

Palladiumkatalysierte transannulare C-H-Funktionalisierung alicyclischer Amine

Suman De Sarkar*

Alicyclische Amine · Arylierungen · C-H-Aktivierung · Palladium

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die übergangsmetallkatalysierte direkte C-H-Funktionalisierung^[1] als leistungsfähige Methode für die Bildung von C-C- und C-Heteroatom-Bindungen erwiesen, wobei ihre Atom- und Reaktionsschritt-Ökonomie oftmals sogar höher ist als die üblicher Kreuzkupplungsmethoden.^[2] Trotz der erheblichen Fortschritte ist eine Erhöhung der Regioselektivität der C-H-Funktionalisierungsreaktionen, vor allem an einer von der reaktiven funktionellen oder dirigierenden Gruppe fernsten Position, nach wie vor eine Herausforderung.^[3]

Alicyclische Amine sind eine wichtige Gruppe organischer Verbindungen, auch angesichts der Vielzahl substituierter gesättigter Stickstoff-Heterocyclen mit biologischer Aktivität.^[4] So ist es nicht überraschend, dass sich in den letzten Jahrzehnten die Entwicklung von Methoden für eine effiziente Funktionalisierung solcher Kernstrukturen zu einem attraktiven Forschungsgebiet entwickelt hat.^[5] Mit dieser Zielsetzung wurde von mehreren Arbeitsgruppen eine Funktionalisierung durch direkte C-H-Aktivierung angegangen (Abbildung 1).^[6] Allerdings geht es dabei hauptsächlich

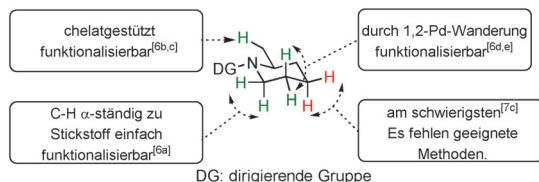
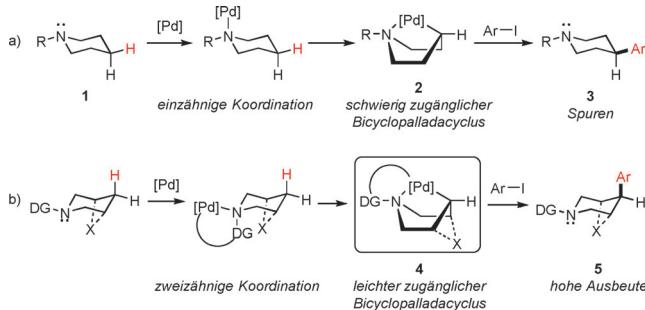


Abbildung 1. Syntheseansätze für die regioselektive C-H-Funktionalisierung alicyclischer Amine.

um die übergangsmetallkatalysierte Funktionalisierung von aktivierten C-H-Bindungen in α -Position zum Stickstoffatom.^[6a] Gaunt et al. zeigten bereits eindrucksvoll, dass sich die Pd^{II}-katalysierte C-H-Aktivierung exocyclischer Alkylgruppen von alicyclischen Aminen zur Synthese gespannter Stickstoff-Heterocyclen^[6b] und für Arylierungsreaktionen^[6c]

nutzen lässt. Eine einleitende α -C-H-Aktivierung, der eine 1,2-Palladium-Wanderung folgt, ermöglicht die Funktionalisierung von β -C-H-Bindungen des alicyclischen Rings.^[6d,e] Regioselektive Substitutionen an weiter entfernten Positionen von offenkettigen oder Cycloalkylaminen wurden von Daugulis et al.^[7a] sowie He und Chen^[7b] mithilfe einer zweizähnigen dirigierenden Gruppe erreicht. Im Gegensatz hierzu blieb eine vergleichbare C_{sp^3} -H-Aktivierung alicyclischer Amine in einer entfernteren Position eine Herausforderung,^[7c] für die bis vor kurzem keine effiziente Lösung vorlag. Dieses Highlight beleuchtet einen interessanten Beitrag von Sanford et al. zu einer neuen palladiumkatalysierten transannularen C-H-Arylierung alicyclischer Amine.^[8]

Die Autoren gingen von der Annahme aus, dass die Koordination des Stickstoffatoms eines alicyclischen Amins an den Palladiumkatalysator eine selektive transannulare C-H-Aktivierung herbeiführen könnte, bei der ein Bicyclo[2.2.1]palladacyclus **2** entsteht (Schema 1a). Allerdings entstand wegen der geringen Gleichgewichtspopulation des energiereichen Bootkonformers **2** und der hohen Aktivierungsbarriere der sekundären C_{sp^3} -H-Bindung das gewünschte arylierte Produkt **3** nur in Spuren. Hierauf entwickelten die Autoren für die angestrebte transannulare C-H-Arylierung das geschützte alicyclische Amin **6**, in dem ein Cyclopropanring mit hohem s-Charakter der C-H-Bindungen vorliegt (Schema 2). Außerdem brachten die Autoren eine zusätzliche dirigierende Gruppe am Stickstoffatom an. Das bicyclische Gerüst zusammen mit der Chelatkoordination durch Bildung des stabileren Palladacyclus **4**^[9] sollte zu einer höheren Gleichgewichtspopulation der Bootkonformation führen (Schema 1b).

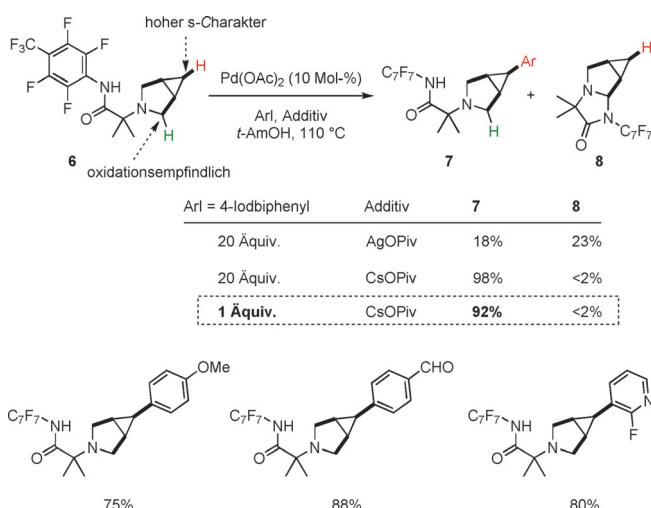


Schema 1. Vorgeschlagene Ansätze zur transannularen C-H-Arylierung.

[*] Prof. Dr. S. De Sarkar

Department of Chemical Sciences
Indian Institute of Science Education and Research Kolkata
Mohanpur-741246, West Bengal (Indien)
E-Mail: suman.sarkar@iiserkol.ac.in

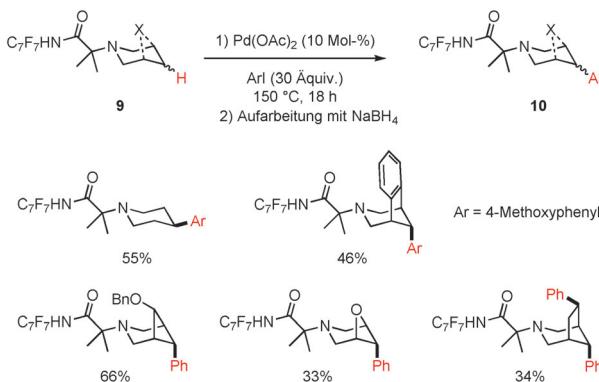
DOI Die Identifizierungsnummer (ORCID) des Autors ist unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201604404> zu finden.



Schema 2. Optimierung und Anwendungsbreite der Reaktion am Modellsubstrat **6**. OPiv = Pivalat.

Bei ersten Tests unter für C-H-Aktivierungen üblichen Reaktionsbedingungen mit Pd(OAc)₂ als Katalysator und AgOPiv als Additiv wurde das gewünschte arylierte Produkt **7** lediglich in 18% Ausbeute erhalten (Schema 2). Das Hauptnebenprodukt war das Aminal **8**, das durch α -Oxidation von **6** zu einem Iminiumion und dessen intramolekulare Cyclisierung mit dem Amid-Stickstoffatom gebildet wurde. Um die unerwünschte Oxidation zu vermeiden, wurde statt AgOPiv CsOPiv eingesetzt, wodurch sich die Ausbeute auf überragende 98% verbesserte. Wichtig ist auch die hohe Effizienz der Arylierung unter diesen Bedingungen, wenn lediglich eine äquimolare Menge Aryliodid eingesetzt wurde (92% Ausbeute).

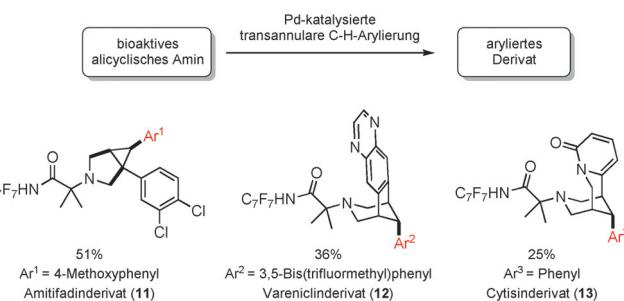
Die transannulare C-H-Arylierung von **6** hat eine hohe Anwendungsbreite; so konnten Arene mit elektronenschiebenden, nicht induktiv wirkenden und elektronenziehenden Substituenten wie auch Heteroarene verwendet werden, wobei die Ausbeuten stets hoch waren (Schema 2). Als eine Herausforderung erwiesen sich einfache Piperidinderivate **9** (Schema 3). Zur Überwindung der Beschränkungen, die sich durch die erforderliche, aber thermodynamisch unvorteilhafte Bootkonformation für den Cyclometallierungsschritt ergaben, waren schärfere Reaktionsbedingungen wie hohe



Schema 3. Anwendungsbreite der transannularen C-H-Arylierung bei Piperidinderivaten.

Temperaturen und ein hoher Überschuss an Aryliodid erforderlich. Ausgehend von unsubstituierten Piperidinderivaten wie auch von verschiedenen bicyclischen Analoga wurden die Produkte mit den modifizierten Reaktionsbedingungen in guten bis mäßig guten Ausbeuten erhalten (Schema 3). Hervorzuheben ist die axiale Position der Arylgruppe in den bicyclischen Piperidinderivaten, was auf anderen Synthesewegen nur äußerst schwierig zu erreichen ist.

Als wichtige Anwendungsmöglichkeit dieser bemerkenswerten transannularen C-H-Aktivierung wird die Funktionalisierung bioaktiver Moleküle in der Endphase der Synthese gesehen.^[10] Dies würde die effiziente Synthese einer Reihe von Analoga dieser Verbindungen ermöglichen und so bei der Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen helfen. Beispielsweise wurde das bicyclische Amitifadin, ein dreifacher Wiederaufnahmehemmer, in akzeptabler Ausbeute zum Derivat **11** aryliert (Schema 4). Ähnlich wurden



Schema 4. Funktionalisierung bioaktiver Moleküle in einem späten Syntheseschritt.

andere bioaktive Moleküle wie Vareniclin und Cytisin zu **12** bzw. **13** umgesetzt. In beiden Fällen wurde der Arylsubstituent selektiv in axialer Position eingebracht, wie durch Röntgenstrukturanalysen belegt ist.

Auch wenn die von Sanford et al. entwickelte neue Synthesemethode sehr attraktiv ist, eignen sich nur wenige monocyclische Amine dafür, und sie ist nur mit Aryliodiden als Kupplungspartner wirklich nützlich, denn für andere Arylhalogenide und für Aryltrifluormethansulfonate sind die Ausbeuten deutlich niedriger. Von daher ist eine weitere Verbesserung dieser eleganten Methode im Hinblick auf die Einbeziehung einfacher Piperidinderivate und weiterer elektrophiler Kupplungspartner sehr wünschenswert. Hierdurch sollte sich die Anwendbarkeit der transannularen C-H-Aktivierung als effektive und verlässliche Synthesemethode weiter entfalten.

Danksagung

Ich danke für finanzielle Unterstützung durch IISER Kolkata.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10558–10560
Angew. Chem. **2016**, *128*, 10714–10716

- [1] Ausgewählte Übersichten zu C-H-Funktionalisierungen: a) J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2–24; b) J. G. Kim, K. Shin, S. Chang, *Top. Organomet. Chem.* **2016**, *55*, 29–51; c) T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900–2936; d) J. Li, L. Ackermann, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 686–687.
- [2] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150–5174.
- [3] G. Qiu, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 169–178.
- [4] R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
- [5] a) N. Toyooka in *Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles* (Hrsg.: J. Royer), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 95–138; b) N. Ishida, D. Nečas, Y. Masuda, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7418–7421; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7526–7529.
- [6] a) E. A. Mitchell, A. Peschiulli, N. Lefevre, L. Meerpoel, B. U. W. Maes, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10092–10142; b) A. McNally, B. Haffemayer, B. S. L. Collins, M. J. Gaunt, *Nature* **2014**, *510*, 129–133; c) C. He, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15840–15844; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 16066–16070; d) S. Seel, T. Thaler, K. Takatsu, C. Zhang, H. Zipse, B. F. Straub, P. Mayer, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4774–4777; e) A. Millet, P. Larini, E. Clot, O. Baudoin, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2241–2247; f) L.-Y. Jiao, P. Smirnov, M. Oestreich, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6020–6023.
- [7] γ-Funktionalisierungen von Alkylaminen: a) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155; b) G. He, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192–5196; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5298–5302; c) G. Asensio, M. E. Gonzalez-Nunez, C. B. Bernardini, R. Mello, W. Adam, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7250–7253.
- [8] J. J. Topczewski, P. J. Cabrera, N. I. Saper, M. S. Sanford, *Nature* **2016**, *531*, 220–224.
- [9] a) O. Daugulis, J. Roane, L. D. Tran, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1053–1064; b) G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726–11743; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11942–11959.
- [10] J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375.

Eingegangen am 6. Mai 2016

Online veröffentlicht am 8. Juli 2016