

Ferngesteuerte Regioselektivität durch Metallierung: Ruthenium-katalysierte *meta*-C-H-Funktionalisierung von Arenen**

Francisco Juliá-Hernández, Marco Simonetti und Igor Larrosa*

Alkylierungen · Arene · C-H-Aktivierung ·
Regioselektivität · Ruthenium

Methoden zur übergangsmetallkatalysierten Funktionalisierung aromatischer C-H-Bindungen sind über die letzten Jahrzehnte ausführlich untersucht worden. Viele effiziente Syntheseverfahren gingen aus diesen Forschungen hervor, auch für industrielle Anwendungen.^[1] Eine besondere Herausforderung ist die Steuerung der Selektivität bei der Aktivierung und Funktionalisierung von C-H-Bindungen. Oftmals wird diejenige aromatische C-H-Bindung mit der höchsten Acidität bevorzugt funktionalisiert. Beispiele hierfür sind die Funktionalisierung elektronenarmer Heteroarene sowie direkte Arylierungen mit einem konzentrierten Metallierungs-Deprotonierungs-Schritt (CMD).^[1a] Der am häufigsten genutzte Ansatz ist die Verwendung dirigierender Substituenten, der über einen Mechanismus der chelatgestützten Cyclometallierung zu *ortho*-funktionalisierten aromatischen Verbindungen führt.^[2] Was bisher jedoch fehlt, ist ein universeller katalytischer Prozess für die selektive Funktionalisierung aromatischer Verbindungen in *meta*- und *para*-Stellung. Ein wichtiger Fortschritt auf diesem Gebiet kam durch die Entwicklung zweier Strategien zur *meta*-Funktionalisierung (Abbildung 1). Im ersten Fall berichteten Hartwig et al.^[3] und Smith et al.^[4] über die Iridium-katalysierte Borylierung und Funktionalisierung von 1,3-disubstituierten Arenen am C5-Atom. Es wurde gezeigt, dass die Regioselektivität von der Minimierung der sterischen Umgebung des Katalysators abhängt (Abbildung 1a). Sterische Faktoren wurden auch als „Kontrollelemente“ in Palladium-vermittelten Prozessen vorgeschlagen.^[1d] Bei der zweiten Strategie, die von Yu et al. entwickelt wurde, wird die Regioselektivität durch Koordination des Übergangsmetallkatalysators an einen dirigierenden Substituenten erzielt. Auf diese Weise gelang die Funktionalisierung von *meta*-C-H-Bindungen (Abbildung 1b). Die Autoren entwarfen einen entfernbaren dirigierenden Substituenten für die Palladium-katalysierte

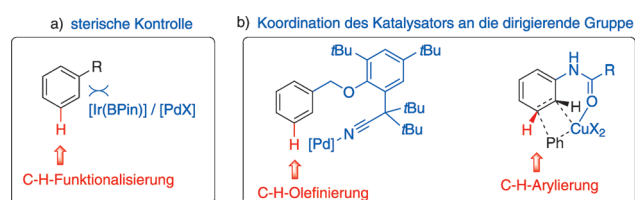
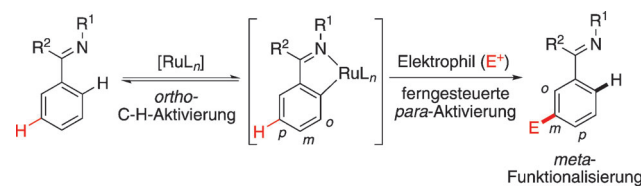


Abbildung 1. Steuerung der Regioselektivität bei der Funktionalisierung von *meta*-C-H-Bindungen.

meta-Olefinierung, die über einen palladiumhaltigen Makrocyclus verläuft (Abbildung 1b).^[5] In einem weiteren Fall wurde die Anbindung an einen Kupfer(III)-Katalysator mit nachfolgender Heck-Reaktion postuliert, um die Regioselektivität bei der Kupfer-katalysierten, *meta*-selektiven Arylierung von Aniliden und β -Arylcarbonylverbindungen zu erklären (Abbildung 1b).^[6] Der genaue Mechanismus dieser Reaktion nach wie vor unklar.^[7]

Kürzlich wurde nun über eine neuartige Strategie für die *meta*-selektive Funktionalisierung von Arenen berichtet. Der Prozess verläuft in der Weise, dass zuerst ein cyclometalliertes Ruthenium-Intermediat, das eine σ -Aryl-Bindung enthält, gebildet wird. Das Rutheniumzentrum selbst wirkt als dirigierende Gruppe und lenkt mittels induktiver und mesomerer Effekte elektrophile Angriffe an seine *para*-Position (Schema 1).^[8] Nach Protodemetallierung wird ein *meta*-substituiertes Arene erhalten. Frost et al.^[9] und Ackermann et al.^[10] konnten dieses Konzept in der *meta*-Sulfonierung und *meta*-Alkylierung von Arenen mit klassischen *ortho*-dirigierenden Substituenten anwenden (Schema 2).

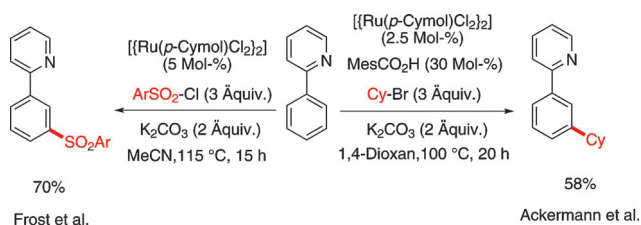
In der wegweisenden Studie von Frost et al. führte die Umsetzung von 2-Phenylpyridin mit Sulfonylchloriden in



Schema 1. Ruthenium-katalysierte Funktionalisierung in *meta*-Position mittels ferngesteuerter Aktivierung der *para*-Position.

[*] Dr. F. Juliá-Hernández, M. Simonetti, Dr. I. Larrosa
School of Biological and Chemical Sciences
Queen Mary University of London
Joseph Priestley Building, Mile End Road, E1 4NS, London (UK)
E-Mail: i.larrosa@qmul.ac.uk
Homepage: <http://webpace.qmul.ac.uk/ilarrosa/index.html>

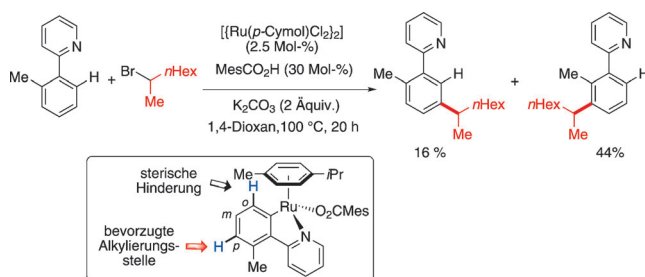
[**] Wir danken dem European Research Council für ein Forschungsstipendium für I.L.



Scheme 2. Ruthenium-katalysierte *meta*-selektive Sulfonierung und Alkylierung.

Gegenwart von katalytischem $[\text{Ru}(\text{p-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ (p-Cymol = 1-Isopropyl-4-methylbenzol) zur selektiven *meta*-Sulfonierung (Schema 2, links). Ohne den Katalysator wurde keine Reaktion beobachtet; Produkte einer *ortho*- oder *para*-Funktionalisierung wurden ebenfalls nicht gefunden. Elektronenziehende und -schiebende Substituenten werden am Arylsulfonylchlorid sowie in der C4'-Position des 2-Phenylpyridins toleriert. Dieser experimentelle Befund lässt auf einen Mechanismus bestehend aus einer anfänglichen Cyclo-metallierung des Substrats und der anschließenden Reaktion mit dem Sulfonierungsreagens schließen.

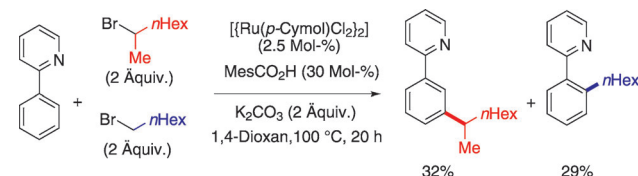
Ackermann et al. berichteten über die *meta*-selektive Alkylierung der C-H-Bindung von 2-Phenylpyridinen, Azol-substituierten Arenen und Pyrimidinderivaten mit sekundären Alkylbromiden (Schema 2, rechts). Die Gegenwart von Ruthenium(II)-carboxylaten erwies sich als notwendig für den Ablauf der Reaktion. Der Katalysator kann in situ aus $[\text{Ru}(\text{p-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ und einem Carboxylat erzeugt werden, und 2,4,6-Trimethylbenzoat (MesCO_2^-) erwies sich als besonders aktiv. Substituenten in C3'- und C4'-Position des 2-Phenylpyridins wurden gut toleriert, und die funktionalisierten Produkte entstanden in moderaten bis guten Ausbeuten. C2'-substituierte Substrate lieferten hingegen ein Gemisch aus zwei *meta*-Regioisomeren, die aus einem elektrophilen Angriff an der *ortho*- und *para*-Position zum Metallierungszentrum hervorgehen (Schema 3). Es ist allgemein bekannt,



Scheme 3. Regioselektivität der Alkylierung an 2'-substituierten 2-Phenylpyridinen.

dass cyclometallierte Komplexverbindungen der späten Übergangsmetalle, die σ -C-M-Bindungen enthalten, eine höhere Elektronendichte am Arylliganden in der *ortho*- und *para*-Position aufweisen,^[8] allerdings findet der elektrophile Angriff aufgrund der sterischen Faktoren am Ort des Metallatoms bevorzugt an der sterisch weniger gehinderten *para*-Position statt.

Interessanterweise führen sekundäre Alkylbromide zu vollständiger *meta*-Selektivität, während primäre Alkylbromide ausschließlich das *ortho*-alkylierte Produkt liefern.^[11] Dies zeigte sich auch in der vollständigen Chemo-selektivität bei der Reaktion von 2-Phenylpyridin mit einem äquimolaren Gemisch sekundärer und primärer Alkylbromide (Schema 4). Weitere mechanistische Studien sind nötig, um diese ungewöhnliche Selektivität erklären zu können.



Scheme 4. Konkurrenzreaktionen zwischen primären und sekundären Alkylbromiden.

Intermolekulare Konkurrenzreaktionen zur *meta*-Alkylierung von 4-Methoxy-2-phenylpyridin und 4-Fluor-2-phenylpyridin mit 2-Bromooctan haben ergeben, dass 4-Methoxy-2-phenylpyridin um den Faktor 2.6 schneller reagiert als 4-Fluor-2-phenylpyridin. Hinsichtlich des Reaktionsmechanismus liegt bei dieser *meta*-Alkylierung eine elektrophile Substitution am Aren ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) vor. In Übereinstimmung mit diesem Mechanismus berichten die Autoren über einen KIE-Wert von 1.0 für die *meta*-C-H-Bindung in 2-(3,4,5-Trideuterio-phenyl)pyridin. Obwohl die meisten experimentellen Aspekte für das Vorliegen einer elektrophilen Substitution am Aren sprechen, wurde auch beobachtet, dass 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO) die Alkylierungsreaktion verlangsamt, weshalb ein radikalischer Reaktionsmechanismus nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Tatsächlich wurde in analogen Studien gezeigt, dass die Liganden-Dimerisierung an Cycloruthenium-Komplexen auf einem radikalischen Mechanismus beruht, bei dem unter Oxidation des Metallzentrums zu Ru^{III} ein Aryl-Radikal gebildet wird.^[12] Auch wurde kürzlich über eine faszinierende Reaktivität der Aryl-Liganden in cyclometallierten Komplexen bei stöchiometrischen Prozessen berichtet. So wurden *para*-selektive Nitrierungen, Chlorierungen, Bromierungen, Iodierungen, Sulfonierungen, Acylierungen und Formylierungen organometallischer Komplexe von Ru, Os, Rh, Ir, Pd und Pt unter milden Reaktionsbedingungen erreicht, was zahlreiche Perspektiven für weitere katalytische *meta*-Funktionalisierungen von Arenen eröffnet.^[8]

Zusammenfassend wurde ein neuartiger Ansatz zur selektiven Sulfonierung und Alkylierung einer C-H-Bindung in *meta*-Stellung zu einer dirigierenden Gruppe entwickelt. Im Unterschied zu den bisherigen Strategien ist der Übergangsmetallkatalysator nicht direkt am Schritt der C-H-Funktionalisierung beteiligt. Stattdessen fungiert der Katalysator als sekundärer dirigierender Substituent, der die Reaktivität des Ausgangsmoleküls modifiziert und Reaktionen mit elektrophilen Reagentien begünstigt. Weiterführende mechanistische Studien könnten zu einer allgemeinen Methode für die Einführung funktioneller Gruppen an aromatischen Ringen mit hoher *meta*-Regioselektivität führen.

Eingegangen am 23. Juli 2013

Online veröffentlicht am 12. September 2013

-
- [1] a) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315; b) X. Chen, K. M. Engle, D. H. Wang, J. Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094; c) O. Daugulis, H. Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074; d) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236; e) T. C. Boorman, I. Larrosa, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1910.
- [2] a) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879; b) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624; c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- [3] 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.
- [4] J. Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith, 3rd, *Science* **2002**, *295*, 305.
- [5] D. Leow, G. Li, T. S. Mei, J. Q. Yu, *Nature* **2012**, *486*, 518.
- [6] a) R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, *323*, 1593; b) H. A. Duong, R. E. Gilligan, M. L. Cooke, R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 483; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 463; c) B. Chen, X. L. Hou, Y. X. Li, Y. D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7668.
- [7] Bei höheren Temperaturen, aber ansonsten gleichen Bedingungen kommt es auch in Abwesenheit von Kupfer zur Arylierung; siehe Lit. [6b].
- [8] 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.
- [9] O. Saidi, J. Marafie, A. E. Ledger, P. M. Liu, M. F. Mahon, G. Kociok-Kohn, M. K. Whittlesey, C. G. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19298.
- [10] N. Hofmann, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5877.
- [11] L. Ackermann, P. Novak, R. Vicente, N. Hofmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6045.
- [12] S. H. Wadman, R. W. Havenith, M. Lutz, A. L. Spek, G. P. van Klink, G. van Koten, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1914.
-