

## Kreuzkupplungen

# Borreagentien für die orthogonale Funktionalisierung mithilfe von Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen\*\*

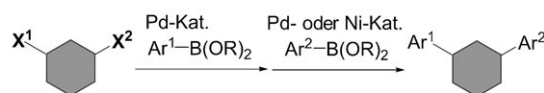
Mamoru Tobisu\* und Naoto Chatani\*

Bor · Kreuzkupplungen · Suzuki-Miyaura-Reaktion

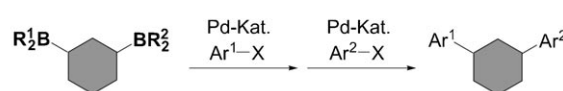
Im Jahr 1979 haben Suzuki und Miyaura Organoborreagentien auf dem Gebiet der Kreuzkupplungen eingeführt, als sie eine palladiumkatalysierte Reaktion von 1-Alkenylboranen mit Aryl- und Alkynylhalogeniden vorstellten.<sup>[1]</sup> Seit ihrer Entdeckung hat sich dieses als Suzuki-Miyaura-Reaktion bezeichnete Verfahren zu einer der leistungsfähigsten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsmethoden in der organischen Synthese entwickelt.<sup>[2]</sup> Nachdem in den vergangenen Jahren nach aktiven Katalysatorsystemen gesucht wurde, richtete sich die Aufmerksamkeit kürzlich auch auf die Synthese komplizierterer Verbindungen durch aufeinanderfolgende Suzuki-Miyaura-Kupplungen. Dabei wurden Substrate genutzt, die zwei oder mehr reaktive Zentren aufweisen. Will man die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte durch Aneinanderfügen solch hoch funktionalisierter Verbindungen selektiv erhalten, so muss eine Strategie entwickelt werden, die zwischen den möglichen Reaktionsstellen unterscheidet. Genauer ausgedrückt muss die Reaktivität der elektrophilen Zentren (Schema 1a) oder der Borsubstituenten (Schema 1b) variiert werden, um eine orthogonale Funktionalisierung durch aufeinanderfolgende Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen zu erzielen. Dieses Highlight bietet einen Überblick hierzu mit besonderem Schwerpunkt auf der selektiven Umsetzung borhaltiger Substrate.

Der einfachste Ansatz für orthogonale Kreuzkupplungen nutzt Reaktivitätsunterschiede der elektrophilen Kuppelpartner (Schema 1a). Den Reaktivitätsunterschied von Arylhalogeniden ( $I > Br \gg Cl$ ) machte man sich erfolgreich bei der selektiven Monofunktionalisierung von Substraten zu Nutze, die mehr als einen Halogen- oder Pseudohalogen-substituenten aufweisen.<sup>[3]</sup> Wir haben vor kurzem gezeigt,

a) unterschiedliche elektrophile Zentren



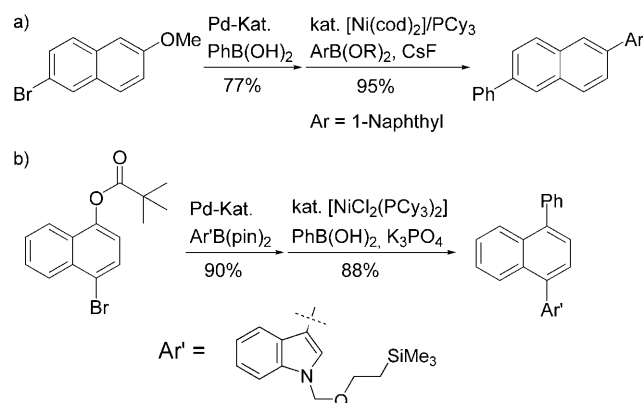
b) unterschiedliche Borzentren



**Schema 1.** Strategien zur orthogonalen Funktionalisierung durch Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen. Ar = Aryl.

dass Arylmethylether unter Nickelkatalyse mit Boronsäureestern gekuppelt werden können.<sup>[4]</sup> Diese Erkenntnis eröffnete uns eine zusätzliche Möglichkeit zur orthogonalen Funktionalisierung gemäß der in Schema 1a gezeigten Strategie, da Arylmethylether unter den Standardbedingungen der Palladiumkatalyse inert gegenüber Borreagentien sind (Schema 2a). Anschließend haben die Arbeitsgruppen von Shi und Garg unabhängig voneinander über nickelkatalysierte Suzuki-Miyaura-Kupplungen mit Arylpivalinsäureestern berichtet, wodurch die Auswahl an elektrophilen Kuppelpartnern für orthogonale Kreuzkupplungen weiter vergrößert wurde (Schema 2b).<sup>[5]</sup>

Ein alternativer Weg zu einer orthogonalen Kreuzkupplung besteht in der Anpassung der Borreagentien (Schema 1b). Entscheidend hierbei ist, ein Borreagens zu finden,



**Schema 2.** Orthogonale Suzuki-Miyaura-Kupplungen unter Verwendung von Arylmethylethern (a) und Arylpivalinsäureestern (b). cod = Cycloocta-1,5-dien, Cy = Cyclohexyl, pin = Pinacol.

[\*] Dr. M. Tobisu

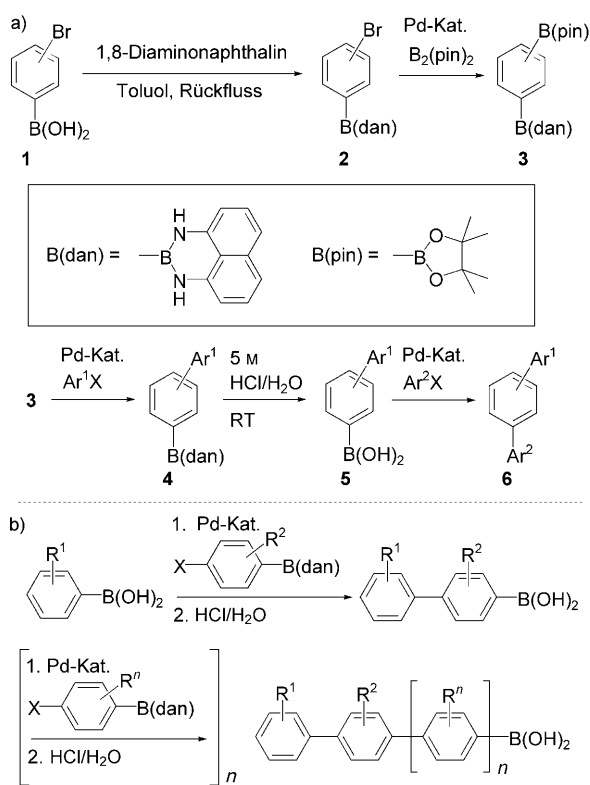
Frontier Research Base for Global Young Researchers  
Graduate School of Engineering  
Osaka University, Suita, Osaka 565-0871 (Japan)  
Fax: (+81) 6-6879-7396  
E-Mail: tobisu@chem.eng.osaka-u.ac.jp

Prof. Dr. N. Chatani

Department of Chemistry, Faculty of Engineering  
Osaka University, Suita, Osaka 565-0871 (Japan)  
Fax: (+81) 6-6879-7396  
E-Mail: chatani@chem.eng.osaka-u.ac.jp

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch das Program of Promotion of Environmental Improvement to Enhance Young Researchers' Independence, the Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology, MEXT (Japan) gefördert.

das nicht unter Standardbedingungen an einer Kreuzkupplung teilnimmt, unter anderen Bedingungen aber als Nucleophil dienen kann. Suginome und Mitarbeiter boten eine Schutzgruppenstrategie als allgemeine Lösung dieses Problems an (Schema 3a).<sup>[6]</sup> Sie inaktivierten die Borsäureein-



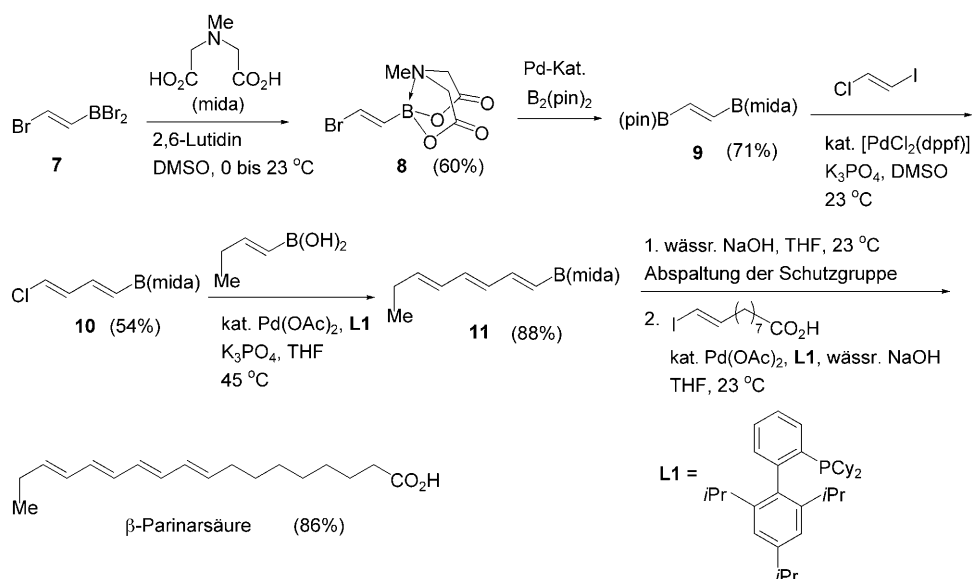
**Schema 3.** Suginomes Strategie zur Maskierung einer reaktiven Borgruppe (a) und deren Anwendung bei der iterativen Kreuzkupplung (b).

heit mithilfe der 1,8-Diaminonaphthalin-Schutzgruppe gegenüber einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplung, weil die Lewis-Acidität des Borzentrums durch die  $\pi$ -elektronenschiebenden Stickstoffatome herabgesetzt wird. Die Maskierung gelingt einfach durch Erhitzen von Borsäure und 1,8-Diaminonaphthalin in siedendem Toluol, wobei das Wasser azeotrop entfernt wird (**1**→**2**). Mithilfe dieser widerstandsfähigen Diamin-Schutzgruppe sind durch palladiumkatalysierte Borylierung des Arylbromids **2** unterschiedlich geschützte Diboronsäuren **3** zugänglich. Nach der ersten Kreuzkupplung von **3** kann die Schutzgruppe in **4** durch

wässrige Säure entfernt werden. Dabei werden die Boronsäuren **5** gebildet, die eine weitere Suzuki-Miyaura-Kupplung eingehen können. Den Nutzen dieser Strategie illustriert eine Synthese von Oligoarenen durch iterative Kreuzkupplung mit Halogenarenboronsäuren (Schema 3b). Bemerkenswerterweise lässt sich der Kupplungsprozess theoretisch unbegrenzt wiederholen. Außerdem ermöglicht die Strategie die Synthese von Oligoarenen mit einem hohen Molekulargewicht und einer genau definierten Struktur.

In der Zwischenzeit haben Burke und Mitarbeiter über eine andere Art von Schutzgruppe für Borsäureester berichtet, die auf dem dreizähligen Liganden *N*-Methyliminodisessigsäure (mida) beruht.<sup>[7]</sup> Die Komplexbildung von mida umfasst eine Rehybridisierung des Borzentrums von  $sp^2$  zu  $sp^3$  (wie in **8** in Schema 4), was die Lewis-Acidität des Borzentrums herabsetzt und die Reaktivität im Hinblick auf die Transmetallierung unter den Bedingungen einer Suzuki-Miyaura-Reaktion vermindert. Dieses tetraedrische Addukt kann unter milden Bedingungen mit 1M wässriger NaOH-Lösung gespalten werden; die Schutzgruppe ist in dieser Hinsicht komplementär zu Suginomes Diamingruppe. Trotz der Basenempfindlichkeit der Schutzgruppe ist es möglich, eine Suzuki-Miyaura-Kupplung auszuführen, bei der mida-geschützte Borreagentien intakt bleiben, indem wasserfreie Bedingungen angewendet werden (**9**→**11** in Schema 4). Die Eignung dieser Schutzgruppe wurde bei der Synthese von Polyen-Naturstoffen durch iterative Suzuki-Miyaura-Kupplungen gezeigt (Schema 4). Die mida-Schutzgruppe lenkt nicht nur die Kreuzkupplung in die gewünschte Richtung, sondern es kann auch auf acide Bedingungen verzichtet werden, was entscheidend ist für die Synthese der säureempfindlichen Polyene.

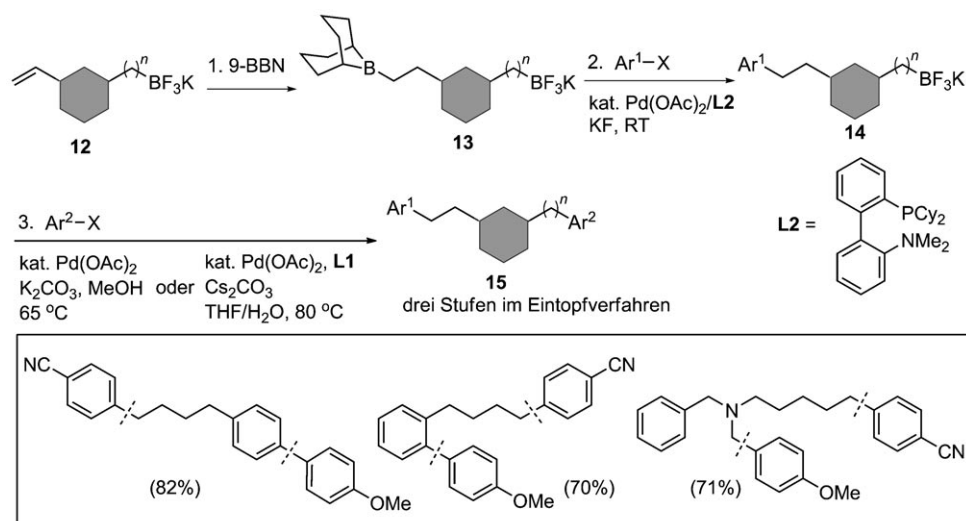
Obwohl die Maskierung/Demaskierung der reaktiven Borgruppe eine zuverlässige Methode zur orthogonalen Funktionalisierung von Verbindungen mit zwei nucleophilen



**Schema 4.** Burkes dreibindige Schutzgruppe für Boronsäuren und deren Anwendung zur Synthese von Polyen-Naturstoffen. DMSO = Dimethylsulfoxid, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, THF = Tetrahydrofuran.

Zentren bietet, wäre es praktischer, wenn der Demaskierungsschritt eingespart werden könnte. Molander und Sandrock haben vor kurzem dieses Ziel erreicht, indem sie die einzigartigen Reaktivitäten von Trialkylboranen und Organotrifluoroboraten  $R-BF_3K$  nutzten.<sup>[8]</sup> Es ist seit langem bekannt, dass Trialkylborane als nucleophile Partner in Suzuki-Miyaura-Kupplungen reagieren, was die Einführung eines  $sp^3$ -hybridisierten Kohlenstoffatoms in Elektrophile sogar unter wasserfreien Bedingungen ermöglicht.<sup>[9]</sup> Demgegenüber erfordern die relativ neuen Organofluoroborate, die sich zunehmend als nützliche Borreagentien etablieren,<sup>[10]</sup> wässrige oder protische Bedingungen, um Intermediate zu erzeugen, die zur Transmetallierung befähigt sind. Daher bleiben Organotrifluoroborate im Verlauf einer katalytischen Kreuzkupplung unverändert. Die Kohlenstoff-Bor-Bindung am vierfach koordinierten Borzentrum der Organotrifluoroborate, die durch starke Kohlenstoff-Fluor-Bindungen stabilisiert werden, ist gegen zahlreiche Basen, Nucleophile, Oxidationsmittel und andere Reagentien inert.<sup>[10]</sup> Die Stabilität dieser Borspezies unter den Bedingungen einer Suzuki-Miyaura-Reaktion bleibt jedoch fraglich.

Molander und Sandrock entwickelten mit  $Pd(OAc)_2$ /DavePhos (**L2**) als Katalysator und KF als Base ein geeignetes System für die Kreuzkupplung von Trialkylboranen, bei der die Trifluoroborateinheit nicht angegriffen wird. Die katalytische Kreuzkupplung des diborierten Substrats **13**, das in situ durch Hydroborierung des alkenylierten Organotrifluoroborats **12** gebildet wird, verläuft unter den zuvor erwähnten Reaktionsbedingungen selektiv an der Trialkylboranfunktion (Schema 5). Das dabei entstehende Organotrifluoroborat **14** kann direkt für eine nachfolgende Kreuzkupplung unter protischen oder wässrigen Bedingungen verwendet werden. Unter praktischen Gesichtspunkten ist es erwähnenswert, dass diese dreistufige Reaktionssequenz (Hydroborierung und zwei Kreuzkupplungen) als Eintopfverfahren ausgeführt werden können. Die Autoren erweiterten ihre Vorschrift auf die selektive Kreuzkupplung zwischen Trialkylboranen und Arylhalogeniden mit Trifluoroborat-substituenten, die im Eintopfverfahren weiter umgesetzt werden können. Der Trialkylboranbaustein ist allerdings nur begrenzt anwendbar, da seine Herstellung eine Hydroborierung erfordert. Trotzdem stellt die Umsetzung mit  $sp^3$ -hybridisierten Kohlenstoffnucleophilen eine Besonderheit dar, die das Verfahren von anderen Kreuzkupplungsmethoden abhebt. In Anbetracht der Tatsache, dass Kreuzkupplungen von Trialkylboranen bei der Totalsynthese zahlreicher Naturstoffe für entscheidende Kohlenstoff-Kohlenstoff-Ver-



**Schema 5.** Molanders Eintopfverfahren aus Hydroborierung und orthogonalen Suzuki-Miyaura-Kupplungen.

knüpfungsschritte verwendet wurden,<sup>[9]</sup> hat Molanders Vorschrift den Wert der Suzuki-Miyaura-Kupplung erheblich gesteigert. Weitere Anwendungen bei zukünftigen Synthesevorhaben zeichnen sich ab.

Über die hochentwickelten Katalysatorsysteme hinaus, die in den vergangenen zehn Jahren entworfen wurden, wurden mehrere Strategien erarbeitet, um Verbindungen mit komplexen Molekülstrukturen durch aufeinanderfolgende Suzuki-Miyaura-Kupplungen aufzubauen. Entscheidend für diese Strategie ist unter anderem die Abwandlung der Reaktivität der Boreinheit, wobei die Elektronendichte und/oder der Hybridisierungszustand durch die Einführung bestimmter Liganden variiert werden. Nun, da die Reaktivität von Organoborverbindungen in aufeinanderfolgenden Suzuki-Miyaura-Kupplungen eingestellt werden kann, sollte dieses Konzept zahlreiche Anwendungen finden, etwa in der Tandemkatalyse und der asymmetrischen Synthese.<sup>[11]</sup> Solche Studien werden außerdem Untersuchungen zur Einstellung der Reaktivität von anderen metallorganischen Verbindungen durch maßgeschneiderte Liganden anregen.<sup>[12]</sup> Diese Vorschriften sollten leistungsfähige Reagentien für die Synthese von Naturstoffen und hochmolekularen  $\pi$ -konjugierten Oligomeren mit genau definierter Struktur liefern und werden so zu Fortschritten in benachbarten Wissenschaftsgebieten beitragen.

Online veröffentlicht am 19. März 2009

- [1] a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866.
- [2] Ausgewählte Übersichten: N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; A. Suzuki, H. C. Brown, *Organic Synthesis via Boranes*, Vol. 3, Aldrich, Milwaukee, **2003**; N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; F.-X. Felpin, T. Ayad, S. Mitra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2679.
- [3] Ein herausragendes Beispiel: A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020.

- [4] M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866.
- [5] a) K. W. Quasdorf, X. Tian, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14422; b) B.-T. Guan, Y. Wang, B.-J. Li, D.-G. Yu, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14468.
- [6] a) H. Noguchi, K. Hojo, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 758; b) H. Noguchi, T. Shioda, C.-M. Chou, M. Sugimoto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 377; c) N. Iwade, M. Sugimoto, *J. Organomet. Chem.*, DOI: 10.1016/j.jorganchem.2008.11.068.
- [7] a) E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716; b) E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14084; c) S. J. Lee, K. C. Gray, J. S. Paek, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466.
- [8] G. A. Molander, D. L. Sandrock, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15792.
- [9] Übersicht: S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544.
- [10] Übersicht: a) S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313; b) G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275.
- [11] Ein herausragendes Beispiel zur Steuerung des stereochemischen Verlaufs einer Reaktion durch Variation am Borreagens: J. L. Stymiest, V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Nature* **2008**, *456*, 778.
- [12] Y. Nakao, J. Chen, M. Tanaka, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11694.



I have been most delighted with the quality of the articles appearing in ChemMedChem as well as with the efficiency with which the journal carries out its peer-review process. I look forward to getting my personal copy each month.

Alan Kozikowski (University of Illinois, Chicago, USA)

