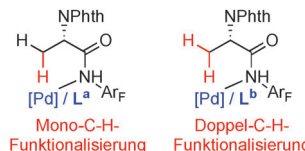


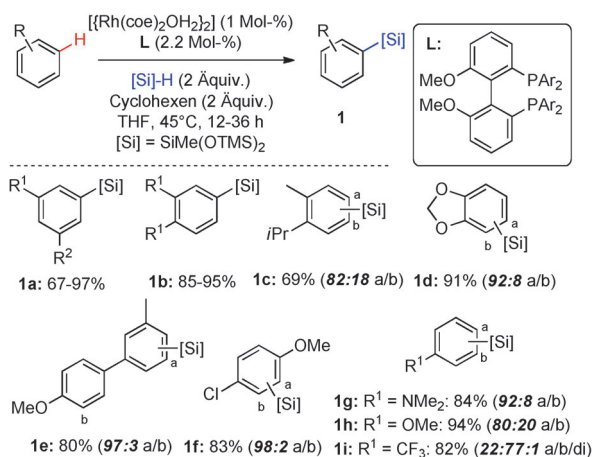
Abbildung 1. Regioselektive Funktionalisierung entfernter C-H-Bindungen. PG = Schutzgruppe, Phth = Phthalimido.

verantwortlich ist. Allerdings zeigte sich, dass derartige Reaktionen sehr abhängig vom eingesetzten nukleophilen Kupplungspartner sind. Um die Limitierungen bisheriger C-H-Funktionalisierungen zu überwinden, entwickelte die Gruppe von Yu neue Template, die eine selektive nicht sterisch bevorzugte Aktivierung von C-H-Bindungen an Arenen ermöglichen (Abbildung 1 b).^[4,5] In ähnlicher Weise können mithilfe einfacher Amidauxiliare selektiv sowohl die Mono- als auch die Diarylierung von sp³-Kohlenstoffzentren durchgeführt werden (Abbildung 1 c).^[6]

Hartwig und Mitarbeiter entwickelten eine Rhodium-katalysierte intermolekulare C-H-Silylierung von nicht aktivierten Arenen mit hervorragender Steuerbarkeit der Regioselektivität.^[7] Ihr Protokoll beschreibt die Bildung von Arylsilanen, die von Interesse für Siliconpolymere wie auch als Intermediate für die Bildung komplexerer Moleküle sind (Schema 1). Die so erhaltenen Arylsilane sind stabiler als die Produkte vergleichbarer Borylierungen und können mit deutlich höherer Regioselektivität gebildet werden. Der Schlüssel zum Erfolg war die Anwendung eines [(Rh-(coe)₂OH)₂]/2,2'-Biphenylphosphin-Katalysators (coe = Cycloocten) in Verbindung mit HSiMe(OTMS)₂ (TMS = Trimethylsilyl) als kommerziell erhältlichem Silan. Es zeigte sich,

[*] J. Schranck, Dr. A. Tlili, Prof. Dr. M. Beller
Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)
E-Mail: Matthias.Beller@catalysis.de
Homepage: <http://www.catalysis.de>

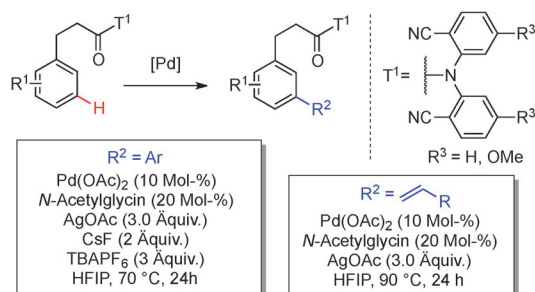
[**] Wir danken dem Bundesland Mecklenburg-Vorpommern und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für finanzielle Unterstützung.



Schema 1. Rh-katalysierte regioselektive C-H-Silylierung. di = a und b.

dass sowohl der sterische Effekt des Liganden als auch das voluminöse Silan für eine hohe Regioselektivität verantwortlich sind. Dementsprechend erfolgte die Silylierung von 1,3-difunktionalisierten Arenen in der 5-Position mit Selektivitäten von >89:11 (**1a**; Schema 1). Analog reagierten symmetrisch 1,2-disubstituierte Arene mit Selektivitäten von >99:1 an einer der freien *meta*-Positionen (**1b**). Im Fall von *o*-Cymol erwies sich die Silylierung der C-H-Bindung als sehr empfindlich gegenüber den sterischen Effekten der Substituenten in *meta*-Position zum Reaktionszentrum, sodass eine Selektivität von 82:18 zugunsten der Silylierung in *para*-Position zur sperrigeren Gruppe beobachtet wurde (**1c**). In einigen Beispielen überwiegen sterische Effekte sogar *ortho*-Präferenzen, wie sie für analoge Borylierungen bekannt sind (**1d**). Bemerkenswerterweise ist das Katalysatorsystem auch für die selektive Silylierung der weniger gehinderten Position von Biarylen geeignet (**1e**). Beim Einsatz von 4-Chloranisol bewirkten sekundäre elektronische Effekte eine hochselektive Funktionalisierung in *ortho*-Position zur Methoxygruppe. Eine Monosubstitution des Arens erwies sich dagegen als nachteilig für die Selektivität des Silylierungsprozesses wegen eines stärkeren Einflusses elektronischer Effekte (**1g-i**).

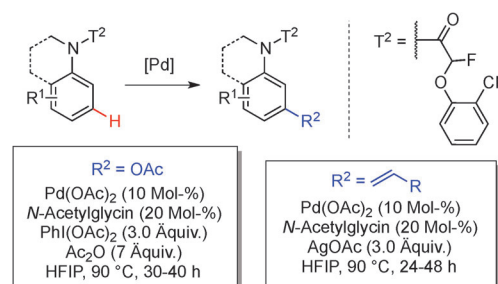
Ergänzend zu Hartwigs Arbeiten wurde eine selektive Funktionalisierung von *meta*-C-H-Bindungen von Yu und Mitarbeitern beschrieben (Schema 2).^[4,5] Der Entwurf eines neuen, endständig koordinierenden Templates ermöglichte



Schema 2. Pd-katalysierte regioselektive nicht sterisch bevorzugte C-H-Funktionalisierung. HFIP = Hexafluorpropan-2-ol, TBA = Tetrabutylammonium.

die selektive nicht sterisch bevorzugte C-H-Funktionalisierung. Das Konzept fußt auf einer induzierten Regioselektivität, hervorgerufen durch eine schwache Koordination einer Nitrilgruppe an den Katalysator, die durch die Anwendung eines entsprechenden entfernbaren Templates (z. B. T¹) realisiert wird. Dies ermöglicht die selektive Alkenylierung^[4] und Arylierung^[5] von Arenen in *meta*-Position mit sehr guten Selektivitäten und in hohen Ausbeuten. Die entsprechenden Olefine und Arylboronsäuren reagieren mit den Templat-substituierten Arenen über einen Pd^{II}/Pd⁰-Redoxzyklus.

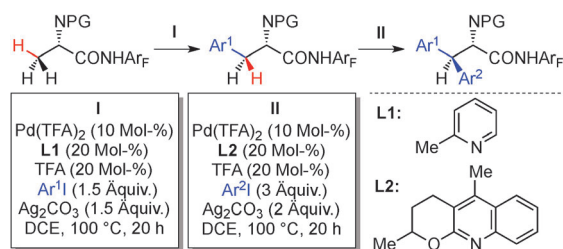
Für eine Ausdehnung des Konzeptes auf weitere Arene und Nukleophile führten Yu und Mitarbeiter vor kurzem ein weiteres entfernbare Templat (T²) ein. Damit sind die Alkenylierung und Acetoxylierung von distalen *meta*-C-H-Bindungen in Anilinen und Benzylaminen möglich (Schema 3).^[8] Der Austausch eines Dimethyl- durch einen Fluor-



Schema 3. Pd-katalysierte C-H-Aktivierung zur regioselektiven Alkenylierung und Acetoxylierung von *N*-Methylanilinen.

substituenten im Templat hat sich als entscheidend für einen Wechsel von einer *ortho*- zu einer *meta*-selektiven Funktionalisierung der C-H-Bindung herausgestellt, hervorgerufen durch eine signifikante Änderung der Konformation des intermediären Metallacyclus. Die Alkenylierung der C-H-Bindung von *N*-Methylanilinen über einen Pd^{II}/Pd⁰-Zyklus läuft in moderaten bis sehr guten Ausbeuten ab, unabhängig davon, ob der Ausgangsstoff elektronenziehende oder -schiebende Gruppen trägt. Des Weiteren verläuft die selektive *meta*-C-H-Acetylierung von *N*-Methylanilinen sowie Benzylaminen, die dasselbe Templat tragen, mit sehr guten Selektivitäten und Ausbeuten, wenngleich für diesen Fall ein Pd^{IV}/Pd^{II}-Zyklus vermutet wird.

Selektive Funktionalisierungen von C(sp³)-H-Bindungen sind noch anspruchsvoller als C(sp²)-H-Funktionalisierungen, da C(sp³)-H-Bindungen weniger azide sind und keine geeigneten leeren Orbitale niedriger Energie oder besetzten Orbitale höherer Energie aufweisen, die ohne weiteres mit Metallorbitalen wechselwirken.^[9] Daher ist es beachtenswert, dass die Gruppe von Yu eine Liganden-kontrollierte Methode entwickelt hat, die durch die Anwendung einfacher Amidauxiliare die selektive β-C(sp³)-H-Mono- und -Diarylierung von Aminosäurederivaten mit exzellenten Diastereoselektivitäten erlaubt (Schema 4).^[6] Die Einführung von perfluorierten Arylamiden in das Substrat ermöglicht eine schwache Koordination an den Palladiumkatalysator. Je nach eingesetztem Liganden erfolgt entweder eine Monoarylierung (im Fall von Pyridinliganden) oder eine Diarylierung (im



Schema 4. Ligand-kontrollierte C(sp³)-H- Mono- und -Diarylierung von Aminosäurederivaten. Ar_F = 2,3,5,6-Tetrafluor-4-(trifluormethyl)phenyl, DCE = 1,2-Dichlorethan, TFA = Trifluoressigsäure.

Fall von Chinolinliganden). Eine sequenzielle Anwendung beider Systeme macht den Einbau zweier verschiedener Arylreste in das β-Ar-β-Ar'-α-Aminosäureprodukt möglich. Das Entfernen des Auxiliars kann in 95% Ausbeute unter milden Bedingungen durchgeführt werden, ohne den Verlust der Enantiomerenreinheit. Folglich ermöglicht dieses Verfahren die direkte und selektive Synthese einer großen Auswahl an Aminosäurederivaten in hohen Ausbeuten.

Es zeigt sich, dass eine Selektivität für distale Positionen – als eine der schwierigsten Aufgaben bei der C-H-Funktionalisierung – durch verschiedene Ansätze erreicht werden kann, von denen jeder seine Besonderheiten in Bezug auf Selektivität und Substratbreite aufweist, sodass insgesamt ein sich ergänzendes Methodenrepertoire resultiert.

Eingegangen am 28. Mai 2014

Online veröffentlicht am 25. Juli 2014

- [1] a) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236; b) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740; c) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624; d) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; e) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792; f) X. Bugaut, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7618; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7479; g) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960; h) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885.
- [2] a) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864; b) D. W. Robbins, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 933; c) J. Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *Science* **2002**, *295*, 305.
- [3] M. Gagliardo, D. J. Snelders, P. A. Chase, R. J. Klein Gebbink, G. P. van Klink, G. van Koten, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8710; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8558.
- [4] D. Leow, G. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Nature* **2012**, *486*, 518.
- [5] L. Wan, N. Dastbaravardeh, G. Li, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18056.
- [6] J. He, S. Li, Y. Deng, H. Fu, B. N. Laforteza, J. E. Spangler, A. Homs, J.-Q. Yu, *Science* **2014**, *343*, 1216.
- [7] C. Cheng, J. F. Hartwig, *Science* **2014**, *343*, 853.
- [8] R.-Y. Tang, G. Li, J.-Q. Yu, *Nature* **2014**, *507*, 215.
- [9] a) O. Baudoin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902; b) S.-Y. Zhang, F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1937; c) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.