

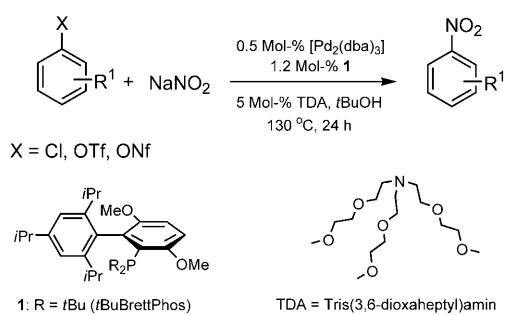
## ipso-Nitrierung von Arenen\*\*

G. K. Surya Prakash\* und Thomas Mathew

Homogene Katalyse · Nucleophile Substitutionen ·  
Regioselektivität · Synthesemethoden ·  
Metallierungen

**A**romatische Nitroverbindungen sind Schlüsselbausteine bei der Synthese vieler Farbstoffe, Kunststoffe, Parfüme, Sprengstoffe und Pharmazeutika.<sup>[1,2]</sup> Die elektrophile Nitrierung von aromatischen Verbindungen, eine der am intensivsten untersuchten organischen Reaktionen, führt zur Bildung von Gemischen von isomeren nitrierten Produkten.<sup>[3]</sup> Da es sich bei den Reagentien, die zur Nitrierung verwendet werden, außerdem um starke Oxidationsmittel handelt, findet man neben den jeweiligen Nitrierungsprodukten auch oft Oxidationsprodukte. Aus diesem Grund ist die Entwicklung milder und regioselektiver Nitrierungsmethoden von großem Interesse.

Vor kurzem haben Buchwald und Fors eine elegante Methode zur regioselektiven *ipso*-Nitrierung von aromatischen Chloriden, Triflaten und Nonaflaten entwickelt, mit deren Hilfe die entsprechenden Nitroarene gebildet werden können (Schema 1).<sup>[4]</sup> Die Methode ähnelt der Vorschrift zur regioselektiven Fluorierung von Aryltriflaten.<sup>[5]</sup>



**Schema 1.** Palladium-katalysierte regioselektive Umwandlung von Arylchloriden, -triflaten und -nonaflaten zu Nitroarenen. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton, Nf = Nonafluorbutansulfonyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

Außerdem Einsatz von Säuremischungen ( $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ ) wurden auch die Verwendung von Nitroniumsalzen sowie Nitrierungen durch Metallierung (Mercurierung, Palladierung, Thallierung usw.) zu effizienten Verfahren für die Nitrierung ausgearbeitet.<sup>[3]</sup> Die elektrophile Nitrierung substituierter Arene hat wegen ihrer niedrigen Selektivität die Bildung zahlreicher Isomere zur Folge. Ingolds mechanistische Studien zur Nitrierung aromatischer Verbindungen<sup>[6]</sup> und Olahs Untersuchungen zu Nitrierungen mit Nitroniumsalzen offenbarten die Bedeutung der *ipso*-Nitrierung und nachfolgenden intramolekularen Migrationsprozesse.<sup>[3]</sup> Die Nitrierung von *ortho*-Cymol und *para*-Diisopropylbenzol mit  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  ergab wesentliche Mengen an *ipso*-Nitrierungsprodukten.<sup>[7]</sup> Aromatische Substitutionen dieser Art wurden erstmals 1971 von Perrin und Skinner als *ipso*-Substitution bezeichnet.<sup>[8]</sup> Bei der Nitrierung von Alkylbenzolen mit  $\text{NO}_2^+ \text{BF}_4^-$  in Sulfolan beobachteten Olah und Kuhn<sup>[9]</sup> sowie Myhre und Beug<sup>[10]</sup> in verschiedenem Maße eine desalkylierende Nitrierung zusammen mit den planmäßigen *ortho*- und *para*-Nitrierungsprodukten. Weitere Reaktionen, die einen *ipso*-Angriff einschließen, sind Nitrodehalogenierungen, Nitrodesacylierungen, Nitrodecarboxylierungen und Nitrodesilylierungen.<sup>[1,11,12]</sup> Die Bildung langlebiger Nitroareniumionen infolge eines *ipso*-Angriffs wurde experimentell durch die Reaktion von Pentamethylhalogenbenzolen mit  $\text{NO}_2^+ \text{BF}_4^-$  in supersaurem Medium bei niedrigen Temperaturen von Olah et al. nachgewiesen.<sup>[13]</sup> Weitere Umwandlungen solcher *ipso*-Nitroareniumspezies können über intramolekulare Isomerisierungen erfolgen (die in seltenen Fällen eine Migration von Nitrogruppen einschließen), was zu einer Vielfalt an Produkten führt.<sup>[14,15]</sup> Hinweise auf einen *ipso*-Angriff durch die nitrierende Spezies wurde mithilfe von Pulsradiolyse in der Gasphase nachgegangen.<sup>[16]</sup> Nitrierungen können außerdem ohne Säurekatalyse unter homolytischen (radikalischen) Bedingungen durchgeführt werden.<sup>[3,17]</sup>

Elektronenarme Halogenarene reagieren mit Nitriten, wobei eine nucleophile Substitution des Halogenatoms stattfindet (*ipso*-Angriff mit Bildung von Meisenheimer-Intermediaten) und die entsprechenden Nitroderivate entstehen. Ausgehend von 4-Iod-1,2-dinitrobenzol wurde mit dieser Methode 1,2,4-Trinitrobenzol hergestellt.<sup>[18]</sup> Nesmeyanov, McEwen und Olah et al. beschrieben unabhängig voneinander die nucleophile Nitrolyse von Diarylhaloniumionen mit Natriumnitrit.<sup>[19–21]</sup> Nitroarene können außerdem in guten Ausbeuten durch Nitrodediazotierung von aromatischen Diazoniumsalzen in Gegenwart von Kupfer(I) in neutraler oder

[\*] Prof. Dr. G. K. S. Prakash, Dr. T. Mathew  
Loker Hydrocarbon Research Institute  
and  
Department of Chemistry  
University of Southern California  
Los Angeles, CA 90089-1661 (USA)  
Fax: (+1) 213-740-6697  
E-Mail: gprakash@usc.edu

[\*\*] Wir danken dem Loker Hydrocarbon Research Institute für finanzielle Unterstützung.

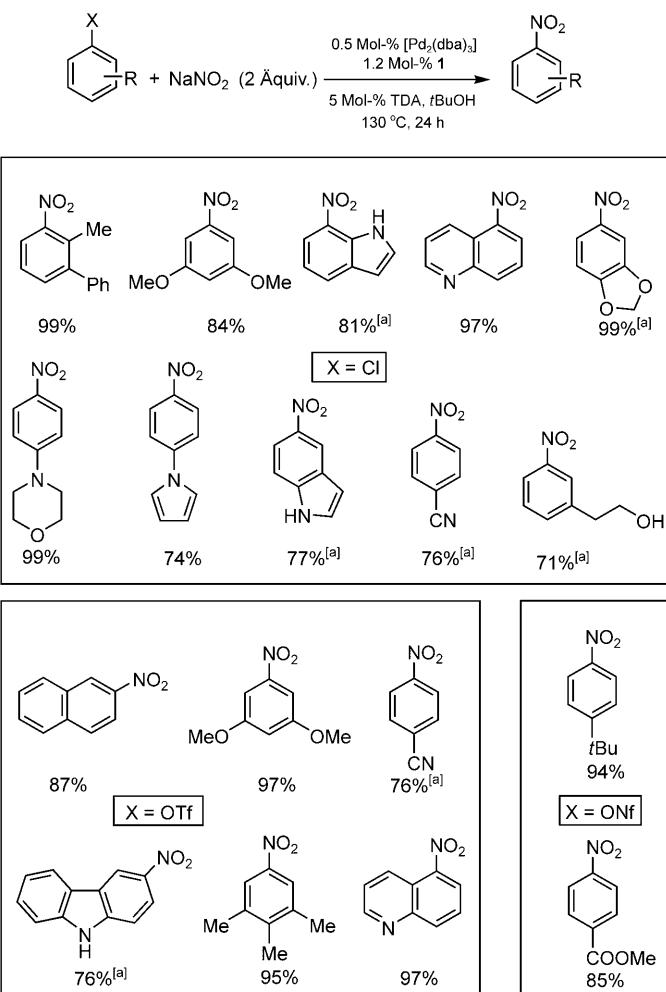
alkalischer Lösung hergestellt werden.<sup>[22]</sup> Rozen und Carmeli oxidierten unter Verwendung eines  $\text{HOF}/\text{CH}_3\text{CN}$ -Komplexes aromatische Azide in moderaten Ausbeuten zu den entsprechenden Nitroverbindungen;<sup>[23]</sup> diese Reaktion beruht allerdings nicht auf einer *ipso*-Substitution.

Arylboronsäuren wurden ausgiebig als vielseitige Bausteine in Suzuki-Kupplungen, Petasis-Reaktionen und für Halogenierungen verwendet.<sup>[24]</sup> Prakash et al. gelang eine *ipso*-Nitrierung von Arylboronsäuren mithilfe des Crivello-Reagens.<sup>[25]</sup> Weitere Abwandlungen der Vorschrift zur *ipso*-Nitrierung umfassen die Verwendung eines Chlortrimethylsilylannitrat-Salzes, das als ein selektives und effizientes Reagens zur *ipso*-Nitrierung fungiert.<sup>[26]</sup> Eine andere Vorschrift zur *ipso*-Nitrierung, die von Saito und Koizumi entwickelt wurde, beruht auf der Umwandlung von Iod- und Bromarenen zu Nitroarenen, katalysiert durch Cu-Bronze in Gegenwart von *N,N*-Dimethylethylendiamin.<sup>[27]</sup> Die Anwendbarkeit dieser Methode ist allerdings begrenzt.

Bei der neuen Methode von Buchwald et al. zur *ipso*-Nitrierung handelt es sich um eine sehr effiziente Vorschrift zur Palladierung-Nitrierung, die auf viele aromatische Verbindungen, darunter Chloride, Triflate und Nonaflate, angewendet werden kann.<sup>[4]</sup> Hierbei wurden eine exzellente Regioselektivität und Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen beobachtet. Viele Nitroarene einschließlich nitrierter Heteroarene konnten unter milden basischen Bedingungen in hohen Ausbeuten und in hoher Reinheit hergestellt werden. Substrate wie 5- und 7-Chlorindole erforderten keine Einführung einer Schutzgruppe an der NH-Gruppe. Substituenten in der *ortho*-Position und säureempfindliche Funktionen wie Acetale, Pyrrole, Nitrile und freie Alkohole wurden gut toleriert. Weder elektronenziehende noch elektronenschiebende Gruppen in verschiedensten Positionen hatten Einfluss auf den Reaktionsverlauf. Diese hocheffiziente Methode wurde durch eine systematische Modifikation des Palladium(0)-Katalysators, des Liganden, des Lösungsmittels und des Phasentransferkatalysators (PTC) optimiert.

Die Reaktion von 4-Chlor-*n*-butylbenzol mit 0.5 Mol-%  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , 1.2 Mol-% des Biarylphosphinliganden **1** und Natriumnitrit in *t*BuOH ergab 4-Nitro-*n*-butylbenzol in 26% Ausbeute. Die Effizienz des Phosphinliganden **1** wurde zuvor im Zusammenhang mit Kreuzkupplungen von Amiden und Chlorarenen erforscht.<sup>[28]</sup> Zugabe des Phasentransferkatalysators Tris(3,6-dioxaheptyl)amin (TDA; 5 Mol-%) erhöhte die Löslichkeit von Natriumnitrit in *t*BuOH und verdoppelte die Ausbeute (52%). In weiteren Versuchsreihen mit anderen PTCs und Liganden erwies sich TDA als bester PTC. Das Vorliegen sowohl einer *tert*-Butylphosphingruppe als auch einer Methoxygruppe (in *ortho*-Stellung zur Phosphingruppe) ist für die Reaktion entscheidend. Untersuchungen mit Chlor-, Brom- und Iodarenen ergaben, dass Chlorderivate die besten Substrate sind, da sie einfacher als andere Halogenverbindungen eine Transmetallierung eingehen ( $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ ) und in geringerem Maße einer oxidativen Addition an den Katalysator unterliegen.

Vorangegangene Untersuchungen unter Verwendung von Aryl triflaten bei Palladium-katalysierten Amidierungen<sup>[29]</sup> veranlassten die Gruppe von Buchwald dazu, Triflate und Nonaflate als Substrate zu verwenden. Sie fanden heraus, dass



**Schema 2.** Reaktionen ausgewählter Arylchloride, -triflate und -nonaflate zu Nitroarenen. [a] Reaktionsbedingungen: 2.5 Mol-%  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  und 6 Mol-% **1**.

die Transmetallierung mit einer höheren Geschwindigkeit als erwartet abläuft. Es wurde eine Vielzahl an Reaktionen erforscht. Aryl- und Heteroaryltriflate und -nonaflate, die Ester- und Nitrifunktionen aufwiesen, wurden effizient in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden *ipso*-Nitroderivaten umgewandelt (Schema 2).

Die von Buchwald et al. entworfene Strategie zur *ipso*-Nitrierung ist die anpassungsfähigste und einfachste Synthesevorschrift zur Nitrierung aromatischer und heteroaromatischer Substrate und kann als beste bisher beschriebene allgemeingültige Methode zur *ipso*-Nitrierung angesehen werden.

Eingegangen am 9. Dezember 2009  
Online veröffentlicht am 9. Februar 2010

[1] Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*, Vol. 10/1 (Hrsg.: E. Müller), Thieme, Stuttgart, 1971; Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*, Vol. E16D/1 (Hrsg.: E. Müller), Thieme, Stuttgart, 1992.

- [2] N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**.
- [3] G. A. Olah, R. Malhotra, S. C. Narang, *Nitration: Methods and Mechanisms*, VCH, New York, **1989**.
- [4] B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12898–12899.
- [5] D. A. Watson, M. Su, G. Teverovsky, Y. Zhang, J. García-Forstanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661–1664.
- [6] C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Cornell University Press, Ithaca, **1968**, S. 376–441.
- [7] a) A. S. Wheeler, I. W. Smithy, *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 2611–2618; b) A. S. Wheeler, C. R. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 494–499; c) T. F. Doumani, K. A. Kobe, *J. Org. Chem.* **1942**, *7*, 1–5.
- [8] C. L. Perrin, G. A. Skinner, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3389–3394.
- [9] G. A. Olah, S. J. Kuhn, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1067–1070.
- [10] P. C. Myhre, M. Beug, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1568–1569.
- [11] F. B. Deans, C. Eaborn, *J. Chem. Soc.* **1957**, 498–499.
- [12] D. V. Nightingale, *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 117–140.
- [13] a) G. A. Olah, H. C. Lin, Y. K. Mo, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3667–3669; b) G. A. Olah, H. C. Lin, D. A. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6908–6911.
- [14] a) D. J. Blackstock, A. Fischer, K. E. Richards, J. Vaughan, G. J. Wright, *Chem. Commun.* **1970**, 641a; b) D. J. Blackstock, J. R. Cretney, A. Fischer, M. R. Hartshoth, K. E. Richards, J. Vaughan, G. J. Wright, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2793–2796; c) A. Fischer, G. N. Henderson, L. M. Iyer, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2390–2400.
- [15] C. G. Barnes, P. C. Myhre, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 973–975.
- [16] M. Attinà, F. Cacace, A. Ricci, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 4424–4429.
- [17] G. Brunton, H. W. Cruse, K. M. Riches, A. Whittle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1093–1094.
- [18] H. Lütgert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A* **1937**, *70*, 151–157.
- [19] A. N. Nesmeyanov, T. P. Tolstaya, L. S. Isaeva, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1957**, 996–999.
- [20] J. K. Lubinkowski, W. E. McEwen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4817–4820.
- [21] G. A. Olah, T. Sakakibara, G. Asenio, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 463–468.
- [22] H. H. Hodgson, A. P. Mahadevan, E. R. Ward, *Organic Synthesis col., Vol. III* (Hrsg.: E. C. Horning), Wiley, New York, **1960**, S. 341.
- [23] S. Rozen, M. Carmeli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8118–8119.
- [24] a) J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470, zit. Lit.; b) N. A. Petasis, A. Goodman, I. A. Zavialov, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463–16470; c) G. K. S. Prakash, M. Mandal, S. Schweizer, N. A. Petasis, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3718–3723, zit. Lit.; d) N. A. Petasis, A. K. Yudin, L. A. Zavialov, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Synlett* **1997**, 606–608; e) C. Thiebes, G. K. S. Prakash, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Synlett* **1998**, 141–142; f) T. Furuya, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860–2863.
- [25] S. Stefan, S. Jürgen, G. K. S. Prakash, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Synlett* **2000**, 1485–1487.
- [26] G. K. S. Prakash, C. Panja, T. Mathew, V. Surampudi, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2205–2207.
- [27] S. Saito, Y. Koizumi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4715–4717.
- [28] B. P. Fors, K. Dooleweerd, Q. Zeng, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6576–6583.
- [29] T. Ikawa, T. E. Barde, M. R. Bisco, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13001–13007.