

Eine Cobalt-katalysierte Sulfonat/Kupfer-Austauschreaktion zur Synthese von elektronenarmen, hoch funktionalisierten Arylkupferreagentien**

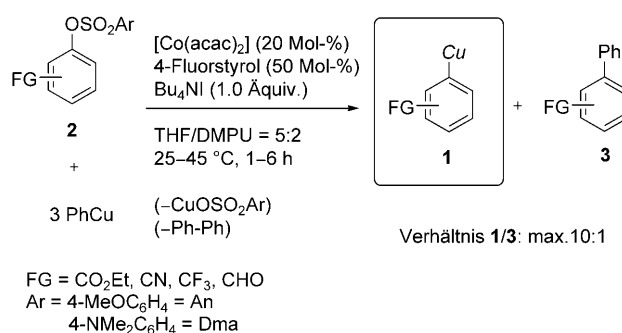
Christoph J. Rohbogner, Coura R. Diène, Tobias J. Korn und Paul Knochel*

Dr. Klaus Römer zum 70. Geburtstag gewidmet

Hoch funktionalisierte aromatische Organometallreagentien sind von großem Interesse für die Synthese von Pharmazeutika, Agrochemikalien und Materialien.^[1] In letzter Zeit erlangten Kupfer-katalysierte Reaktionen^[2] und hoch chemoselektive, funktionalisierte Kupferreagentien^[3–5] große Aufmerksamkeit.^[6] Die Kupferinsertion,^[3] der Iod/Kupfer-Austausch^[4] und die direkte Cuprierung^[5] wurden verwendet, um diese funktionalisierten Arylkupferreagentien aus den entsprechenden aromatischen Iod- oder Bromverbindungen herzustellen. Phenolderivate wie z. B. Sulfonate kamen hierbei jedoch selten zum Einsatz, da die Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung sehr stabil und damit unreaktiv ist.^[7,8] Zur Lösung dieses Problems wurde die Übergangsmetallkatalysierte Aktivierung dieser Bindung vorgeschlagen, wobei die Wahl des Metalls auf Cobalt fiel, das sich durch eine hohe Reaktivität und niedrige Kosten auszeichnet.^[9,10]

Hier berichten wir nun über die neuartige Synthese von vielfältig funktionalisierten aromatischen Kupferverbindungen **1** aus Arylsulfonaten **2** durch Cobalt-katalysierten Sulfonat/Kupfer-Austausch mit Phenylkupfer (Schema 1).^[11]

In unseren Studien zur Cobalt-katalysierten Kreuzkupplung^[12] hatten wir beobachtet, dass bei der Reaktion von elektronenarmen *p*-Tolylsulfonaten (ArOTs) mit PhCu neben dem Kreuzkupplungsprodukt **3** auch eine Arylkupferverbindung **1** entsteht, die aus einem OTs/Cu-Austausch resultiert. Obwohl dies nur ein Nebenprodukt bei Standardbedingungen war, gelang uns die Optimierung hin zum Hauptprodukt der Reaktion. Das Ersetzen der Tosylgruppe durch ein Arylsulfonat mit Donorsubstituent (z. B. OMe, NMe₂) zusammen mit dem Erhöhen der Katalysatorkonzen-



Scheme 1. Cobalt(III)-katalysierter Arylsulfonat/Kupfer-Austausch.

tration (von 7.5 auf 20 Mol-%) und der Durchführung der Reaktion in einem 5:2-Gemisch von THF und DMPU (*N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff) führte zu Bevorzugung der Austauschreaktion gegenüber der Kreuzkupplung (Verhältnis ArCu (**1**)/Ar-Ph (**3**) bis zu 10:1) (Schema 1). Somit ergab die Reaktion von 1,3-Dicarbethoxybenzosulfonat **2a** (1 Äquiv.) mit PhCu (3 Äquiv.)^[11] in Gegenwart von [Co(acac)₃] (20 Mol-%), 4-Fluorostyrol (50 Mol-%),^[13,14] Bu₄NI (1 Äquiv.)^[14] in THF/DMPU (5:2) in 2 h bei 25 °C die Arylkupferverbindung **1a**, die nach Iodolyse **4a** in 72 % Ausbeute lieferte (Schema 2).

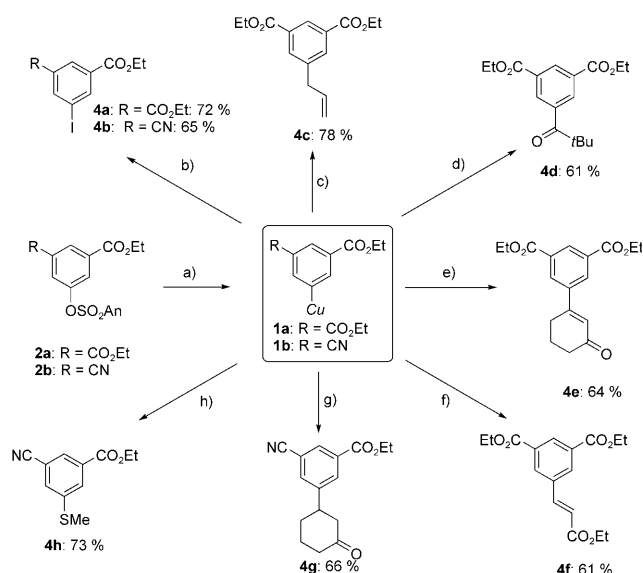
In gleicher Weise reagierte die Arylkupferverbindung **1b**, die durch die Reaktion von **2b** mit PhCu (3.0 Äquiv. nach 3 h bei 25 °C) erhalten wurde, mit Iod und lieferte das 3-Cyan-5-iodbenzoat **4b** in 65 % Ausbeute (Schema 2b). Das Kupferreagens **1a** konnte mit einer Vielzahl von Elektrophilen zur Reaktion gebracht werden. Eine Allylierung mit 3-Brompropen ergab das allylierte Produkt **4c** in 78 % Ausbeute (Schema 2c), während eine Acylierung mit Pivaloylchlorid zum Benzophenon **4d** in 61 % Ausbeute führte (Schema 2d). Eine Substitutionsreaktion mit 3-Iodcyclohexanon führte glatt zum Cyclohexenon **4e** in 64 % Ausbeute (Schema 2e). Ethylpropiolat reagierte in einer Carbocuprierung^[15] mit **1a** zum Alken **4f** in 61 % Ausbeute (Schema 2f). Das cyanierte Kupferreagens **1b** reagierte in einer 1,4-Addition mit Cyclohexenon zum Michael-Addukt **4g** in 66 % Ausbeute (Schema 2g), und eine Thiomethylierung von **1b** mit MeSSO₂Me ergab den Thioether **4h** in 73 % Ausbeute (Schema 2h).

Weitere Abfangreaktionen von Arylkupferreagentien, die aus verschiedenen Sulfonaten **2a–g** hergestellt wurden, sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Das 1,3,5-Substitutionsmuster, das bei Arenen generell schwer anzubringen ist,^[16]

[*] Dipl.-Chem. C. J. Rohbogner, Dr. C. R. Diène, Dr. T. J. Korn, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig Maximilians-Universität München
Department Chemie & Biochemie
Butenandtstraße 5-13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77680
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.knochel.cup.uni-muenchen.de>

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, dem European Research Council (ERC) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für finanzielle Unterstützung sowie der Evonik AG (Hanau), BASF AG (Ludwigshafen), W. C. Heraeus GmbH (Hanau) und Chemetall GmbH (Frankfurt) für großzügige Chemikalien-spenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200905379> zu finden.



Scheme 2. Arylsulfonat/Kupfer-Austausch an den Sulfonaten **2a**, **b** und Abfangreaktionen mit Elektrophilen. a) PhCu (3.0 Äquiv.), [Co(acac)₃] (20 Mol-%), 4-Fluorstyrol (50 Mol-%), Bu₄NI (1.0 Äquiv.), THF/DMPU (5:2), 25 °C, 2–3 h; b) I₂ (2.0 Äquiv.), –20 °C, 30 min, 25 °C, 2 h; c) 3-Brompropen (2.0 Äquiv.), –20 °C, 30 min, 25 °C, 2 h; d) *t*BuCOCl (2.0 Äquiv.), –20 °C, 30 min, 25 °C, 2 h; e) 3-Iodcyclohexen-1-on (2.0 Äquiv.), –20 °C, 30 min, 25 °C, 2 h; f) Ethylpropiolat (2.0 Äquiv.), –40 °C, 30 min, 25 °C, 2 h; g) Cyclohexanon (2.0 Äquiv.), TMSCl (2.0 Äquiv.), –20 °C, 30 min, 25 °C, 2 h; h) MeSSO₂Me (2.0 Äquiv.), –20 °C, 30 min, 25 °C, 2 h.

kann mit der hier vorgestellten Methode leicht eingerichtet werden. Das 3,5-Dicyanphenyl-4-methoxybenzosulfonat **2c** reagierte unter den Standardbedingungen in 6 h bei 45 °C zum gewünschten Kupferreagens, das durch Umsetzung mit Iod das 5-Iodisophthalonitril **4i** in 64 % Ausbeute lieferte (Tabelle 1, Eintrag 1). Andere Arylsulfonate mit elektronenziehenden Resten konnten ebenfalls in die entsprechenden Kupferverbindungen umgewandelt werden. So bildete 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-4-(dimethylamino)benzosulfonat **2d** in 4 h bei 25 °C die Arylkupferverbindung **1d**. Anschließend Benzoylierung führte zum Benzophenon **4j** in 71 % Ausbeute, während mit 2-(Brommethyl)acrylsäureethylester^[17] das allylierte Produkt **4k** in ebenfalls 71 % Ausbeute erhalten wurde (Einträge 2 und 3). Das *ortho*-substituierte Sulfonat **2e** reagierte ebenfalls zum gewünschten Arylkupferreagens **1e**, das anschließend mit Methallylbromid zur Reaktion gebracht wurde (Eintrag 4). Die Reaktionen mit Iod oder Benzoylchlorid führten zum Iodid **4m** und Keton **4n** in 69 bzw. 70 % Ausbeute (Einträge 5 und 6). Einfach substituierte Arylsulfonate wie **2f** reagierten ebenfalls bereitwillig in der Arylsulfonat-Kupfer-Austauschreaktion (5 h bei 50 °C). Die entstandene Arylkupferverbindung **1f** wurde mit 2-(Brommethyl)acrylsäureethylester^[17] oder Benzoesäurechlorid umgesetzt, und die resultierenden *para*-substituierten Arene **4o** und **4p** konnten in bis zu 62 % Ausbeute isoliert werden (Einträge 7 und 8).

1,2,3,5-Tetrasubstituierte Substrate können ebenfalls umgesetzt werden. Aus dem Triester **2g** wurde in 1 h bei 25 °C das Arylkupferreagens **1g** erzeugt, dessen Allylierung mit

Tabelle 1: Synthese der Produkte **4** durch Arylsulfonat/Kupfer-Austausch und nachfolgende Umsetzung mit Elektrophilen.

Nr.	Substrat ^[a]	E ⁺	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1		2c I ₂		4i 64
2		2d PhCOCl		4j 71
3		2d		4k 71
4		2e		4l 69
5		2e I ₂		4m 69
6		2e PhCOCl		4n 70
7		2f		4o 62
8		2f PhCOCl		4p 61
9		2g		4q 72
10		2h		4r 53

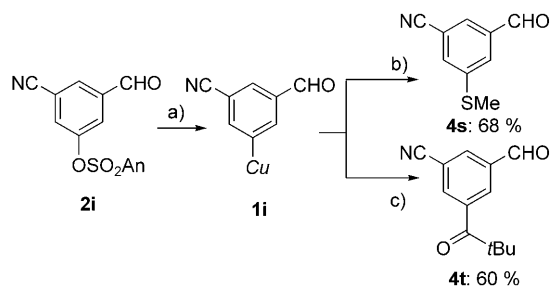
[a] An = 4-MeOC₆H₄, Dma = 4-Me₂NC₆H₄. [b] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt.

Methallylbromid zum Triester **4q** in 72 % Ausbeute führte (Eintrag 9). Auch mit N-Heteroarenen ist die Methode kompatibel. So reagierte das Chinolin **2h** mit PhCu in Gegenwart von [Co(acac)₃] bei 25 °C in 3 h zum entsprechenden Kupferreagens, das ebenfalls mit 3-Brom-2-methylpropen zur Reaktion gebracht wurde und das substituierte Chinolin **4r** in 53 % Ausbeute ergab (Eintrag 10).

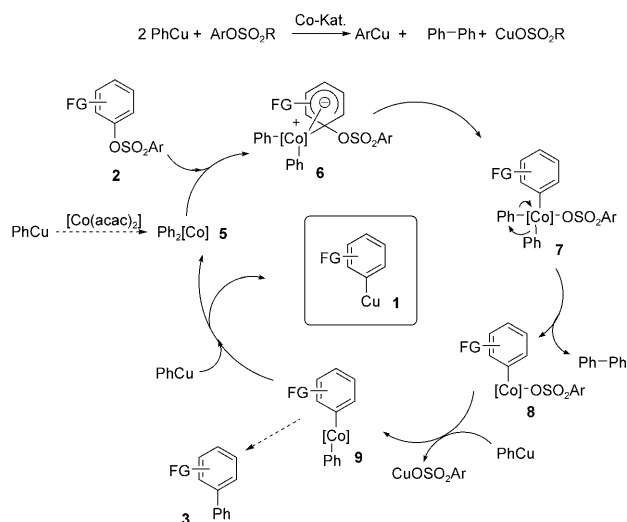
Bemerkenswerterweise tolerierte die Austauschreaktion auch Aldehydgruppen. 3-Cyan-5-formylphenyl-4-methoxybenzosulfonat (**2i**) reagierte unter Standardbedingungen zur Arylkupferverbindung **1i**, die mit MeSSO₂Me in 68 % Aus-

beute zum Thioether **4s** umgesetzt wurde. Die Acylierung von **1i** führte zum Keton **4t** in 60% Ausbeute (Schema 3).

Für den Verlauf der Reaktion schlagen wir den in Schema 4 skizzierten Mechanismus vor. Im ersten Schritt er-



Schema 3. Arylsulfonat/Kupfer-Austauschreaktion an substituierten Benzaldehyden. Reagentien und Bedingungen: a) PhCu (3.0 Äquiv.), Co(acac)₃ (20 Mol %), 4-Fluorostyrol (50 Mol %), Bu₄NI (1.0 Äquiv.), THF:DMPU=5:2, 25°C, 1 h; a) MeSO₂Me (2.0 Äquiv.), -20°C, 30 min, 25°C, 2 h, b) tBuCOCl (2.0 Äquiv.), -20°C, 30 min, 25°C, 2 h.



Schema 4. Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.

folgt die Transmetallierung von PhCu zum Cobaltderivat Ph₂Co (**5**). Dessen nucleophile Addition an das elektronenarme Sulfonat **2** führt zu einem Co^{IV}-Intermediat **6**, das über eine η⁵-Koordinat stabilisiert wird. Diese Art der Komplexierung könnte erklären, weshalb elektronenarme Substrate schneller reagieren. Durch Rearomatisierung entsteht das Cobalt(IV)-Intermediat **7**, das durch reduktive Eliminierung Biphenyl^[18,19] und das Arylcobaltreagens **8** liefert. Dieses reagiert nun wieder mit PhCu und führt zum Cobaltreagens **9**, an dem die reduktive Eliminierung zu Ar-Ph (**3**) nur sehr langsam stattfindet. Eine nachfolgende Transmetallierung mit PhCu ergibt das Arylkupferreagens **1** unter Regeneration von Ph₂Co (**5**). Die Bildung von **1** ist gegenüber der Kreuzkupplung (Bildung von **3**) deutlich bevorzugt (Verhältnis 10:1; siehe Schema 1). Alternativ ist auch eine Reduktion von [Co(acac)₃] zu einem reaktiven Co^I-Interme-

diat denkbar.^[9e] Dies würde ebenfalls zu einem Reaktionsverlauf ähnlich dem in Schema 4 führen.

Wir haben eine neue Arylsulfonat/Kupfer-Austauschreaktion entwickelt, die Phenolderivate (Arylsulfonate) zu den entsprechenden Kupferreagentien umsetzen kann. Diese Cobalt-katalysierte Reaktion toleriert empfindliche funktionelle Gruppen wie Aldehyde, Nitrile und Ester. Die Anwendungsbreite der Reaktion wird derzeit in unserer Arbeitsgruppe weiter erforscht.

Eingegangen am 25. September 2009,
veränderte Fassung am 13. November 2009
Online veröffentlicht am 5. Februar 2010

Stichwörter: Arylsulfonate · Austauschreaktionen · Cuprate · Cobalt · Organometallreagentien

- [1] a) *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) *Handbook of Functionalized Organometallics* (Hrsg.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; d) *Modern Arylation Methods* (Hrsg.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [2] a) P.-F. Larsson, A. Correa, M. Carril, P.-O. Norrby, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5691; b) S. L. Buchwald, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5694; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586; c) F. Shi, M. K. Tse, X. Cui, D. Gördes, D. Michalik, K. Thurow, Y. Deng, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6026; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5912; d) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pamies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796; e) J. P. Das, H. Chechik, I. Marek, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128.
- [3] a) G. W. Ebert, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5280; b) R. D. Rieke, R. H. Wehmeyer, T. C. Wu, G. W. Ebert, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 443; c) G. W. Ebert, J. W. Cheasty, S. S. Tehrani, E. Aouad, *Organometallics* **1992**, *11*, 1560; d) G. W. Ebert, D. R. Pfenning, S. D. Suchan, T. A. Donovan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2279.
- [4] a) C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3263; b) X. Yang, T. Rotter, C. Piazza, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1229; c) M. I. Calaza, X. Yang, D. Soorukram, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 529; d) X. Yang, A. Althammer, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1665; e) X. Yang, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1941.
- [5] a) S. Usui, Y. Hashimoto, J. V. Morey, A. E. H. Wheatly, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15102; b) J. Haywood, J. V. Morey, A. E. H. Wheatley, C.-Y. Liu, S. Yasuike, J. Kurita, P. R. Raithby, M. Uchiyama, *Organometallics* **2009**, *28*, 38.
- [6] a) R. J. K. Taylor, *Organocopper Reagents*, Oxford University Press, Oxford, **1994**; b) *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; c) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synthesis* **2001**, 171.
- [7] a) M. Yus, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 397; b) D. Guijarro, M. Yus, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, *2*, 713; c) D. J. Ramón, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225; d) C. G. Screttas, M. Michas-Screttas, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064.
- [8] Phenole können auch in mehrstufigen Reaktionen zu einem Organometallreagens umgesetzt werden (z. B. OH → OTf → SnR₃), allerdings sind hier die Atomökonomien niedriger: R. C. Winstead, T. H. Simpson, G. A. Lock, M. D. Schiavelli, D. W. Thompson, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 275; ArOH → ArOTf/ArOMs → ArZnX: I. Kazmierski, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Perichon, *Synlett* **2006**, 881; Übersichtsartikel: J. K. Stille,

- Angew. Chem.* **1986**, 98, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508.
- [9] a) H. Avedissian, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6163; b) C. Gosmini, Y. Rollin, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6024; c) H. Fillon, E. Le Gall, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5941; d) T. Tsuji, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4137; e) H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3867; f) H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1240; g) I. Kazmierski, M. Bastienne, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 936; h) T. J. Korn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3007; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2947; i) J.-M. Bégouin, C. Gosmini, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3221.
- [10] H. Shinokubo, K. Oshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081.
- [11] Experimentelle Details sind in den Hintergrundinformationen hinterlegt.
- [12] a) T. J. Korn, M. A. Schade, S. Wirth, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 725; b) T. J. Korn, M. A. Schade, M. N. Cheemala, S. Wirth, S. A. Guevara, G. Cahiez, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 3547.
- [13] 4-Fluorstyrol erleichtert die reduktive Eliminierung im Katalysezyklus, und die Anwesenheit ist zwingend erforderlich, um den Arylsulfonat/Kupfer-Austausch vorzunehmen. Offenbar wird das 4-Fluorstyrol während der Reaktion nicht verbraucht, wie eine GC-Analyse zeigt. Siehe auch: a) M. Piber, A. E. Jensen, M. Rottländer, P. Knochel, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1323; b) A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 79.
- [14] Die Rolle von Bu_4NI besteht vermutlich in der Deaggregation des Organometallreagens. Siehe auch: a) S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6095; b) M. T. Reetz, R. Breinbauer, K. Wanninger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4499; c) K. Nakamura, H. Okubo, M. Yamaguchi, *Synlett* **1999**, 549; d) W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033; e) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8704.
- [15] J.-F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis* **1981**, 841.
- [16] J. M. Murphy, X. Liao, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15434.
- [17] J. Villiéras, M. Rambaud, *Org. Synth.* **1988**, 66, 220.
- [18] Wir haben überprüft, dass eine Co^0 -Spezies (erhalten durch die Reduktion von $[\text{Co}(\text{acac})_2]$ mit PhCu) katalytisch nicht aktiv ist. In Gegenwart von $[\text{Co}(\text{acac})_3]$ als „Katalysator“ findet keinerlei Umsetzung statt. Eine Übersicht über Co^{IV} -Verbindungen findet sich bei: Z. Nagy-Magos, L. Markó, G. Bor, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 14, 205.
- [19] $[\text{Co}(\text{acac})_2]$ beschleunigt die Homokupplung von PhCu zu Biphenyl. Die zusätzliche Gegenwart von 4-Fluorstyrol und Bu_4NI führt zu einer nochmaligen Beschleunigung dieses Prozesses. Aus diesem Grund wird ein Überschuss an PhCu verwendet.