

Palladiumkatalysierte direkte Arylierungen von Heteroarenen mit Tosylaten und Mesylaten**

Lutz Ackermann,* Andreas Althammer und Sabine Fenner

Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen zwischen organischen Halogeniden oder Triflaten und metallorganischen Reagentien zählen zu den wichtigsten Verfahren zur regio-selektiven Knüpfung von C(sp²)-C(sp²)-Bindungen.^[1–3] Die Anwendung auf heteroaromatische Substrate eröffnete neuartige Synthesewege zu substituierten Heterocyclen, wichtigen Strukturelementen in biologisch aktiven Substanzen und für die Materialwissenschaften.^[4] Allerdings sind die benötigten metallorganischen Nucleophile häufig nicht kommerziell erhältlich, und ihre Verwendung führt zu unerwünschten Nebenprodukten. Aus diesem Grund wurden in den vergangenen Jahren direkte Arylierungen^[5] von Heteroarenen^[6] im Sinne von C-H-Funktionalisierungen als umweltfreundliche und ökonomische Alternativen entwickelt.

Der Einsatz von Tosylaten und Mesylaten als Elektrophilen in Kreuzkupplungen ist vorteilhaft, da diese aus leicht zugänglichen Startmaterialien hergestellt werden können. Weiterhin sind diese Sulfonate einfach handhabbar, weil sie hydrolysestabil und kristallin sind, dafür allerdings weniger reaktiv in übergangsmetallkatalysierten Umsetzungen. So wurden allgemein anwendbare Methoden für palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen solcher Sulfonate mit metallorganischen Nucleophilen erst kürzlich entwickelt.^[7] Trotz dieser bemerkenswerten Fortschritte wurden nachhaltigere palladiumkatalysierte^[8] direkte Arylierungen im Sinne von C-H-Funktionalisierungen mit Tosylaten als Elektrophilen bisher nicht beschrieben. Wir stellen nun eine Vorschrift für die ersten palladiumkatalysierten direkten Arylierungen mit Tosylaten vor. Unsere Untersuchungen umfassen direkte Arylierungen von Heteroarenen mit Tosylaten und erste atomökonomische^[9] direkte Arylierungen mit Mesylaten als Elektrophilen.

Im Rahmen unserer Arbeiten zu metallkatalysierten C-H-Funktionalisierungen^[10] untersuchten wir Metallkatalysatoren für anspruchsvolle direkte Arylierungen von Heteroarenen mit elektronenreichen, und somit desaktivierten, aromatischen Tosylaten (siehe Tabelle S-1 und S-2 in den Hintergrundinformationen). Interessanterweise lieferte ein Ka-

talysatorsystem aus Pd(OAc)₂, dem Monophosphanbiphenylliganden X-Phos (**1**)^[11] und der Base K₂CO₃ in DMF/*t*BuOH oder 1,4-Dioxan/*t*BuOH die besten Ergebnisse. Während der Zusatz von Alkoholen in direkten Arylierungen ungewöhnlich ist, erwies sich *t*BuOH in herkömmlichen Kreuzkupplungen von Aryltosylaten häufig als das beste (Co)Solvens.^[7] Die Zugabe katalytischer Mengen an *t*BuCO₂H^[12] war nützlich in direkten Arylierungen des Heteroarens **2a** (Tabelle 1).

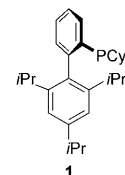


Tabelle 1: Direkte Arylierungen von Benzoxazol (**2a**) mit den Tosylaten **3**.^[a]

Nr.	3	Produkt		Ausb. [%]
1			4a	89
2			4b	85 ^[b]
3			4c	82
4			4d	78
5			4e	97
6				91 ^[c]
7			4f	95
8			4g	82
9			4h	86
10			4i	92
11			4j	88
12			4k	52 ^[b]

[a] Reaktionsbedingungen: **2a** (0.50 mmol), **3** (0.60 mmol), Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), **1** (10 Mol-%), K₂CO₃ (0.75 mmol), *t*BuCO₂H (15 Mol-%), DMF (2 mL), *t*BuOH (1 mL) 100 °C, 18–22 h, Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] 1,4-Dioxan (2 mL), *t*BuOH (1 mL). [c] PdCl₂ (5 Mol-%).

[*] Prof. Dr. L. Ackermann, Dr. A. Althammer, S. Fenner
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-39-6777
E-Mail: Lutz.Ackermann@chemie.uni-goettingen.de
Homepage: <http://www.org.chemie.uni-goettingen.de/ackermann/>


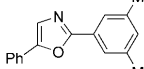

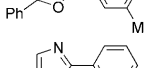

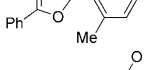

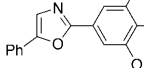

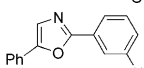
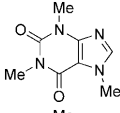
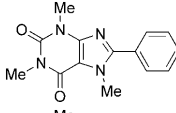
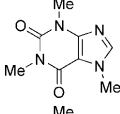
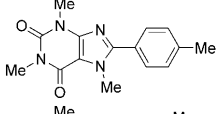
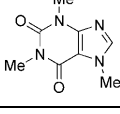
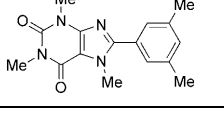
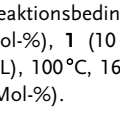
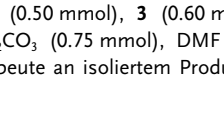
[**] Wir danken der DFG, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Saltigo GmbH (Leverkusen) für großzügige Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200804517> zu finden.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden elektronenarme Aryltosylate mit wichtigen funktionellen Gruppen effizient zu den gewünschten Produkten umgesetzt (Tabelle 1, Nr. 1–4). Zahlreiche anspruchsvollere elektronenreiche Tosylate konnten ebenfalls als Substrate zur direkten Arylierung des Heteroarens **2a** genutzt werden (Nr. 5–11). Katalytische Mengen an preiswerterem PdCl₂ lieferten das Produkt **4e** in einer vergleichbaren Ausbeute (Nr. 5 und 6). Die Methode war nicht beschränkt auf Aryltosylate als Elektrophile, sondern es gelang auch die C-H-Funktionalisierung mit einem Alkenyltosylat (Nr. 12).

Nachfolgend studierten wir die Anwendungsbreite des Palladiumkatalysators in den Arylierungen verschiedener Heteroaren-Pronucleophile mit einem Fokus auf anspruchsvollen elektronenreichen Tosylaten. So wurden Heterocyclen wie Oxazole (Tabelle 2, Nr. 1–5) oder Koffein (Nr. 6–9), re-

Tabelle 2: Direkte Arylierungen der Heteroarene **2** mit den Tosylaten **3**.^[a]


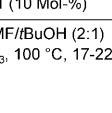

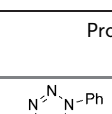

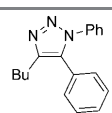

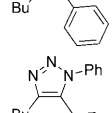

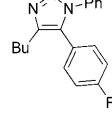

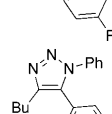

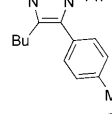

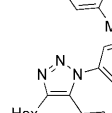

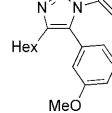

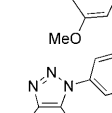

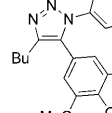
		$\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (5 Mol-\%)} \\ \text{1 (10 Mol-\%)} \\ \text{DMF/tBuOH (2:1)} \\ \text{K}_2\text{CO}_3, 100^\circ\text{C}, 16\text{--}20\text{ h}$			
Nr.	2	3	Produkt	Ausb. [%]	
1		3,5-Me ₂		4l	74
2		3,5-Me ₂		4m	72 ^[b]
3		2-Me		4n	65
4		3,4,5-(OMe) ₃		4o	68
5		3-NMe ₂		4p	72
6		H		4q	58
7		4-Me		4r	76
8		3,5-Me ₂		4s	80
9		3,5-Me ₂		4t	79 ^[b]

[a] Reaktionsbedingungen: **2** (0.50 mmol), **3** (0.60 mmol), Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), **1** (10 Mol-%), K₂CO₃ (0.75 mmol), DMF (2 mL), tBuOH (1 mL), 100°C, 16–20 h, Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] tBuCO₂H (15 Mol-%).

gioselektiv und mit hohen Ausbeuten an isoliertem Produkt funktionalisiert. Die katalytische Aktivität wurde hier durch den Zusatz von tBuCO₂H nicht wesentlich beeinflusst (vergleiche Nr. 1 und 8 mit Nr. 2 bzw. 9).

Wegen der enormen praktischen Bedeutung von 1,2,3-Triazolen^[13] in verschiedenen Wissenschaftsbereichen prüften wir diese als Pronucleophile in palladiumkatalysierten^[14,15] direkten Arylierungen mit Tosylaten (Tabelle 3). Der von

Tabelle 3: Direkte Arylierungen der Triazole **5** mit den Tosylaten **3**.^[a]

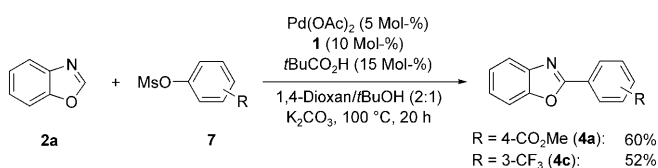
		$\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (5 Mol-\%)} \\ \text{1 (10 Mol-\%)} \\ \text{DMF/tBuOH (2:1)} \\ \text{K}_2\text{CO}_3, 100^\circ\text{C}, 17\text{--}22\text{ h}$			
Nr.	5	3	Produkt	Ausb. [%]	
1		H		6a	72
2		4-F		6b	62
3		4-Me		6c	90
4		4-MeOC ₆ H ₄		6d	99
5		3,4,5-(OMe) ₃		6e	87
6		3-NMe ₂		6f	98
7		4-MeOC ₆ H ₄		6g	72
8		4-MeOC ₆ H ₄		6h	97
9		4-MeOC ₆ H ₄		6i	79 ^[b]
10		3,5-(OMe) ₂		6j	81
11		2-Naphthyl		6k	90

[a] Reaktionsbedingungen: **5** (0.50 mmol), **3** (0.60 mmol), Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), **1** (10 Mol-%), K₂CO₃ (0.75 mmol), DMF (2 mL), tBuOH (1 mL), 100°C, 17–22 h, Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] 80°C.

X-Phos (**1**) abgeleitete Palladiumkomplex ermöglichte direkte Arylierungen der 1,2,3-Triazole **5** mit den Tosylaten **3**, die mit hervorragenden Regioselektivitäten unter C-H-

Funktionalisierung am Heteroaren verliefen. Vergleichbare Ergebnisse konnten auch bei einer tieferen Reaktionstemperatur von 80 °C erzielt werden (Nr. 9). Ein monosubstituiertes 1,2,3-Triazol lieferte das 1,5-disubstituierte Produkt **6j** (Nr. 11), was mit einem Mechanismus entsprechend der elektrophilen aromatischen Substitution erklärt werden kann.

Ob des wesentlich geringeren Molekulargewichts von Mesylaten sind die Umsetzungen dieser Elektrophile atomökonomischer als jene der entsprechenden Tosylate. Jedoch wurden metallkatalysierte direkte Arylierungen mit Mesylaten als Elektrophilen bislang nicht beschrieben. Aus diesem Grund untersuchten wir die Anwendung unseres optimierten Katalysators zur Funktionalisierung von Benzoxazol (**2a**) mit diesen Sulfonaten. Bemerkenswerterweise waren direkte Arylierungen mit den Mesylaten **7** unter Zusatz substöchiometrischer Mengen an *t*BuCO₂H erfolgreich, wobei regioselektiv die Heterocyklen **4** gebildet wurden (Schema 1).



Schema 1. Palladiumkatalysierte direkte Arylierungen mit den Mesylaten **7**.

Wir haben hier die ersten palladiumkatalysierten direkten Arylierungen mit Tosylaten als Elektrophilen beschrieben. Ein Katalysatorsystem mit dem Liganden X-Phos (**1**) vermittelte allgemein anwendbare C-H-Funktionalisierungen verschiedener Heterocyklen mit Aryltosylaten und neuartige direkte Arylierungen mit Mesylaten.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift: **4e** (Tabelle 1, Nr. 5): Eine Lösung von Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol, 5 Mol-%), **1** (23,8 mg, 0,050 mmol, 10 Mol-%), K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol), **2a** (60 mg, 0,50 mmol) und 3-Methylphenyltosylat (157 mg, 0,60 mmol) in DMF (2 mL) und *t*BuOH (1 mL) wurde 21 h bei 100 °C unter N₂ gerührt. Die auf Umgebungstemperatur abgekühlte Reaktionslösung wurde mit Et₂O (25 mL) und H₂O (50 mL) versetzt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 × 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 50:1 → 30:1) lieferte **4e** (101 mg, 97%) als weißen Feststoff (Schmp.: 97–98 °C).

Eingegangen am 13. September 2008

Online veröffentlicht am 28. November 2008

Stichwörter: C-H-Aktivierung · Direkte Arylierungen · Heteroarene · Palladium · Sulfonate

- [1] a) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) L. Ackermann, *Modern Arylation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.

- [2] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, 2. Aufl., Wiley, New York, **2004**.
- [3] Beispiele aus unserer Arbeitsgruppe: a) L. Ackermann, J. H. Spatz, C. J. Gschrei, R. Born, A. Althammer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7789–7792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7627–7630; b) L. Ackermann, C. J. Gschrei, A. Althammer, M. Riederer, *Chem. Commun.* **2006**, 1419–1421.
- [4] a) I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1036–1045; b) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644–4680; c) M. Schnürch, R. Flasiak, A. F. Khan, M. Spina, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283–3307; d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489; e) S. Schroeter, C. Stock, T. Bach, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245–2267, zit. Lit.
- [5] Aktuelle Übersichten: a) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949–957; b) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013–1025; c) T. Satoh, M. Miura, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 61–84; d) L. Ackermann, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 35–60; e) D. Kalyani, M. S. Sanford, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 85–116; f) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238; g) S. Pascual, P. de Mendoza, A. M. Echavarren, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2727–2734; h) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35–41; i) L. Ackermann, *Synlett* **2007**, 507–526; j) O. Daugulis, V. G. Zaitsev, D. Shabashov, Q. N. Pham, A. Lazareva, *Synlett* **2006**, 3382–3388; k) J.-Q. Yu, R. Giri, X. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4041–4047.
- [6] a) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193; b) ein kürzlich erschienenes Beispiel: H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404–12405.
- [7] Beispiele für palladiumkatalysierte Kupplungen mit Aryltosylaten: a) Suzuki-Miyaura-Kupplungen: C. M. So, C. Po Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, DOI: 10.1002/ange.200803193; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, DOI: 10.1002/anie.200803193; b) H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818–11819; c) Negishi-Kupplungen: J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527–12530; d) Kumada-Corriu-Kupplungen: L. Ackermann, A. Althammer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3457–3460; e) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8704–8705; f) Hiyama-Kupplungen: L. Zhang, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, DOI: 10.1021/ja804672m; g) Mizoroki-Heck-Reaktionen: J.-P. Ebran, A. L. Hansen, T. M. Gogsig, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6931–6942; h) Sonogashira-Reaktionen: D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6175–6178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993–5996; i) Carbonylierungen: R. H. Munday, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2754–2755, zit. Lit.
- [8] Rutheniumkatalysierte direkte Arylierungen von Arenen mit Tosylaten: L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2681–2685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2619–2622.
- [9] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [10] Ausgewählte Beispiele: a) S. I. Kozhushkov, D. S. Yufit, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3409–3412; b) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Synlett* **2007**, 2833–2836; c) L. Ackermann, R. Born, P. Álvarez-Bercedo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6482–6485; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6364–6367; d) L. Ackermann, A. Althammer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1652–1654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1627–1629; e) L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123–3125.
- [11] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, DOI: 10.1021/ar800036s.
- [12] Ein kürzlich erschienenes Beispiel für den Einsatz von Pivalinsäure in palladiumkatalysierten direkten Arylierungen: S. I.

- Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849.
- [13] Ausgewählte Übersichten: a) H. Nandivada, X. Jiang, J. Lahann, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197–2208; b) Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674–1689; c) D. Fournier, R. Hoo-genboom, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369–1380; d) J.-F. Lutz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1036–1043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018–1025.
- [14] Direkte Arylierungen von 1,2,3-Triazolen mit Chlorarenen: a) M. Iwasaki, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1430–1435; b) L. Ackermann, R. Vicente, R. Born, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 741–748; c) Bromarene als Elektrophile: S. Chuprakov, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333–2336.
- [15] Kupfer- oder rutheniumkatalysierte direkte Arylierungen von 1,2,3-Triazolen: a) L. Ackermann, H. K. Potukuchi, D. Lands-berg, R. Vicente, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081–3084; b) L. Acker-mann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2299–2302.
-