

Vorstellungsberichte der neuen Mitglieder

Lutz Ackermann

Organische Synthese und Molekulare Katalyse: C–H Aktivierung



Lutz Ackermann,
Professor für Chemie in
Göttingen, O. Mit-glied
der Akademie seit 2016

Die Molekulare Synthese ist nicht nur von grundlegender Bedeutung für die Materialwissenschaften oder die chemische und pharmazeutische Industrie, sondern sichert im Rahmen des Pflanzenschutzes auch die Ernährung einer stetig wachsenden Weltbevölkerung. Allerdings basiert die klassische Organische Synthesechemie maßgeblich auf der Umwandlung von im Molekül bereits vorhandenen funktionellen Gruppen (FG). Die Einführung dieser funktionellen Gruppen erfolgt in aller Regel über mehrstufige Synthesewege, welche jeweils erhebliche Mengen an teils toxischen Reagenzien und Lösungsmitteln erfordern. Um die Anzahl der Syntheseoperationen

zu minimieren, entwickelt die Arbeitsgruppe Ackermann Konzepte, welche unter anderem die direkte Verwendung von inerten Kohlenstoff–Wasserstoff (C–H) Bindungen als latente funktionelle Gruppen erlaubt (Abb. 1).^[1] Durch diese Strategie wird nicht nur die Länge der Synthesesequenz signifikant reduziert, sondern gleichermaßen die sogenannte Atomökonomie^[2] erheblich verbessert.^[3]

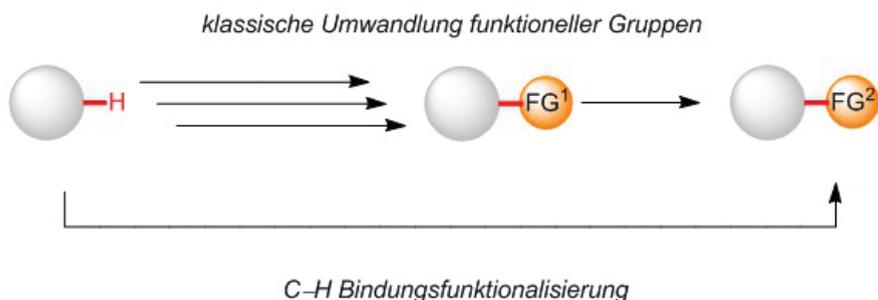


Abb. 1. Direkte Funktionalisierung von inerten C–H Bindungen

Die Funktionalisierung von reaktionsträgen C–H Bindungen^[4] setzt deren vorige Aktivierung voraus, wofür maßgeschneiderte Übergangsmetallkomplexe als Katalysatoren zum Einsatz kommen. Hierbei erwiesen sich insbesondere lösli-

che Metallverbindungen im Sinne einer homogenen Katalyse in flüssiger Phase als leistungsstark. Das Design der komplexen katalytischen Prozesse basiert auf detaillierten Kenntnissen der zu Grunde liegenden Reaktionsmechanismen, die durch physikalisch-chemische Untersuchungen, anorganische Koordinationschemie und quantenchemische Rechnungen etabliert werden. So konnte die Arbeitsgruppe um Ackermann einen neuen Wirkmechanismus in der Ruthenium(II)-Katalyse aufdecken, der auf einer gleichzeitigen Spaltung einer C–H Bindung und Bildung der C–Ru Bindung in einem redoxneutralen Prozess basiert (Abb. 2).^[5] Als Schlüssel zum Erfolg erwies sich hier der Einsatz von luftstabilen sekundären Phosphinoxiden (SPO) als Präliganden. Die enorme Anwendungsbreite des robusten Ruthenium(II)-Katalysators spiegelte sich zum einen in direkten Arylierungsreaktionen mit anspruchsvollen organischen Elektrophilen wider.^[6] Zum anderen konnte aber auch der effizienteste Zugang zu blutdrucksenkenden Angiotensin-II-Rezeptorblockern, wie Valsartan, realisiert werden.^[7] Mechanistische kinetische und quantenchemische Untersuchungen zeigten, dass in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster des organischen Elektrophils der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Katalysezyklus wechselt.

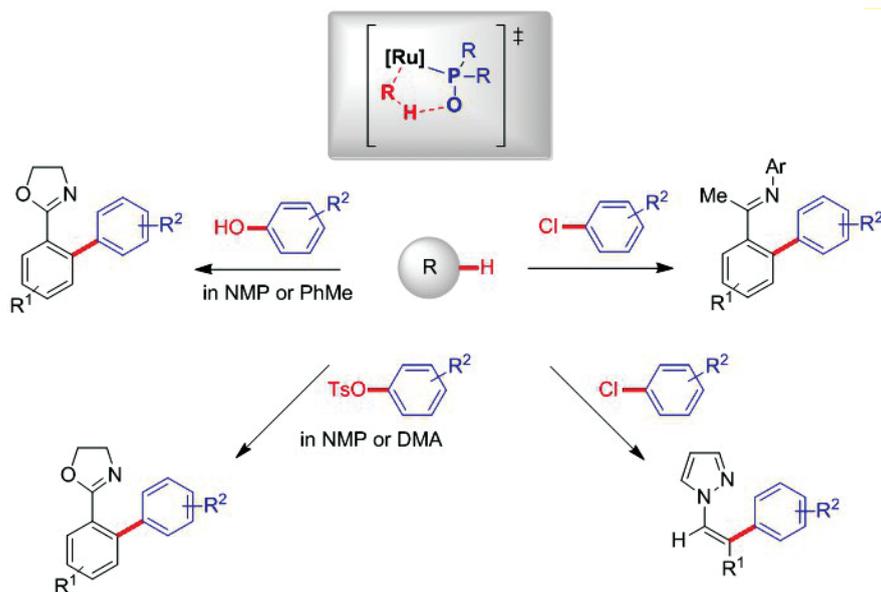


Abb. 2. Ruthenium(II)-katalysierte C–H Arylierung mit SPO Präliganden und Übergangszustandsmodell

Aufbauend auf unseren Arbeiten zu SPO-assistierten C–H Arylierung konnten wir die geschwindigkeitsbeschleunigende Wirkung von Carboxylatliganden in der Ruthenium-Katalyse aufzeigen. So weisen Ruthenium(II)biscarboxylate eine enorme katalytische Aktivität gepaart mit einer einmaligen Anwendungsbreite auf, was neben C–H Arylierungen auch die direkte Alkylierung mit Alkenen^[8] und sogar Alkylhalogeniden^[9] ermöglichte. Darüber hinaus gelang es, mit den von uns entwickelten Ruthenium(II)katalysatoren oxidative C–H/Het–H^[10] und C–H/C–H^[11] Funktionalisierungen zu etablieren, welche Luftsauerstoff bei Normaldruck als wohlfeiles Oxidationsmittel verwenden können (Abb. 3). Durch diese Anellierung von Alkinen und Alkenen wurden neue Syntheserouten zu Iso-coumarinen und Phthaliden aufgezeigt, welche integrale Strukturmodule in einer Vielzahl von bioaktiven Naturstoffen sind. Werden diese Reaktionen jedoch unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen nicht in Gegenwart von Luftsauerstoff, sondern unter einer inerten Gasatmosphäre durchgeführt, verläuft die Umsetzung im Sinne einer decarboxylierenden C–H Aktivierung.^[12]

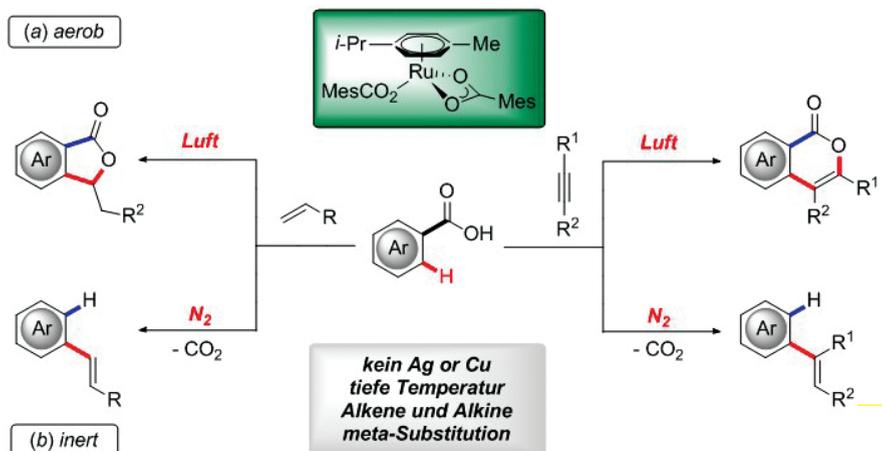


Abb. 3. (a) Ruthenium(II)-katalysierte aerobe C–H Funktionalisierung versus (b) Decarboxylierung

Während die Ruthenium(II)-katalysierten C–H Funktionalisierungen Chelat-unterstützt in der benachbarten *ortho*-Position an Aromaten ablaufen, benötigen Palladium(0)-Katalysatoren keine dirigierenden Gruppen. Dies konnte für eine Reihe an C–H Arylierungen gezielt zur Diversifizierung von Heteroaromaten genutzt werden,^[13] wobei die Nachhaltigkeit des Ansatzes durch die Entwicklung wiederverwertbarer heterogener Katalysatoren signifikant verbessert werden konnte.^[14] Darüber hinaus konnten wir Verfahren beschreiben, welche erneuer-

bare Rohstoffe als Reaktionsmedium verwenden.^[15] Jedoch blieb diese Strategie nicht auf die Umsetzung einfacher Heterocyclen beschränkt. So gelang es unter Verwendung eines wasserstabilen Palladium(0)-Katalysators, strukturell komplexe Peptide bei Umgebungstemperatur direkt mittels C–H Funktionalisierung zu modifizieren. Hierbei ist von Bedeutung, dass die anspruchsvollen C–H Arylierungen unter racemisierungsfreien Reaktionsbedingungen ablaufen, was die gezielte Ligation und die Fluoreszenzmarkierung von Peptiden ermöglicht.^[16]

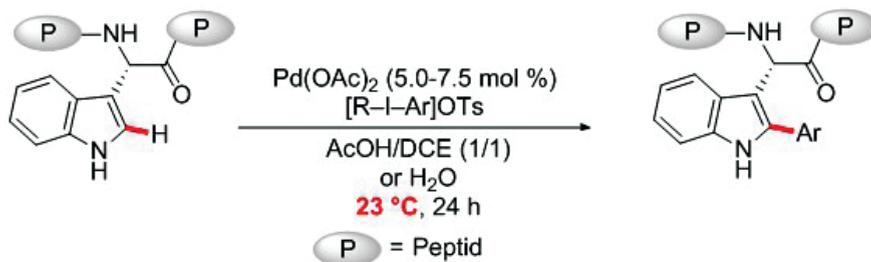


Abb. 4. Palladium-katalysierte C–H Arylierung von Peptiden

Direkte C–H Arylierungen können nicht allein mit kostenintensiven Palladium-Komplexen bewerkstelligt werden. Insbesondere Kupfer(I)-Verbindungen wurden von der Arbeitsgruppe Ackermann früh als aussichtsreiche Alternativen identifiziert.^[17] Allerdings erforderten die reaktionsträgeren Kupfer-Katalysatoren bislang relativ hohe Reaktionstemperaturen von 120–140 °C. Hier gelang unserer Arbeitsgruppe dergestalt ein Durchbruch, dass erste Kupfer(I)-katalysierte C–H Arylierungen unter milden Reaktionsbedingungen bei Umgebungstemperatur entwickelt wurden. Als Schlüssel zum Erfolg erwies sich hier, die Reaktionen unter Bestrahlung mit Licht durchzuführen (Abb. 5).^[18]

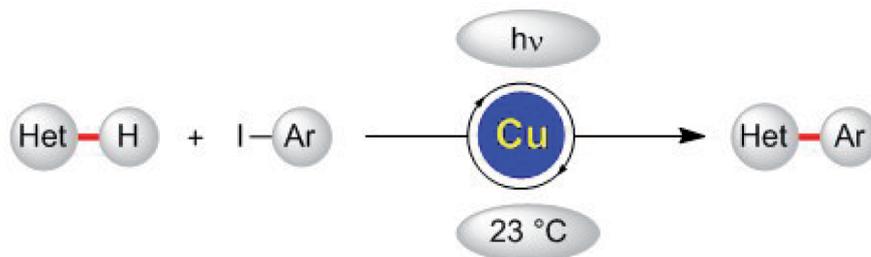


Abb. 5. Photo-induzierte Kupfer(I)-katalysierte C–H Arylierung bei Umgebungstemperatur

Die photoinduzierte Kupfer(I)-katalysierte C–H Funktionalisierung wurde unter anderem für die nachhaltige Synthese bioaktiver Naturstoffe genutzt.

Neben Kupfer(I)-Verbindungen konnten wir weitere preisgünstige unedle Metalle für die C–H Funktionalisierung nutzbar machen. So ermöglichten Nickel,^[19] Mangan^[20] und Eisen-Komplexe^[21] die Aktivierung und nachfolgende Funktionalisierung von Arenen, Alkenen und selbst Alkanen, wobei die geringe Toxizität der Mangan- und Eisen-Katalysatoren ein weiteres Asset im Hinblick auf eine Grüne Synthesechemie liefert. Die direkte Herstellung von blutdrucksenkenden Medikamenten gelang hingegen mit leistungsstarken Cobalt-Katalysatoren.^[22] Hierbei können sowohl Tetrazole als auch schwach-koordinierende Amide als dirigierende Gruppen genutzt werden. Auch hier verläuft die C–H Funktionalisierung wiederum in der direkten Nachbarschaft zur dirigierenden Gruppe. Um das Portfolio der C–H Aktivierung um die Funktionalisierung entfernter C–H Bindungen zu erweitern,^[23] untersuchten wir die *meta*-^[24] und *para*-selektive^[25] C–H Funktionalisierung mit Ruthenium(II)-Komplexen. Aufbauend auf detaillierten mechanistischen Studien gelang es uns schließlich, den Wirkmechanismus der *meta*-selektiven C–H Alkylierung eindeutig aufzuklären.^[24] Diese Erkenntnisse konnten direkt auf die effiziente Herstellung von Strukturmotiven wichtiger Antikrebsmedikamente wie Glivec angewandt werden.^[26] In expressis verbis wurden *N*-Pyrimidyl-substituierte Aniline einer *meta*-selektiven C–H Funktionalisierung zugänglich gemacht, was gleichermaßen einen effizienten Zugang zu *meta*-substituierten Anilinen etabliert (Abb. 6). Ferner konnten Methoden zur direkten Einführung fluorierter Substituenten entwickelt werden,^[27] was mögliche Anwendungen auf die Medizinische Chemie und Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Imaging aufzeigt.

Die Nachhaltigkeit der *meta*-selektiven C–H Funktionalisierung wurde kürzlich durch die Entwicklung eines ersten heterogenen Katalysators erheblich verbessert.^[28] Der recycelbare Katalysator war nicht auf einfache Pyridinderivate beschränkt, sondern ermöglichte die erste Funktionalisierung entfernter C–H Bindungen an Purinen. Mit dieser Strategie können die Fluoreszenzeigenschaften von Nukleinbasen gezielt modifiziert werden, was vielfältige Anwendungen auf die Biomolekulare Chemie andeutet.

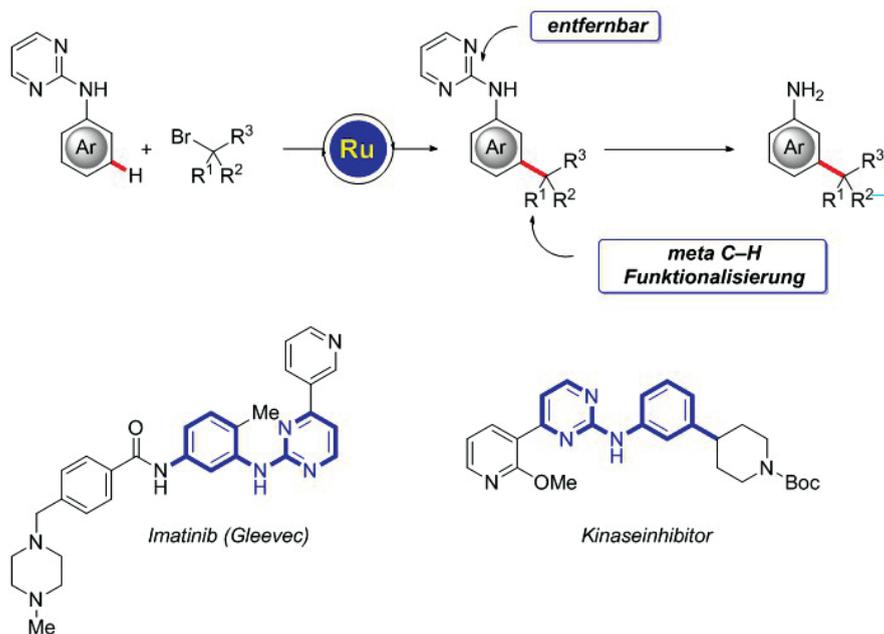


Abb. 6. *meta*-Selektive C–H Alkylierung liefert Zugang zu Antikrebsmedikamenten

Zusammenfassung

Die C–H Funktionalisierung hat sich in dem vergangenen Jahrzehnt als leistungsstarke Alternative zu traditionellen Methoden der Molekularen Synthese entwickelt. Die Arbeitsgruppe Ackermann konnte in diesem Kontext eine Vielzahl an Strategien zur direkten Umsetzung organischer Verbindungen etablieren. Die durch mechanistische Studien begleiteten Untersuchungen identifizierten leistungsstarke Ruthenium(II)-Katalysatoren, welche unter anderem die Herstellung von Blockbuster-Medikamenten durch C–H Aktivierung erstmals ermöglichten. Während Ruthenium(II)-Biscarboxylatkomplexe auch die Funktionalisierung entfernter C–H Bindungen und die Fluorenzmarkierung an Nucleobasen erlauben, konnten Palladium-Komplexe für die bioorthogonale C–H Arylierung an Peptiden genutzt werden. Eine Reihe von preiswerten unedlen Metallen wurde in den vergangenen Jahren als nützliches Werkzeug der C–H Aktivierung etabliert. Durch die Verwendung wiederverwertbarer Katalysatoren und erneuerbarer Lösungsmittel konnte die Nachhaltigkeit der C–H Funktionalisierung maßgeblich verbessert werden, was ein signifikanter Fortschritt im Hinblick auf die Etablierung einer Grünen Synthesechemie darstellt.

Referenzen

- [1] a) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* 2014, *47*, 281–295; b) L. Ackermann, *Synlett* 2007, 507–526.
- [2] B. M. Trost, *Science* 1991, *254*, 1471–1477.
- [3] L. Ackermann, *Chem. Rev.* 2011, *111*, 1315–1345.
- [4] Ausgewählte Übersichtsartikel: 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; c) A. J. Hickman, M. S. Sanford, *Nature* 2012, *484*, 177–185; d) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* 2012, *112*, 5879–5918; e) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Soc.* 2012, *45*, 814–825; f) R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Mangel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* 2009, *38*, 3242–3272 und zitierte Literatur.
- [5] a) L. Ackermann, R. Vicente, H. K. Potukuchi, V. Pirovano, *Org. Lett.* 2010, *12*, 5032–5035; b) L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* 2008, *10*, 2299–2302; c) L. Ackermann, *Org. Lett.* 2005, *7*, 3123–3125.
- [6] L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, *45*, 2619–2622.
- [7] L. Ackermann, *Org. Process Res. Dev.* 2015, *19*, 260–269.
- [8] M. Schinkel, I. Marek, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, *52*, 3977–3980.
- [9] L. Ackermann, P. Novák, R. Vicente, N. Hofmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, *48*, 6045–6048.
- [10] S. Warratz, C. Kornhaaß, A. Cajaraville, B. Niepötter, D. Stalke, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, *54*, 5513–5517.
- [11] A. Bechtoldt, C. Tirlor, K. Raghuvanshi, S. Warratz, C. Kornhaaß, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 264–267.
- [12] N. Y. P. Kumar, A. Bechtoldt, K. Raghuvanshi, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 6929–6932.
- [13] L. Ackermann, A. Althammer, S. Fenner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, *48*, 201–204.
- [14] S. Santoro, S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, L. Vaccaro, *Green Chem.* 2016, *18*, 3471–3493.
- [15] X. Tian, F. Yang, D. Rasina, M. Bauer, S. Warratz, F. Ferlin, L. Vaccaro, L. Ackermann, *Chem. Commun.* 2016, *52*, 9777–9780.
- [16] Y. Zhu, M. Bauer, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* 2015, *21*, 9980–9983.
- [17] L. Ackermann, H. K. Potukuchi, D. Landsberg, R. Vicente, *Org. Lett.* 2008, *10*, 3081–3084.
- [18] F. Yang, J. Koeller, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 4759–4762.
- [19] W. Song, S. Lackner, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, *53*, 2477–2480.
- [20] W. Liu, L. Ackermann, *ACS Catal.* 2016, *6*, 3743–3752.
- [21] a) Q. Gu, H. H. A. Mamari, K. Graczyk, E. Diers, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, *53*, 3868–3871; b) G. Cera, T. Haven, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *128*, 1506–1510.
- [22] J. Li, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* 2015, *21*, 5718–5722.

- [23] J. Li, S. D. Sarkar, L. Ackermann, *Top. Organomet. Chem.* 2016, 55, 217–257.
- [24] N. Hofmann, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 5877–5884.
- [25] W. Liu, L. Ackermann, *Org. Lett.* 2013, 15, 3484–3486.
- [26] J. Li, S. Warratz, D. Zell, S. De Sarkar, E. E. Ishikawa, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 13894–13901.
- [27] Z. Ruan, N. Sauermaun, E. Manoni, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 3172–3176.
- [28] S. Warratz, D. J. Burns, C. Zhu, K. Korvorapun, T. Rogge, J. Scholz, C. Jooss, D. Gelman, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 1557–1560.