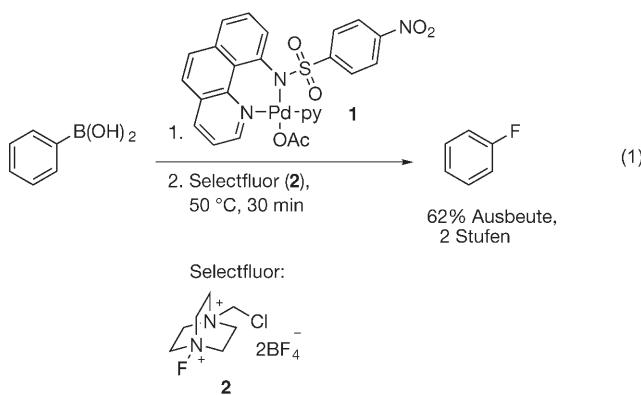


Palladiumvermittelte Fluorierung von Arylboronsäuren**

Takeru Furuya, Hanns Martin Kaiser und Tobias Ritter*

Fluorierte organische Verbindungen finden wichtige Anwendungen als Pharmazeutika^[1] und als Tracer in der Positronenemissionstomographie (PET), einer leistungsstarken Technik, die in der Nuklearmedizin nicht-invasiv eingesetzt wird.^[2] In der PET wird bevorzugt der ¹⁸F-Kern verwendet, der normalerweise unter Kohlenstoff-Fluor-Kupplung durch nucleophile Substitution mit ^{[18]F]Fluorid unter drastischen Bedingungen in die Tracer eingeführt wird.^[3] Bedingt durch die kurze Halbwertszeit von ¹⁸F (109 min) ist es notwendig, den Radiomarker erst am Ende der Synthese – am besten im letzten Schritt – in den PET-Tracer einzubauen. Etliche vielversprechende PET-Tracer sind daher nicht verfügbar, da allgemeine Synthesemethoden für die späte Einführung von Fluor in komplexe, funktionalisierte Moleküle fehlen.^[3,4] Wir stellen hier eine neue Strategie für die Knüpfung von Kohlenstoff-Fluor-Bindungen vor, die auf der Fluorierung von aromatischen Boronsäuren mithilfe von Palladiumkomplexen beruht [Gl. (1)]. Die Reaktion ermöglicht einen allgemeinen,}



regiospezifischen und späten Aufbau von C-F-Verknüpfungen in Gegenwart verschiedener funktioneller Gruppen, die üblicherweise in bioaktiven Substanzen enthalten sind. Letztendlich könnte diese neue Fluorierungsmethode einen Zugang zu bisher nicht verfügbaren PET-Tracern ermöglichen.

[*] T. Furuya, H. M. Kaiser, Prof. T. Ritter
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University, 12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-496-4591
E-Mail: ritter@chemistry.harvard.edu
Homepage: <http://www.chem.harvard.edu/groups/ritter/index.html>

[**] Wir danken Merck & Co. und Amgen, Inc. für die Unterstützung unserer Arbeiten, Eli Lilly & Co. für ein Promotionsstipendium für T.F. und der Degussa-Stiftung für ein Stipendium für H.M.K. Dr. Douglas M. Ho danken wir für seine Hilfe bei den Kristallstrukturanalysen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802164> zu finden.

chen und damit ein wichtiges Hilfsmittel für die biomedizinische und pharmazeutische Tomographie sein.^[5–8]

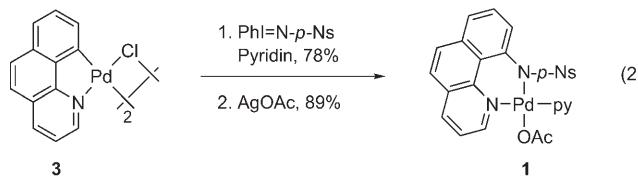
Die Knüpfung von Kohlenstoff-Fluor-Bindungen gilt als generell schwierig. Für die Synthese von komplexen aromatischen Molekülen steht bislang keine allgemeine Fluorierungsmethode zur Verfügung, die eine Vielzahl an funktionellen Gruppen toleriert. Einfache aromatische Fluoride werden typischerweise durch Pyrolyse von Diazoniumtetrafluoroboraten,^[9] direkte Fluorierung mit elementarem Fluor^[10] oder durch nucleophile aromatische Substitution an elektronenarmen Arenen hergestellt.^[11,12] Umsetzungen von gängigen aromatischen Organometallverbindungen wie Aryllithium- oder Aryl-Grignard-Reagentien mit elektrophilen Fluorquellen können zwar aromatische Fluoride ergeben, jedoch können weder Aryllithium- noch Aryl-Grignard-Reagentien für die Fluorierung von komplexen Molekülen, die z.B. elektrophile Gruppen wie Aldehyde oder protische Funktionalitäten wie Alkohole tragen, verwendet werden.^[13] Organometallverbindungen mit geringerer Basizität, z.B. Arylzinkhalogenide, Arylsilane, Arylstannate oder Arylboronsäuren, bilden aromatische Fluoride in weniger als 10% Ausbeute (siehe Hintergrundinformationen). Die elektrophile Fluorierung von einigen bestimmten Substraten wie Phenylpyridin-Derivaten und ähnlichen Strukturen mit katalytischen Mengen Palladium(II)-acetat und *N*-Fluorpyridiniumsalzen wurde 2006 durch Sanford et al. beschrieben.^[14] Die Reaktion nutzt den kovalent gebundenen Pyridinrest als dirigierende Einheit und führt unter Mikrowellenbedingungen (100–150°C, 1–4 h, 33–75% Ausbeute) zu den fluorierten Produkten. Ein anderer Ansatz wäre die reduktive Eliminierung von Arylfluoriden ausgehend von Palladium(II)-fluorid-Komplexen. Diese Methode, die nicht durch den Einsatz dirigierender Gruppen beschränkt ist, wurde in den letzten Jahren intensiv von Grushin und Yandulov untersucht.^[15,16] Allerdings konnte die Bildung von Arylfluoriden durch konzertierte reduktive Eliminierung von Palladium(II)-fluoriden bisher nicht nachgewiesen werden.^[16,17] Insgesamt eignet sich keine der hier beschriebenen Methoden für die späte Fluorierung von strukturell komplexen Molekülen, da entweder zu drastische Reaktionsbedingungen nötig sind oder die Reaktion auf spezifische Substrate beschränkt ist.

Unser Ziel war daher die Entwicklung einer regiospezifischen Fluorierungsreaktion für die späte Funktionalisierung von Arenen, die zugleich eine größere Substratbreite zulässt, eine Vielzahl an funktionellen Gruppen toleriert und dirigierende Gruppen vermeidet. Unsere Strategie wird in Gleichung (1) gezeigt und basiert auf der Synthese von neuen Arylpalladium-Komplexen, die mit dem elektrophilen Fluorierungsreagens Selectfluor^[18] zu aromatischen Fluoriden reagieren.

Unsere Überlegungen zum Entwurf von Übergangsmetallkomplexen, die eine effiziente Fluorierung ermöglichen, gingen von der Beobachtung aus, dass Palladium den Aufbau von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen,^[19,20] einschließlich C-F-Bindungen bei speziellen Substraten,^[14,21] vermittelt. Ein entscheidendes Kriterium war, dass die Position der Fluorierung exakt vorhersagbar, steuerbar und an jeder Stelle am aromatischen Ring möglich sein sollte. Als Substrate wählten wir funktionalisierte aromatische Boronsäuren, die an der gewünschten Position fluoriert werden sollten. Boronsäuren sind leicht verfügbar und tolerieren eine Vielzahl von funktionellen Gruppen, die auch in PET-Tracern vorkommen. Zudem sind sie geeignete Nucleophile für die Transmetallierung auf Palladium und können in komplexe Moleküle einführt werden.^[22]

Eine Vielzahl von bekannten Arylpalladium-Komplexen mit üblichen Ligandsystemen wurde getestet, von denen aber keiner zum gewünschten Fluorierungsprodukt führte. Wir haben daher neuartige Palladiumkomplexe entworfen, die einen zweizähnigen Liganden mit einem neutralen und einem anionischen Stickstoff-Donoratom zur Koordinierung an Palladium enthalten. Unsere Überlegung war, dass Stickstoffliganden sich gegenüber einer Oxidation durch die elektrophilen Fluorierungsreagentien inert verhalten. Weiter sollten diese Liganden hochvalente Arylpalladiumfluoride bei der reduktiven Eliminierung zur C-F-Bindung unterstützen und eine konkurrierende reduktive Eliminierung zur C-N-Bindung verhindern.

Der Palladiumacetat-Komplex **1** wurde durch eine bekannte Sulfonamidinsertion^[23] in die Palladium-Kohlenstoff-Bindung des von Benzochinolin abgeleiteten Palladacyclus **3**^[24] und anschließenden Ligandenaustausch von Chlorid zu Acetat hergestellt [Gl. (2)]. Die Arylpalladium-Komplexe



4a–m wurden durch Transmetallierungen mit zwölf unterschiedlichen Arylborsäuren hergestellt (Tabelle 1). Diese Umsetzungen gelangen bei 23 °C in basischer Lösung in Methanol/Benzol und führen im 400-mg-Maßstab nach chromatographischer Reinigung auf Kieselgel zu luft- und feuchtigkeitsstabilen, gelben Feststoffen in 65–91 % Ausbeute. Alle von Komplex **1** abgeleiteten Palladiumverbindungen tolerieren funktionelle Gruppen, die typischerweise in biologisch aktiven Verbindungen vorgefunden werden, z.B. Alkohole, Heterocyclen oder primäre Amide. Der Phenylpalladium-Komplex **4a** ($R = H$) kristallisierte in einer quadratisch-planaren Geometrie mit dem Phenylrest in *trans*-Position zum κ^1 -Sulfonamidligand (Abbildung 1). Diese *trans*-Stellung könnte von entscheidender Bedeutung sein, um den unerwünschten Aufbau einer C-N-Bindung durch reduktive Eliminierung zu verhindern.^[25]

Tabelle 1: Transmetallierung zu Arylpalladium(II)-Komplexen.

Boronsäure	Ausb. [%]	Boronsäure	Ausb. [%]
Ph-B(OH) ₂	4a 76	HO-B(OH) ₂	4g 70
tBu-Ph-B(OH) ₂	4b 85	MeO-B(OH) ₂	4h 79
Ph-B(OH) ₂	4c 91	Br-B(OH) ₂	4i 65
HO-B(OH) ₂	4d 80	Cl-B(OH) ₂	4k 90
H-C(=O)-B(OH) ₂	4e 71	F ₃ C-B(OH) ₂	4l 88
H ₂ N-C(=O)-B(OH) ₂	4f 73	Indole-B(OH) ₂	4m^a 76

[a] Boc = *tert*-butyloxycarbonyl.

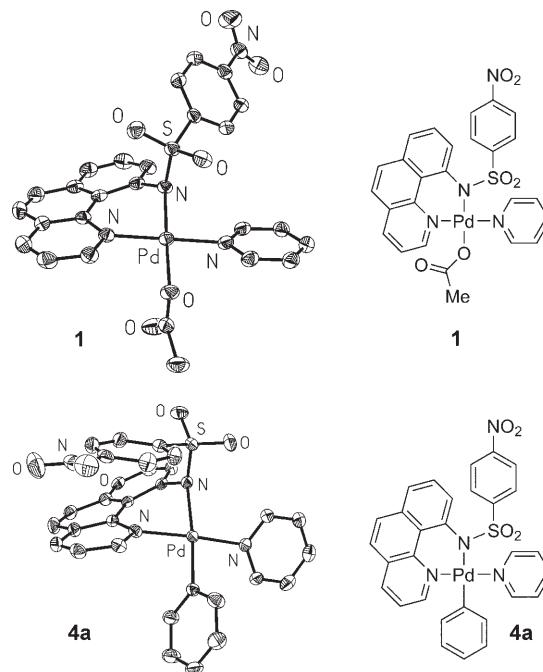


Abbildung 1. ORTEP-Diagramme von **1** und **4a** mit thermischen Ellipsoiden für 50 % Wahrscheinlichkeit. Das Sulfonamid-Stickstoffatom befindet sich in *trans*-Stellung zum Acetat- bzw. Arylliganden.

Die Fluorierungsreaktionen mit den Arylpalladium-Komplexen **4a–m** und dem elektrophilen Reagens Selectfluor (2) führten regiospezifisch zu den aromatischen Fluoriden **5a–m** in 31–82 % Ausbeute (Tabelle 2). Die Methode toleriert verschiedenste funktionelle Gruppen. Besonders be-

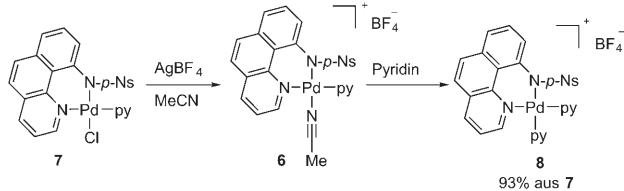
Tabelle 2: Elektrophile Fluorierung ausgehend von Arylpalladium(II)-Komplexen.

4	Produkt	Ausb. [%]	4	Produkt	Ausb. [%]
4a		5a ^[a] 81	4g		5g ^[b] 31
4b		5b ^[a] 79	4h		5h ^[b] 46
4c		5c 72	4i		5i 73
4d		5d 70	4k		5k 82
4e		5e 61	4l		5l ^[a] 54
4f		5f 74	4m		5m ^[b] 60

[a] Wegen des niedrigen Siedepunkts des Produkts wurde die Ausbeute durch ^{19}F -NMR-Spektroskopie bestimmt. [b] Als Lösungsmittel wurde Aceton verwendet.

merkenswert ist die Fluorierung von Arenen mit protischen Funktionalitäten, die durch nucleophile aromatische Substitutionen üblicherweise nicht gelingt, da die Basizität der Fluoridionen in für Substitutionsreaktionen geeigneten Lösungsmitteln zu hoch ist.^[10] Die neue Methode macht auch elektronenreiche aromatische Fluoride (**5b**, **5g**, **5h**), die über eine späte Fluorierung durch nucleophile aromatische Substitution nicht hergestellt werden können, regiospezifisch zugänglich. Die Substratbreite der Reaktion wurde weiter auf elektronenarme Arene (**5e**, **5l**), Heteroarene (**5m**) und *ortho*-substituierte Arene (**5k**) ausgeweitet. Die Fluorierungen gelingen bei 50°C innerhalb von 30 Minuten in Acetonitril oder Aceton als Lösungsmittel. Unabhängig davon, ob die Fluorierungen unter Schutzgasatmosphäre oder in einem offenen Gefäß an der Luft durchgeführt wurden, konnten die gleichen Ausbeuten erzielt werden.

Der Verbleib des Palladiums nach der Fluorierung wurde ebenfalls untersucht. Wir fanden den kationischen Komplex **6**, der separat durch Versetzen des Palladiumchlorid-Komplexes **7** mit Silbertetrafluoroborat in Acetonitril hergestellt werden konnte (Schema 1). Die anschließende Reaktion von Komplex **6** mit einem Äquivalent Pyridin führte zum stabilen Palladiumtetrafluoroborat **8**, das isoliert und charakterisiert wurde. Die Zugabe von Pyridin nach der Fluorierung (Tabelle 2) führte ebenfalls zum Komplex **8**, woraus zu schließen ist, dass der Pyridylsulfonamidligand während der Reaktion am Palladium koordiniert bleibt. Die Stabilität des Ligand-



Schema 1. Separate Synthese des Palladium-Nebenprodukts **6**. *p*-Ns = *para*-nitrobenzolsulfonyl.

Metall-Komplexes lässt eine katalytische Variante der hier vorgestellten Fluorierung möglich erscheinen.

Übergangsmetallkatalysierte Methoden zum Aufbau von Kohlenstoff-Fluor-Bindungen sind für sich genommen ein wichtiges Forschungsziel. Bei der Synthese von PET-Tracern ist die Reaktion mit stöchiometrischen Mengen an Übergangsmetall jedoch vorteilhaft, da stöchiometrische Reaktionen schneller ablaufen als ihre katalytischen Varianten. Schließlich ist der Zeitfaktor bei der Herstellung von PET-Tracern mit Blick auf die kurze Halbwertzeit von ^{18}F entscheidend. Preis und Toxizität des Palladiums spielen hier nur eine untergeordnete Rolle, da die PET-Tracer in pikomolaren Mengen eingesetzt und vor der Injektion *in vivo* durch HPLC gereinigt werden.

Die hier präsentierte Fluorierungsreaktion könnte über zwei unterschiedliche Mechanismen ablaufen: elektrophile Palladium-Kohlenstoff-Spaltung oder reduktive Eliminierung ausgehend von hochvalentem Palladiumfluorid.^[21] Dabei könnte die Redoxaktivität von Palladium(II) eine entscheidende Bedeutung für die Fluorierung haben. Dies würde eher auf eine hochvalente Palladiumfluoridspezies als Intermediat hindeuten, das anschließend durch reduktive Eliminierung die C-F-Bindung knüpft.^[26]

Zusammenfassend haben wir eine Palladium-vermittelte Fluorierung von Arylboronsäuren entwickelt, die die C-F-Bindung im letzten Schritt aufbaut. Die Reaktion toleriert eine Vielzahl von funktionellen Gruppen, ermöglicht eine große Substratbreite und ist regioselektiv, sodass nun eine allgemeine Methode für die späte Einführung von Fluor in funktionalisierte Arene zur Verfügung steht. Die Methode könnte neuartige PET-Tracer für biomedizinische Anwendungen zugänglich machen. Zwar sind elektrophile ^{18}F -Quellen bereits verfügbar, in der Biomedizin würde man aber $^{18}\text{F}^-$ -Nucleophile bevorzugen, da diese mit hoher spezifischer Aktivität hergestellt werden können.^[3] Daraus leitet sich als Ziel ab, elektrophile Fluorquellen ausgehend von nucleophilem Fluorid ($^{18}\text{F}^-$) zu entwickeln. Die Anwendung der hier vorgestellten chemischen Transformation in Kombination mit bekannten Fluorquellen verspricht den Zugang zu neuen PET-Tracern und könnte damit auf die biomedizinische Forschung im Bereich der Krebs- und neurodegenerativen Erkrankungen, die Gentherapie und die Wirkstoffentwicklung Auswirkungen haben.

Experimentelles

Repräsentative Fluorierung (4-Fluorbiphenyl, **5c**): Eine Lösung von Selectfluor (**2**) (85.0 mg, 0.240 mmol, 1.20 Äquiv.) in Acetonitril

(6.0 mL) wird bei 50°C mit dem Arylpalladiumkomplex **4c** (143 mg, 0.200 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt. Der Komplex wird dabei in fester Form in zehn Portionen binnen 10 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wird anschließend 20 Minuten bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 23°C wird Pyridin (8.1 µL, 0.10 mmol, 1.0 Äquiv.) zur Reaktionsmischung hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird durch eine Schicht Celite gefiltert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (Kieselgel, Hexan/Essigester 99:1 (v/v)) gereinigt und ergibt 24.8 mg des gewünschten Produkts in Form eines weißen Feststoffs (72% Ausbeute).

CCDC-675999 (**1**) und CCDC-676000 (**4a**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.

Eingegangen am 8. Mai 2008

Online veröffentlicht am 4. Juli 2008

Stichwörter: Boronsäuren · Fluorierungen · Palladium · Synthesemethoden · Tomographie

- [1] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- [2] M. E. Phelps, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 9226–9233.
- [3] M.-C. Lasne, C. Perrio, J. Rouden, L. Barré, D. Roeda, F. Dolle, C. Crouzel in *Contrast Agents II—Optical, Ultrasound, X-ray and Radiopharmaceutical Imaging*, Vol. 222 (Hrsg.: W. Krause), Springer, Berlin, **2002**, S. 201–258.
- [4] P. Liu, L. S. Lin, T. G. Hamill, J. P. Jewell, T. J. Lanza, Jr., R. E. Gibson, S. M. Krause, C. Ryan, W. Eng, S. Sanabria, X. Tong, J. Wang, D. A. Levorse, K. A. Owens, T. M. Fong, C.-P. Shen, J. Lao, S. Kumar, W. Yin, J. F. Payack, S. A. Springfield, R. Hargreaves, H. D. Burns, M. T. Goulet, W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3427–3430.
- [5] A. H. Jacobs, H. Li, A. Winkeler, R. Hilker, C. Knoess, A. Rüger, N. Galldiks, B. Schaller, J. Sobesky, L. Kracht, P. Monfared, M. Klein, S. Vollmar, B. Bauer, R. Wagner, R. Graf, K. Wienhard, K. Herholz, W. D. Heiss, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2003**, *30*, 1051–1065.
- [6] R. Weissleder, *Science* **2006**, *312*, 1168–1171.
- [7] J. K. Räty, T. Liimatainen, M. U. Kaikkonen, O. Gröhn, K. J. Airenne, S. Ylä-Herttualal, *Mol. Ther.* **2007**, *15*, 1579–1586.
- [8] R. J. Hargreaves, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2008**, *83*, 349–353.
- [9] G. Balz, G. Schiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1186–1190.
- [10] G. Sandford, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 90–104.
- [11] D. J. Adams, J. H. Clark, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 225–231.
- [12] H. Sun, S. G. DiMagno, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2786–2791; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2720–2725.
- [13] F. A. Davis, W. Han, C. K. Murphy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4730–4737.
- [14] K. L. Hull, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134–7135.
- [15] V. V. Grushin, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1006–1014.
- [16] D. V. Yandulov, N. T. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1342–1358.
- [17] V. V. Grushin, W. J. Marshall, *Organometallics* **2007**, *26*, 4997–5002.
- [18] P. T. Nyffeler, S. G. Durón, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 196–217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192–212.
- [19] A. R. Muci, S. L. Buchwald in *Cross-Coupling Reactions—A Practical Guide*, Vol. 219 (Hrsg.: N. Miyaura), Springer, Berlin, **2002**, S. 131–209.
- [20] J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852–860.
- [21] A. W. Kaspi, A. Yahav-Levi, I. Goldberg, A. Vigalok, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 5–7.
- [22] *Boronic acids. Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine* (Hrsg.: D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [23] A. R. Dick, M. S. Remy, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *Organometallics* **2007**, *26*, 1365–1370.
- [24] G. E. Hartwell, R. V. Lawrence, M. J. Smas, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 912.
- [25] K. Fujita, M. Yamashita, F. Puschmann, M. M. Alvarez-Falcon, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9044–9045.
- [26] T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.