

Katalytische elektrophile C-H-Silylierung von Pyridinen ermöglicht durch vorübergehende Aufhebung der Aromatizität

Simon Wübbolt und Martin Oestreich*

Abstract: Eine C-H-Silylierung von Pyridinen wurde entwickelt, die scheinbar dem Mechanismus einer elektrophilen aromatischen Substitution ($S_{E}Ar$) folgt. Reaktionen von 2- und 3-substituierten Pyridinen mit Hydrosilanen in Gegenwart eines Katalysators, welcher die Si-H-Bindung in ein Hydrid und ein Siliciumelektrophil spaltet, ergeben die entsprechenden 5-silylierten Pyridine. Diese formale Silylierung einer aromatischen C-H-Bindung ist das Ergebnis einer dreistufigen Reaktionssequenz bestehend aus einer Pyridinhydrosilylierung, einer dehydrierenden C-H-Silylierung der Enaminzwischenstufe und einer Retro-Hydrosilylierung des 1,4-Dihydropyridins. Die Schlüsselzwischenstufen wurden 1H -NMR-spektroskopisch nachgewiesen und schrittweise einzeln hergestellt. Dieses komplexe Wechselspiel elektrophiler Silylierungen, Hydridübertragungen und Protonenabstraktionen wird durch einen einzigen Katalysator vermittelt.

Katalytische Prozesse, welche Hydrosilane zur Umwandlung einer nichtaktivierten C-H- in eine synthetisch wertvolle C-Si-Bindung nutzen, ziehen derzeit enorme Aufmerksamkeit auf sich.^[1] Der gegenwärtige Stand der Wissenschaft umfasst breit anwendbare Übergangsmetallkatalysierte C-H-Silylierungen^[2] und eine eher ungewöhnliche C-Si-Bindungsknüpfung vermittelt durch KOtBu^[3] sowie Friedel-Crafts-artige Ansätze.^[4] Diesen und anderen Methoden ist mit Ausnahme einiger jüngerer Beispiele^[5] gemein, dass Pyridine nicht ohne weiteres abreagieren. Stattdessen wirkt der Pyridin-2-yl-Donor in **1** für gewöhnlich als robuste dirigierende Gruppe in Übergangsmetallkatalysierten C-H-Silylierungen (Abbildung 1, links).^[6] Wir stellen hier eine kontraintuitive Lösung des Problems der C-H-Silylierung von Pyridinen vor, welche

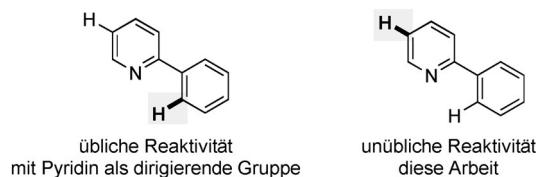
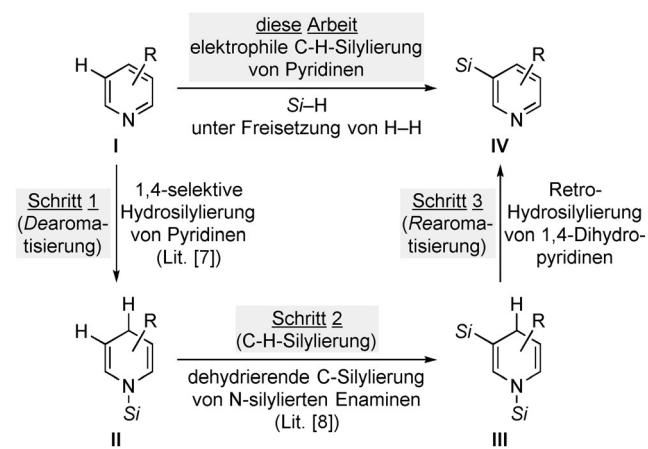


Abbildung 1. C-H-Bindungen in 2-Phenylpyridin (**1**) in der üblichen (links) und unüblichen (rechts) C-H-Silylierung.

sogar die Phenylgruppe in **1** unberührt lässt (Abbildung 1, rechts).

Unsere Strategie vereint eine 1,4-Hydrosilylierung von Pyridinen^[7] (**I**→**II**) mit einer dehydrierenden C-Silylierung von N-silylierten Enaminen^[8,9] (**II**→**III**) gefolgt von der Retro-Hydrosilylierung von 1,4-Dihydropyridinen^[10] (**III**→**IV**) zu einem Eintopfverfahren (Schema 1). Eine verein-



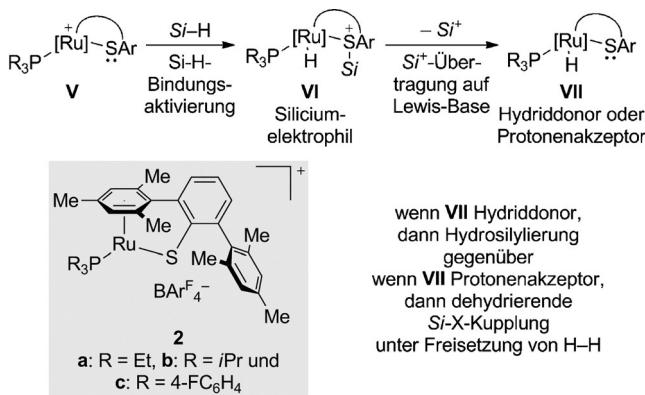
Schema 1. Strategie zur elektrophilen C-H-Silylierung von Pyridinen, die nicht einer $S_{E}Ar$ am Pyridinkern folgt. Si=Triorganosilyl.

fachte Beschreibung dieser dreistufigen Reaktionssequenz ist, die reversible 1,4-Hydrosilylierung^[10] als Werkzeug zur Aufhebung (Schritt 1) und Wiederherstellung (Schritt 3) der Aromatizität von Pyridin **I** zu betrachten.^[11,14,15] Der tatsächliche C-H-Silylierungsvorgang (Schritt 2) findet auf der Stufe des dearomatisierten Pyridins, d.h. des 1,4-Dihydropyridins **II**, statt. Alle Schritte werden vom gleichen Katalysator, dem thiolatverbrückten Ru-S-Komplex **V**^[16] (d.h. **2**, Schema 2) herbeigeführt. Die Ru-S-Bindung in **V** spaltet die Si-H-Bindung von Hydrosilanen in ein Metallhydrid und ein schwefelstabilisiertes Siliciumkation (**V**→**VI**).^[17] Lewis-basische Substrate wie Pyridine **I**^[7] oder Enamine **II**^[8] abstrahieren das Siliciumelektrophil von **VI** unter Bildung des Ru-H-Komplexes **VII** (**VI**→**VII**). Die zweigeteilte Reaktivität von **VII** ist von entscheidender Bedeutung für das vorliegende Unterfangen: **VII** reagiert entweder als Hydriddonor oder als Protonenakzeptor, wodurch sowohl Hydrosilylierungen (wie Schritt 1, Schema 1) als auch dehydrierende Kupplungen (wie Schritt 2, Schema 1) ermöglicht werden. Wenn all diese Elemente an einem Strang ziehen, wäre die Eintopfreaktion von Pyridinen **I** zu 5-silylierten Pyridinen **IV**, wie in Schema 1 beschrieben, erreichbar.

* S. Wübbolt, Prof. Dr. M. Oestreich

Institut für Chemie, Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 115, 10623 Berlin (Deutschland)
E-Mail: martin.oestreich@tu-berlin.de
Homepage: <http://www.organometallics.tu-berlin.de>

Hintergrundinformationen und ORCIDs der Autoren zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201508181> zu finden.



Schema 2. Kooperative Si-H-Bindungsaktivierung und Silylkationübertragung (zur besseren Übersicht ohne das Gegengenion BAR_4^- , oben) und als Katalysatoren getestete thiolatverbrückte Ru-S-Komplexe **2** (unten). $\text{Ar}^F = 3,5\text{-Bis(trifluormethyl)phenyl}$.

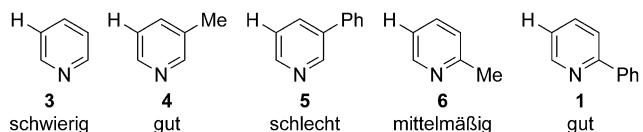
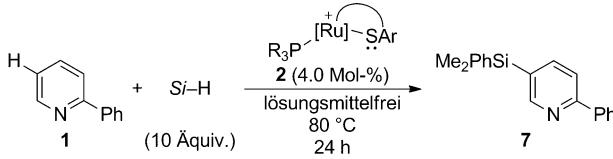


Abbildung 2. Abschneiden der in orientierenden Untersuchungen getesteten Modellverbindungen.

Die einzelnen Reaktionen^[7,8] laufen bei Raumtemperatur ab, jedoch kommt die gewünschte Reaktionssequenz auf der Stufe des 1,4-Dihydropyridins zum Erliegen. Daher testeten wir Pyridin (**3**) sowie ausgewählte 3-^[7] und 2-substituierte Verwandte (**4–6** und **1**, Abbildung 2) bei 80°C unter Verwendung der Katalysatoren **2a**^[7] und **2b**^[8]; die Reaktion von 4-substituierten Pyridinen war unsauber (nicht gezeigt). Es muss angemerkt werden, dass die 2-substituierten Pyridine **6** und **1** nicht bei Raumtemperatur hydrosilyliert werden.^[7] Ein umfangreiches Screening der Reaktionsbedingungen zeigte, dass die Stammverbindung **3** komplexe Mischungen ergibt, während andere Modellverbindungen die Bildung der gewünschten 5-silylierten Pyridinderivate zeigten (Abbildung 2). Die Reaktionen von Pyridin **1** mit einer Phenylgruppe an C-2 waren recht sauber, und wir setzten die Optimierung der Reaktionsvorschrift mit **1** fort. Im Gegensatz zu einer Arbeit von Chang, Park und Mitarbeitern^[9] lieferte Chinolin unbrauchbare Reaktionsgemische.

Ein weiteres Ergebnis dieser einleitenden Untersuchungen war, dass die Verwendung eines Lösungsmittels – (chlorierte) Kohlenwasserstoffe als typische Vertreter donorfreier Lösungsmittel – jeglichen Umsatz vereitelte. Infolgedessen wurden die Reaktionen in einem Überschuss von Hydrosilan (10 Äquiv.) durchgeführt. Unter diesen Randbedingungen testeten wir die Katalysatoren **2a–c** in der C-H-Silylierung von **1** mit Me_2PhSiH (**1**→**7**, Tabelle 1, Nr. 1–3). Komplex **2b**, welcher zuvor für die dehydrierende Kupplung von Enaminen^[8] verwendet worden war, war **2a** aus der Hydrosilylierung von Pyridinen^[7] überlegen; Katalysator **2c**^[18] mit einem elektronenarmen Phosphinliganden war ebenfalls weniger effektiv. Andere Triorganosilane als da wären EtMe_2SiH ,

Tabelle 1: Identifizierung des Katalysators und des Hydrosilans.^[a]



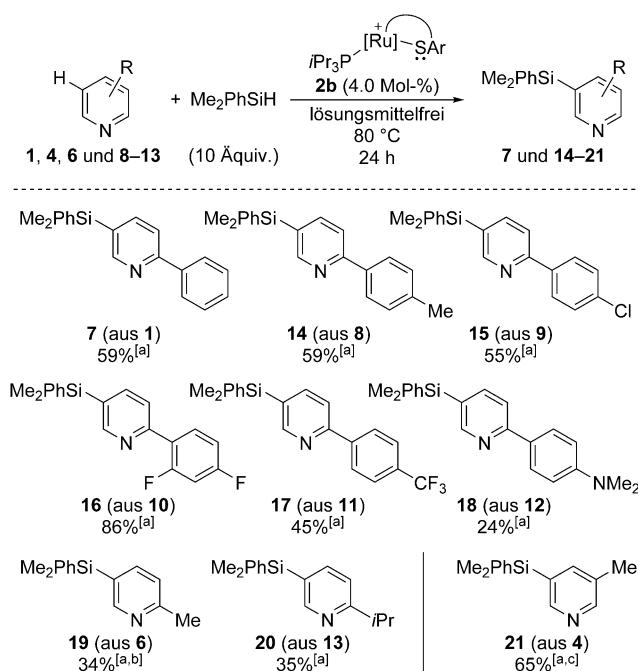
Nr.	Katalysator	Hydrosilan	Umsatz [%] ^[b]
1	2a (R = Et)	Me_2PhSiH	33
2	2b (R = iPr)	Me_2PhSiH	82
3	2c (R = 4-FC ₆ H ₄)	Me_2PhSiH	47
4	2b (R = iPr)	EtMe_2SiH	3 ^[c]
5	2b (R = iPr)	MePh_2SiH	keine Reaktion
6	2b (R = iPr)	Et_3SiH	keine Reaktion

[a] Reaktionen wurden im 0.14 mmol-Maßstab durchgeführt. [b] Bestimmt durch GLC-Analyse bezogen auf das Ausgangsmaterial. [c] Das gewünschte Pyridin konnte durch GLC-MS-Analyse nicht nachgewiesen werden.

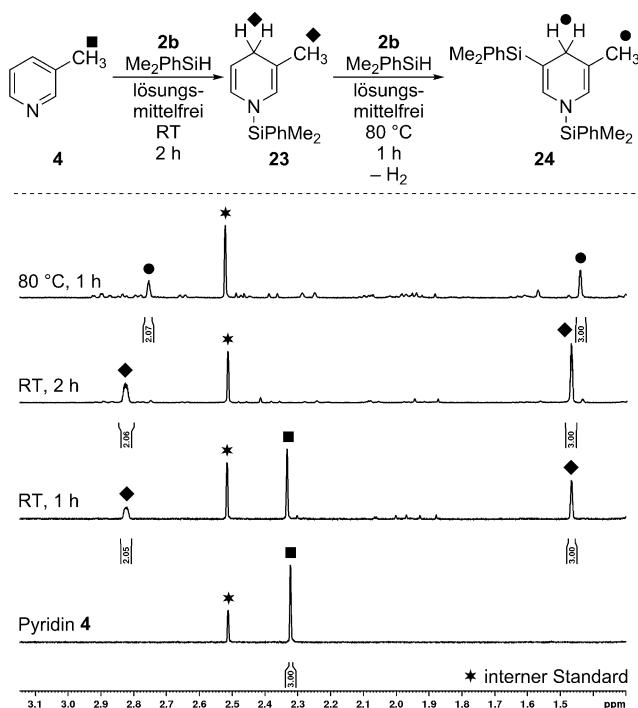
MePh_2SiH und Et_3SiH nahmen an dieser mehrstufigen Sequenz nicht teil (Tabelle 1, Nr. 4–6).

Die optimierten Reaktionsbedingungen lieferten das 5-silylierte 2-Phenylpyridin **7** in 59 % isolierter Ausbeute. Wir halten das vor dem Hintergrund, dass die Reaktion mehrere reaktive Zwischenstufen durchläuft, für ein ordentliches Ergebnis. Trotz der mäßigen Ausbeuten in dieser und den folgenden Reaktionen waren wir nicht in der Lage, nennenswerte Mengen eines oder mehrerer Nebenprodukte zu bestimmen. Als nächstes untersuchten wir die Substratbreite für Pyridine mit elektronisch unterschiedlichen Arylgruppen in der 2-Position (**8–12**, Schema 3). Sowohl elektronenschiebende als auch -ziehende Gruppen wurden toleriert; **10** mit einer difluorierten Arylgruppe lieferte eine hervorragende Ausbeute von 86 %, wohingegen eine Dimethylaminogruppe in der 4-Position zu einer verminderten Ausbeute von 24 % führte. Substrate, die an C-2 des Pyridins alkyliert waren, wurden ebenfalls, wenn auch mit wesentlich geringeren Ausbeuten, umgesetzt. Mit Ausnahme von 3-Picolin (**4**, Schema 3), reagierte kein 3-substituiertes Pyridin^[7] sauber, was allgemein geringe Ausbeuten mit sich brachte (z. B. 15 % für **22** aus **5**, nicht gezeigt). Die C-H-Silylierung von **4** war erfolgreich in 65 % isolierter Ausbeute.

Wir waren außerdem in der Lage, die angenommenen Schlüsselzwischenstufen, die 1,4-Dihydropyridine **23** und **24**, durch Verfolgung der Reaktion von **4** mit Me_2PhSiH mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nachzuweisen (**4**→**23**→**24**, Schema 4). In Gegenwart eines Überschusses von Me_2PhSiH wird Pyridin **4** innerhalb von 2 h bei Raumtemperatur vollständig zum 1,4-Dihydropyridin **23** umgesetzt, und bei dieser Temperatur wird keine Weiterreaktion beobachtet. Erhitzen auf 80°C leitet die C-H-Silylierung des N-silylierten Enaminmotivs in **23** ein und liefert das 5-silylierte 1,4-Dihydropyridin **24** innerhalb einer Stunde. Rearomatisiertes **21** wird nach dieser Zeit nicht nachgewiesen, was einen Hinweis darauf gibt, dass die Retro-Hydrosilylierung^[10] geschwindigkeitsbestimmend ist (**24**→**21**). Daher stellten wir **23** nach der veröffentlichten Reaktionsvorschrift^[7] bei Raumtemperatur her (**4**→**23**) und unterwarfen es separat mit einem Überschuss des Hydrosilans Me_2PhSiH der Reaktion. Diese Reaktion lieferte das 5-silylierte 1,4-Dihydropyridin **24** in 59 % isolierter Ausbeute.



Schema 3. 5-selective C-H-Silylierung von 2- und 3-substituierten Pyridinen. [a] Reaktionen wurden im 0.14 mmol-Maßstab durchgeführt. Ausbeute an isoliertem Produkt nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel. [b] Isoliert aus einer komplexen Mischung, enthält Verunreinigungen. [c] Reaktion wurde im 0.14 mmol-Maßstab mit 5.0 Äquiv. Hydrosilan bei 80°C für 3 h durchgeführt.



Schema 4. Beobachtung der C-H-Silylierung von 3-Picolin (4) mittels ¹H-NMR-Spektroskopie (400 MHz) in CD₂Cl₂: Nachweis der Schlüsselzwischenstufen.

lans bei 80°C der Reaktionsvorschrift der dehydrierenden Enaminsilylierung^[8] (**23**→**24**). Nachdem sich das gewünschte 5-silylierte 1,4-Dihydropyridin **24** gebildet hatte, wurde der Katalysator durch Filtration unter Schutzgasatmosphäre über eine Schicht Celite abgetrennt. Diese Probe von **24** wurde dann für weitere Untersuchungen der Retro-Hydrosilylierung genutzt, und es wurde gezeigt, dass weder Erhitzen auf 80°C noch Kontakt mit Luft allein zur Rearomatisierung führt. Der Katalysator wird daher im letzten Schritt benötigt (**24**→**21**), was mit Erkenntnissen von Nikonov und Mitarbeitern im Einklang steht.^[10]

Wir stellten hier eine Eintopfreaktion vor, welche eigentlich als praktisch unmöglich gilt: eine formale S_EAr von Pyridinen mit Siliciumelektrophilen. Der Kniff ist die vorübergehende Aufhebung der Aromatizität und Ausnutzung der Nukleophilie der Enaminzwischenstufe.^[11,14,15] Der Dreh- und Angelpunkt ist die reversible 1,4-Hydrosilylierung von Pyridinen,^[7,10] und wir fanden heraus, dass dieselbe Katalysator ebenfalls die dehydrierende Silylierung am nukleophilen Kohlenstoffatom des Enamins ermöglicht.^[8] Das Gesamtergebnis dieser dreistufigen Reaktionssequenz ist eine *meta*-selektive C-H-Silylierung vornehmlich von 2-substituierten Pyridinen, welche ansonsten in einem einzelnen Synthesevorgang schwer zugänglich wären.

Danksagung

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Oe 249/10-1) gefördert. M.O. dankt der Einstein-Stiftung (Berlin) für eine Stiftungsprofessur. Wir danken Dr. Hendrik F. T. Klare (TU Berlin) für hilfreiche Diskussionen.

Stichwörter: C-H-Aktivierung · Elektrophile Substitutionen · Hydrosilylierung · N-Heterocyclen · Si-H-Bindungsaktivierung

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15876–15879
Angew. Chem. **2015**, *127*, 16103–16106

- [1] Für aktuelle Aufsätze zur katalytischen Silylierung nichtaktiver C-H-Bindungen, siehe: a) C. Cheng, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8946–8975, zit. Lit.; b) Y. Yang, C. Wang, *Sci. China Chem.* **2015**, *58*, 1266–1279.
- [2] a) C. Cheng, J. F. Hartwig, *Science* **2014**, *343*, 853–857; b) C. Cheng, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12064–12072; c) C. Cheng, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 592–595.
- [3] A. A. Toutou, W.-B. Liu, K. N. Betz, A. Fedorov, B. M. Stoltz, R. H. Grubbs, *Nature* **2015**, *518*, 80–84.
- [4] a) H. F. T. Klare, M. Oestreich, J.-i. Ito, H. Nishiyama, Y. Ohki, K. Tatsumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3312–3315; b) C. D. F. Königs, M. F. Müller, N. Aiguabellla, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1506–1508; für eine eisenkatalysierte C-H-Silylierung, die möglicherweise einem Friedel-Crafts-Mechanismus folgt, siehe: c) Y. Sunada, H. Soejima, H. Nagashima, *Organometallics* **2014**, *33*, 5936–5939.
- [5] a) Lit. [2c]; intramolekulare C-H-Silylierung von Pyridinen: b) A. Kuznetsov, Y. Onishi, Y. Inamoto, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2498–2501.
- [6] a) F. Kakiuchi, K. Tsuchiya, M. Matsumoto, E. Mizushima, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12792–12793; b) M. Tobisu, Y. Ano, N. Chatani, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1585–1591;

- c) G. Choi, H. Tsurugi, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13149–13161.
- [7] C. D. F. Königs, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10076–10079; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10260–10263.
- [8] Wir hatten diese Reaktion als einen untergeordneten Reaktionspfad der dehydrierenden Si-N-Kupplung enolisierbarer Imine (1.0 Äquiv.) und Hydrosilane (1.0 Äquiv.) beobachtet. Hervorragende Ausbeuten der C- und N-silylierten Enamine wurden mit der doppelten Menge an Hydrosilan (2.0 Äquiv.) erhalten: J. Hermeke, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9250–9254 und die entsprechenden Hintergrundinformationen.
- Dehydrierende Kupplung als Reaktionsweg (Oestreich, Lit. [8])*
-
- Reduktion als Reaktionsweg (Park & Chang, Lit. [9])*
-
- [9] Diese dehydrierende Kupplung ist in der Tat ungewöhnlich, aber die elektrophile Silylierung von N-silylierten Enaminen mit $B(C_6F_5)_3$ -aktivierten Hydrosilanen geschieht recht mühelos: N. Gandhamsetty, S. Joung, S.-W. Park, S. Park, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16780–16783.
- [10] Nikonov und Mitarbeiter hatten über eine ähnliche 1,4-Hydrosilylierung von Pyridinen berichtet und deren Reversibilität unter anderem durch Deuteriumeinbau in die 4-Position unter Verwendung von Me_2PhSiD aufgezeigt: D. V. Gutsulyak, A. van der Est, G. I. Nikonov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1384–1387; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1420–1423. Ein ähnliches Experiment findet sich in den Hintergrundinformationen zu vorliegendem Beitrag.
- [11] Tsuge und Mitarbeiter führten einen ähnlichen mehrstufigen Ansatz bestehend aus Sulzbachs reduktiver 1,4-Bissilylierung von Pyridinen^[12] und fluoridvermittelter Hydroxalkylierung von N-silylierten Enaminen^[13] ein. Eliminierung und Desilylierung lieferten letztendlich *meta*-alkylierte Pyridine: a) O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Naritomi, J. Tanaka, *Chem. Lett.* **1984**, 1255–1258; b) O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Naritomi, J. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1497–1504.
- [12] R. A. Sulzbach, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, 307–314.
- [13] W. Ando, H. Tsumaki, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3073–3076.
- [14] Ein anderer, aber dennoch verwandter Ansatz wurde von Ohmura und Sugimoto vorgestellt. Eine Palladium(0)-katalysierte 1,4- oder 1,2-selective Addition von Si-B-Reagenzien an Pyridine gefolgt von einer Umsetzung mit Benzaldehyd führt zu 4- bzw. 2-silylierten Pyridinen. K. Oshima, T. Ohmura, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7324–7327.
- [15] Eine andere Vorgehensweise beinhaltet die Friedel-Crafts-Acylierung von N-acylierten 1,4-Dihydropyridinen gefolgt von Oxidation: a) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, S.-i. Yamane, T. Kanazawa, T. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697–6703; b) D. L. Comins, N. B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3683–3686.
- [16] Y. Ohki, Y. Takikawa, H. Sadohara, C. Kesenheimer, B. Engendahl, E. Kapatina, K. Tatsumi, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1625–1635.
- [17] Mechanismus der Si-H-Bindungsaktivierung an Ru-S-Bindungen: a) T. Stahl, P. Hrobárik, C. D. F. Königs, Y. Ohki, K. Tatsumi, S. Kemper, M. Kaupp, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4324–4334; für eine Untersuchung der verwandten Si-H-Bindungsaktivierung an Ir-S- und Rh-S-Bindungen, siehe: b) K. D. Hesp, R. McDonald, M. J. Ferguson, M. Stradiotto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16394–16406.
- [18] T. Stahl, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1248–1251.

Eingegangen am 1. September 2015,
veränderte Fassung am 15. Oktober 2015
Online veröffentlicht am 17. November 2015