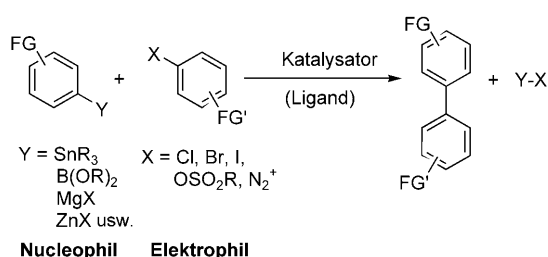


Biarylbindung mithilfe von C-Abgangsgruppen: Warum nicht?*

Sergio Mauricio Bonesi,* Maurizio Fagnoni und Angelo Albini

Abgangsgruppen · Arylierungen · Biphenyle ·
C-C-Aktivierung · C-C-Kupplungen

Biaryl- und Polyarylstrukturen sind häufige Struktur motive von Naturstoffen, einschließlich medizinisch aktiven Verbindungen, und werden auch als vielseitige Liganden in der Synthesechemie genutzt. Die Einführung eines aromatischen oder heteroaromatischen Rings, zumeist eines (substituier ten) Phenylrings, ist eine häufige Strategie bei der Entwick lung einer pharmazeutischen Leitsubstanz. Wie in Schema 1



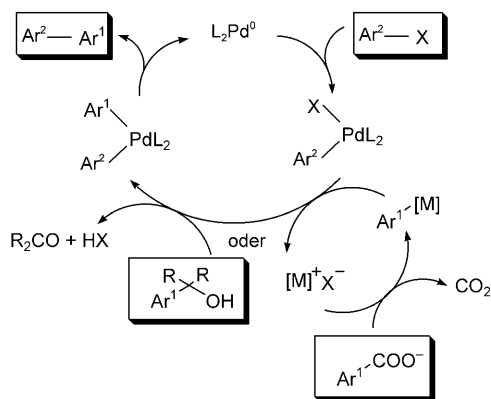
Schema 1. Übergangsmetallvermittelte Synthese von Biarylen.

gezeigt, werden Aryl-Aryl-Bindungen durch Kupplung eines nucleophilen Bausteins $\text{Ar}-\text{Y}$ (mit $\text{Y} = \text{SnR}_3$, MgX , BR_2 , ZnX , entsprechend der Stille-, Kumada-, Suzuki- bzw. Negishi-Reaktion) mit einem elektrophilen Reagens $\text{Ar}-\text{X}$ (mit $\text{X} = \text{Halogen}$, Sulfonat oder ein Diazoniumsalz) gebildet.^[1a] Solche Kreuzkupplungen haben sich als sehr erfolgreich in der Synthesechemie erwiesen, wobei jedoch einige Einschränkungen bleiben. So sind in manchen Fällen recht energische Bedingungen und/oder stöchiometrische Mengen eines teuren oder feuchtigkeitsempfindlichen metallorganischen Reagens erforderlich. Wie aus Schema 1 ersichtlich ist, wird in den oben erwähnten Reaktionen die Aryl-C-Bindung auf Kosten einer Aryl-Metall-, Aryl-Halogen-, Aryl-O- oder

Aryl-N-Bindung gebildet. Die direkte Arylierung durch Funktionalisierung einer Aryl-C(H)-Bindung, bei der Wasserstoff durch die Arylgruppe substituiert wird, wurde kürzlich ebenfalls entwickelt.^[1b]

Gewöhnlich wird aber nicht in Erwägung gezogen, dass eine Aryl-Kohlenstoff-Bindung durch Spaltung einer anderen Aryl-C-Bindung gebildet werden kann, nämlich mithilfe einer Kohlenstoff-basierten Abgangsgruppe. Dies scheint zunächst wenig überraschend, wenn man die Energien vergleicht, die für die Abspaltung eines Halogenatoms in Arylhalogeniden (BDE $\text{Ph}-\text{I}$: $67.2 \text{ kcal mol}^{-1}$,^[2a] $\text{Ph}-\text{Cl}$: $97.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ^[2a]) und für die Spaltung einer $\text{Ph}-\text{CO}$ -Bindung (BDE = $113.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ in Pyrethroid-Modellethern)^[2b] oder einer $\text{Ph}-\text{CN}$ -Bindung (BDE = $134 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[2c] benötigt werden. Zwar wurde die photoinduzierte Substitution einer Cyanogruppe in aromatischen Nitrilen bereits vor 30 Jahren beschrieben,^[3] hierbei wurde allerdings eine Alkyl- und keine Arylgruppe in das Molekül eingeführt.^[4]

Daher ist es interessant, dass kürzlich eine neue Klasse metallvermittelter Reaktionen beschrieben wurde, die Arylcarbinole, -nitrile und -carbonsäure in guten bis hervorragenden Ausbeuten in Biaryle überführen. Arylnitrile dienen hierbei als elektrophile Komponente in der Kreuzkupplung mit Aryl-Grignard-Reagentien unter Ni-Katalyse, während Arylcarbinole und Arylcarbonsäuren, wie in Schema 2 zusammengefasst, das metallorganische Reagens als Nucleophil in Pd- oder Pd/Cu-vermittelten Reaktionen mit Arylhalogeniden ersetzen.

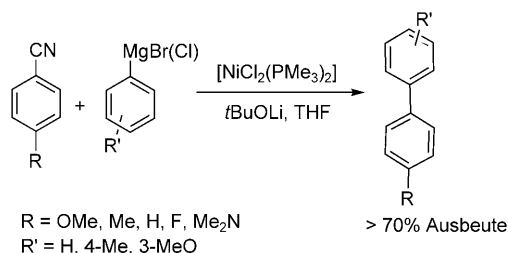


Schema 2. Biarylsynthese ausgehend von Arylcarbinolen und Arylcarbonsäuren durch Pd- oder Pd/Cu-vermittelte Reaktionen.

[*] Prof. S. M. Bonesi
CIHIDECAR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, 3er Piso, Pabellón II, Cdad. Universitaria, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, 1428, Buenos Aires (Argentina)
Fax: (+54) 11-4576-3346
E-Mail: smbonesi@qo.fcen.uba.ar
Prof. M. Fagnoni, Prof. A. Albini
Department of Organic Chemistry, University of Pavia (Italy)
Fax: (+39) 0382-987323

[**] S.M.B. ist Mitglied im CONICET-Forschungsverband.

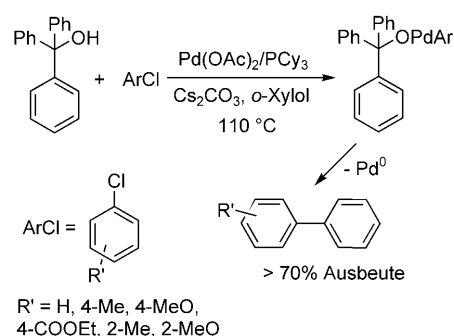
Im Prinzip können Arylcyanide bei der katalytischen Bildung von Aryl-C-Bindungen als Pseudohalogenide fungieren, allerdings wurden hierzu erst wenige Fälle beschrieben.^[5,6] Während die Palladium-katalysierten Reaktionen von Arylhalogeniden generell reibungslos verlaufen, erfordert die Aktivierung von Arylcyaniden die spezifische Reaktivität niedervalenter Nickelspezies.^[5,6] Miller et al. haben vor kurzem die Kreuzkupplung zahlreicher Benzonitrile mit Aryl-Grignard-Reagentien (2 Äquiv.) in Gegenwart von Dichlorobis(trimethylphosphan)nickel (5 Mol-%) in siedendem THF gezeigt.^[6a,b] Die Zugabe von *t*BuOLi oder PhSLi war erforderlich, um den ansonsten konkurrierenden Angriff am Nitrilkohlenstoff zu unterdrücken (Schema 3). Die Methode



Schema 3. Biarylbindung durch Aktivierung von Aryl-C(N)-Bindungen.

wurde erfolgreich auf Benzonitrile mit elektronenschiebenden oder -ziehenden Substituenten angewendet, ebenso wie auf heteroaromatische Nitrile wie 2-Thiophencarbonitril und 2-Pyridincarbonitril (Ausbeuten > 70%). Mit der Kumada-Kupplung,^[7] in der Arylhalogenide eingesetzt werden, kann die Methode zurzeit jedoch nicht konkurrieren, obgleich Arylcyanide elegante Anwendungen in ähnlichen Reaktionen fanden, insbesondere in der Nickel-katalysierten Kreuzkupplung mit Alkynylzink-^[6c] und Alkenyl-Grignard-Reagentien^[6d] zur Bildung der entsprechenden Arylalkine bzw. Arylalkene.

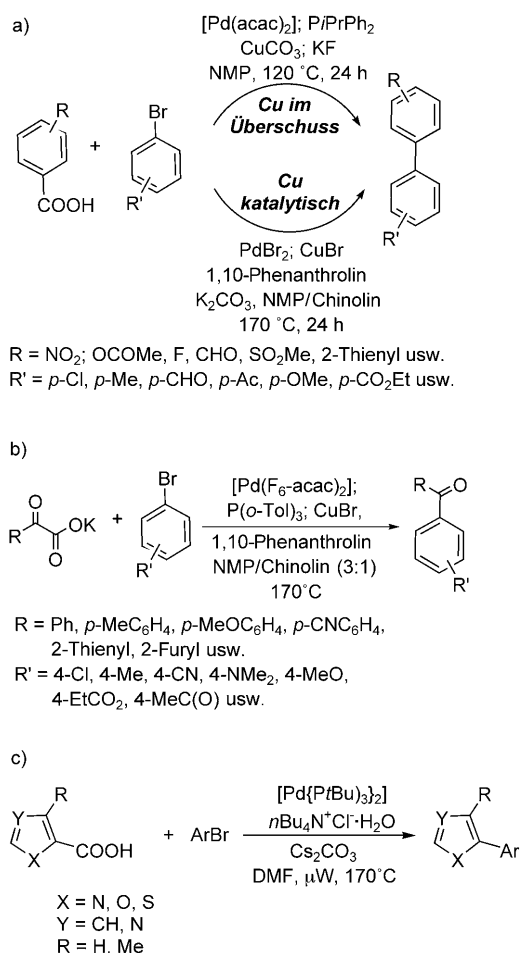
Ein besserer Ansatz könnte sein, die Stabilität des nucleophilen Partners in der Biarylsynthese zu erhöhen, indem man das Arylmetallderivat ersetzt. Miura et al. haben zu diesem Zweck die α,α -disubstituierten Arylmethanole eingeführt^[8] und schlugen die anfängliche Bildung eines Arylpalladium(II)-alkoholats vor, gefolgt von β -Spaltung und reduktiver Eliminierung von Benzophenon oder Aceton (Schemata 2 und 4). Bei der Reaktion mit Arylchloriden oder -bromiden konkurriert hierbei jedoch die *ortho*-C(H)-Arylierung effizient mit der gewünschten *ipso*-Substitution unter Bildung der C-C-Bindung. Zwei Herangehensweisen wurden erforscht, um die Reaktion hin zur *ipso*-Substitution zu lenken: 1) Blockieren der *ortho*-Positionen im Carbinolsubstrat oder 2) die Verwendung eines sperrigen Phosphanliganden wie PCy₃ (Cy = Cyclohexyl), um die β -Kohlenstoff-Eliminierung hervorzurufen. Die besten Bedingungen wurden mit Pd(OAc)₂ (5 Mol-%) als Katalysator, PCy₃ (10 Mol-%) als Ligand und Caesiumcarbonat (3 Äquiv.) als Base in siedendem *o*-Xylol bei Reaktionszeiten von 15–48 h gefunden. Die Ausbeuten lagen im Bereich von 50–95 %, und 1–2 Äquivalente Arylbromid wurden typischerweise zum Umsatz von 1 Äquivalent des Carbinols eingesetzt (Schema 4).



Schema 4. Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Arylcarbinolen und Arylhalogeniden.

Die Verwendung sterisch anspruchsvoller und elektronenreicher Phosphane ermöglichte ferner die Verwendung von Arylchloriden (z. B. 4- oder 2-substituierten Chlorbenzolderivaten) anstelle der Bromide, wobei die Biphenyle in guten Ausbeuten (74–98 %) erhalten wurden.^[9] Bemerkenswerterweise waren mit dieser Methode sterisch überfrachtete Biphenyle zugänglich, trotz der Sperrigkeit der Diaryl- bzw. Dialkylcarbinoleinheit.^[9] Heteroaromatische Diphenylmethanole reagierten ebenso unter den oben angegebenen Bedingungen und wurden z. B. für die Synthese von Oligoarylverbindungen, die eine Thiopheneinheit enthielten, verwendet. Darüber hinaus verliefen die Kreuzkupplungen von 2-Thienyl- und 2-Furyl(diphenyl)methanolen mit Chlorbenzol innerhalb von 2 h mit vollständigem Umsatz unter Bildung der 2-Phenylthiophene bzw. 2-Phenylfurane.^[9] Andere sterisch anspruchsvolle Liganden wie P(Biphenyl-2-yl)(*t*Bu)₂ erwiesen sich als nützlich für die Synthese von 5,5'-Biaryl-2,2'-dithiophenen.^[10] Kotschy et al. übertrugen Miuras Methode auf die Synthese von α,α -Diphenylbenzo[b]thienylmethanol-Derivaten; so wurde α,α -Diphenylbenzo[b]thien-2-yl-methanol erfolgreich in 2-Position *ipso*-aryliert, was zur selektiven Bildung von 2-Arylbenzo[b]thiophen-Derivaten führte (70–97 % Ausbeute). Gleichermäßen wurde α,α -Diphenylbenzo[b]thien-3-yl-methanol mit Arylbromiden gekuppelt, um 3-Arylbenzo[b]thiophene zu erhalten.^[11] α,α -Disubstituierte 3-Thiophenmethanole bildeten 2,3-Diarylthiophene durch selektive 2,3-Diarylierung in der Reaktion mit Arylbromiden unter Palladium-katalysierten Bedingungen, einhergehend mit der Spaltung der C-H- und C-C-Bindungen in den Positionen 2 bzw. 3.^[12] Insgesamt besteht die gute Möglichkeit, α,α -disubstituierte Arylmethanole anstelle der aggressiveren nucleophilen Arylmetalle einzusetzen, auch wenn die energischen Bedingungen (Reaktionstemperatur von 130–160 °C) eine starke Einschränkung bilden.

Der sicher bedeutendste Durchbruch bei der Entwicklung von C-haltigen Abgangsgruppen in der Biarylsynthese stammt von Gooßen et al., die die decarboxylierende Kreuzkupplung von Arylcarboxylaten mit Arylhalogeniden beschrieben haben.^[13,14] Die Methode basiert auf einem Katalysatorsystem bestehend aus einem Kupfersalz, das die Eliminierung von CO₂ aus der Carboxylatgruppe begünstigt, und einem Zweielektronenaustauschkatalysator (typischerweise ein Pd-Komplex), der die Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden vermittelt (Schema 5a). Die ursprüngliche Me-



Schema 5. Decarboxylierende Kreuzkupplung zwischen a) Arylcarbonsäuren und Arylhalogeniden und b) α -Oxocarboxylaten und Bromarenen. c) Mikrowellenunterstützte Pd-katalysierte arylierende Kreuzkupplung von Heteroarylcarbonsäuren mit Arylbromiden.

thode wurde auf Arylbromide angewendet und erforderte die Verwendung einer stöchiometrischen Menge an Kupfersalz. Die Bedingungen waren: 1 Äquiv. Arylbromid, 1.5 Äquiv. Carbonsäure, 1.5 Äquiv. CuCO_3 , 1.5 Äquiv. KF, 2 Mol-% $\text{Pd}(\text{acac})_2$, 6 Mol-% $\text{P}(\text{Pr})\text{Ph}_2$, Molekularsieb (500 mg), Lösungsmittel *N*-Methylpyrrolidin (NMP), 120 °C. Die Anwesenheit von Fluorid und die kontinuierliche Entfernung von Wasser (mithilfe des Molekularsiebs) waren entscheidend für eine effiziente Reaktion.^[13,14] Spätere Arbeiten hatten unter anderem zum Ziel, die Menge an Kupfersalz zu verringern, und tatsächlich genügten bei erhöhten Temperaturen katalytische Mengen an Cu-Komplexen. Typische Bedingungen waren: 1–3 Mol-% PdBr_2 , 5–10 Mol-% Cu-Katalysator, 5–10 Mol-% 1,10-Phenanthrolin, K_2CO_3 , 170 °C, Lösungsmittel NMP/Chinolin (3:1).^[14] Die Reaktion tolerierte Arylbromide mit sowohl elektronenreichen als auch elektronenarmen Substituenten. Eine bemerkenswerte Vielfalt an Carbonsäuren konnte in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Kupfer umgesetzt werden. War die Methode anfangs auf Benzoesäuren beschränkt, die in *ortho*-Position elektronenarme Substituenten tragen, so war es durch Verwendung von Aryltriflaten anstelle der Arylhalogenide möglich, den An-

wendungsbereich auf die Kreuzkupplung von *meta*- und *para*-substituierten Benzoesäuren zu erweitern.^[15] Tatsächlich behindert das schwach koordinierende Triflatanion den Decarboxylierungsschritt nicht, wohingegen Halogenide dies tun. Eine weitere Abwandlung des Cu/Pd-Katalysatorsystems (PdI_2 , Bis(*tert*-butyl)biphenylphosphan/CuI, Phenanthrolin) ermöglichte sogar die Kupplung mit offenkundig unreaktiven, elektronenreichen Chlorarenen wie ArCl ($\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$).^[16] Die Verwendung von Silbersalzen anstelle von Kupfersalzen scheint nicht von Vorteil, da große Mengen an Ag_2CO_3 (3 Äquiv.) und hohe Konzentrationen an Pd und As erforderlich sind.^[17]

Erwähnenswert ist, dass in einer verwandten Decarboxylierung α -Oxocarbonsäuresalze in einer Kreuzkupplung mit Halogenarenen verwendet wurden, um Ketone zu erzeugen (Schema 5b).^[16,18]

Durch Anwendung von Mikrowellenbestrahlung konnten heteroaromatische (hauptsächlich elektronenreiche) Carboxylate und Arylbromide in einer kupferfreien Pd-katalysierten Synthese zu Biarylen umgesetzt werden (Schema 5c).^[19] Bemerkenswerterweise war die Reaktion in nur 8 min mit $[\text{Pd}(\text{PrBu})_3]_2$ (5 Mol-%) als Katalysator abgeschlossen (typische Bedingungen: 1 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-\cdot\text{H}_2\text{O}$, 1.5 Äquiv. Cs_2CO_3 in DMF bei 170 °C).

Die Anwendung von Kohlenstoff-basierten Abgangsgruppen in der Biarylsynthese befindet sich noch in den Anfängen, das Potenzial dieser Strategie ist aber deutlich aufgezeigt worden. Im Hinblick auf die elektrophile Komponente scheint die Verwendung eines Arylnitrils – obwohl faszinierend – kaum konkurrenzfähig gegenüber der Verwendung von Arylhalogeniden oder Arylestern zu sein. Bei den Arylnucleophilen bietet die Verwendung von α,α -Diphenyl- bzw. Dimethylcarbinolen den Vorteil, dass die Arylmetall-Zwischenstufe in situ erzeugt wird (durch Eliminierung von Benzophenon oder besser Aceton) – allerdings sind die Carbinole nicht einfach verfügbar und erfordern in jedem Fall einen zusätzlichen Schritt für die Herstellung aus den Estern. Von Carbonsäuren (oder ihren Metallsalzen) kann hingegen behauptet werden, dass sie sich als wertvolle Kandidaten zum Ersatz von Arylboronsäuren oder metallorganischen Verbindungen etabliert haben, denn letztere sind teuer, schwierig herzustellen und oft unverträglich mit funktionellen Gruppen. Arylcarbonsäuren sind dagegen leicht verfügbar, billig, einfach handhabbar, und sie wurden bereits für die Synthese wertvoller Verbindungen, z.B. des Angiotensin-II-Inhibitors Valsartan^[20] und des Fungizids Boscalid, genutzt.^[13] Eine weitere Verbesserung der experimentellen Vorschrift sollte darauf abzielen, die Reaktionstemperatur zu senken und umweltschonendere Reagentien einzusetzen. Einer breiten Nutzung C-basierter Abgangsgruppen in Arylierungsreaktionen sollte dann nichts mehr im Wege stehen.

Eingegangen am 31. Juli 2008,
 veränderte Fassung am 16. September 2008
 Online veröffentlicht am 26. November 2008

[1] a) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, 54, 263–303; b) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174–238.

- [2] a) C. Galli, T. Pau, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2893–2904; b) T. Takagi, N. Mikami, T. Matsuda, J. Miyamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 779–782; c) C. Galli, P. Gentili, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 67–76.
- [3] A. N. Frolov, *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 139–161.
- [4] Ein bemerkenswerter Fall von C-Abgangsgruppen ist die Migration von (hauptsächlich tertiären) Alkylgruppen in Alkylbenzolderivaten in einer Dealkylierungs-/Alkylierungssequenz unter Friedel-Crafts-Katalyse.
- [5] M. Tobisu, N. Chatani, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 300–307.
- [6] a) J. A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6991–6993; b) J. A. Miller, J. W. Dankwardt, J. A. Penny, *Synthesis* **2003**, *11*, 1643–1648; c) J. M. Penny, J. A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4989–4992; d) J. A. Miller, J. W. Dankwardt, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1907–1910.
- [7] Siehe z.B.: L. Ackermann, R. Born, J. H. Spatz, D. Meyer, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7382–7386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7216–7219.
- [8] Y. Terao, H. Wakui, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10407–10408.
- [9] Y. Terao, H. Wakui, M. Nomoto, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5236–5243.
- [10] A. Yokooji, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6757–6763.
- [11] A. B. Bíró, A. Kotschy, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1364–1368.
- [12] M. Nakano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8309–8311.
- [13] L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664.
- [14] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824–4833.
- [15] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120.
- [16] L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7211–7214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7103–7106.
- [17] J.-M. Becht, C. Catala, C. Le Drian, A. Wagner, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1781–1783.
- [18] L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085–3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045.
- [19] P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350–11351.
- [20] L. J. Gooßen, B. Melzer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7473–7476.