

# Synthetischer Doppelschlag: Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung gepaart mit C-H-Funktionalisierung

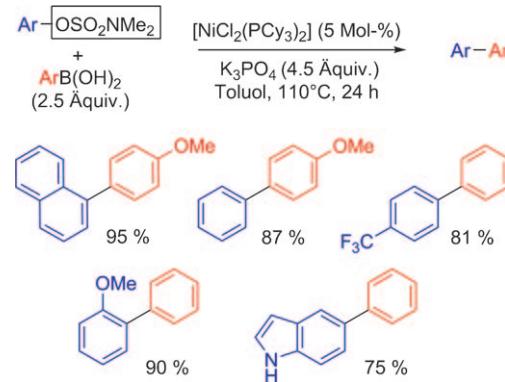
Christiane E. I. Knappke und Axel Jacobi von Wangelin\*

Arene · C-O-Aktivierung · Dirigierte *ortho*-Metallierung ·  
Dominoreaktionen · Kreuzkupplungen

*In memoriam Keith Fagnou*

Die Anwendungsbreite und Komplexität übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplungen haben in den letzten Jahren ein beeindruckendes Ausmaß erreicht. Reaktionen mit nahezu allen erdenklichen Kombinationen aus  $sp$ -,  $sp^2$ - und  $sp^3$ -hybridisierten Organometall-Nukleophilen und elektrophilen organischen Halogeniden wurden realisiert und in einigen Fällen auch industriell genutzt.<sup>[1]</sup> Insbesondere die Suzuki-Miyaura-Reaktion besticht durch milde Reaktionsbedingungen, Verträglichkeit mit vielen funktionellen Gruppen und den Einsatz ungiftiger Organoboroverbindungen als Nukleophile.<sup>[2]</sup> Während viele Optimierungen zur Art des Nukleophils durchgeführt wurden (z. B. Borsäuren, Borate und Tri fluoroborate), werden überwiegend Halogenkohlenwasserstoffe (I, Br, Cl) als elektrophile Kupplungspartner eingesetzt. Eine andere Klasse von Kupplungspartnern stellen dagegen Arene mit über Sauerstoff gebundenen Abgangsgruppen dar. Diese Derivate leicht verfügbarer und kostengünstiger Phenole machen die Kreuzkupplung zu einem umweltfreundlicheren, halogenfreien Prozess. Üblicherweise wurden bislang vor allem Arylsulfonate (Triflate, Tosylate) verwendet. Nur wenige Beispiele von Suzuki-Miyaura-Reaktionen mit Arylmethylethern<sup>[3]</sup> und -carboxylaten<sup>[4]</sup> wurden beschrieben. Kürzlich berichteten die Gruppen um Garg, Snieckus und Shi über effiziente Protokolle für Nickel-katalysierte Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen mit Aryl/Vinyl-*O*-carbamaten,<sup>[5]</sup> die sich unter diversen anderen Reaktionsbedingungen als inert erwiesen.

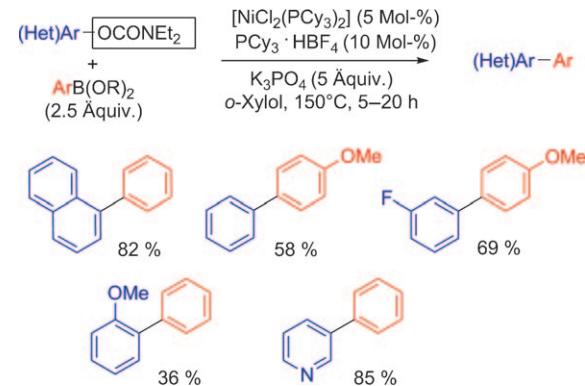
Garg et al. konnten zeigen, dass sowohl *O*-Carbamate als auch Carbonate und Sulfamate geeignete Elektrophile in der Kreuzkupplung mit Arylborsäuren unter Verwendung von 5–10 Mol-%  $[\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$  und 4.5–7.2 Äquiv.  $\text{K}_3\text{PO}_4$  als Base in Toluol bei 110–130°C darstellen (Schema 1).<sup>[5a]</sup> Während die elektronische Natur der Arylcarbonate und -carbamate einen Einfluss auf die Reaktion hatte, führten Arylsulfamate mit elektronenziehenden, elektronenschiebenden oder *ortho*-Substituenten gleichermaßen zu hohen Ausbeuten. Snieckus et al. entwickelten ähnliche Bedingungen für die Kreuzkupplung verschiedener Aryl-*O*-carbamate



**Schema 1.** Nickel-katalysierte Kreuzkupplung mit Aryl-*O*-sulfamaten nach Garg et al.<sup>[5a]</sup>

mit Arylborsäuren bei 150°C, wobei aber nur mit elektronenarmen Arylcaramaten zufriedenstellende Ausbeuten erzielt werden konnten (Schema 2).<sup>[5b]</sup> Der in beiden Protokollen verwendete Nickel-Präkatalysator ist kommerziell erhältlich und stabil gegen Luft und Feuchtigkeit.

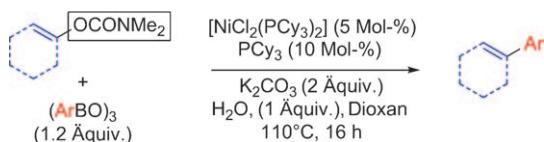
Interessanterweise beobachteten Snieckus et al. eine Inhibition der Reaktion bei der Zugabe von Palladiumchlorid. Die *O*-Carbamat-Funktion zeigt sich sogar inert gegenüber Palladium-katalysierten Suzuki- und Negishi-Kreuzkupplungen und ermöglicht somit hoch chemoselektive Umsetzungen.<sup>[6]</sup>



**Schema 2.** Nickel-katalysierte Kreuzkupplung mit Aryl-*O*-carbamaten nach Snieckus et al.<sup>[5b]</sup>

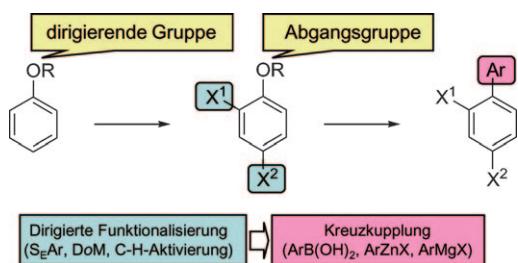
[\*] C. E. I. Knappke, Dr. A. Jacobi von Wangelin  
Department für Chemie, Universität zu Köln  
Greinstrasse 4, 50939 Köln (Deutschland)  
Fax: (+49) 221-470-5057  
E-Mail: axel.jacobi@uni-koeln.de  
Homepage: <http://jacobi.uni-koeln.de/>

In einer analogen Studie entwickelten Shi und Mitarbeiter eine Methode für die Nickel-katalysierte Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von nichtaktivierten Vinyl- oder Arylcaramaten mit Arylboroxinen, die niedrigere Temperaturen und weniger Base benötigt ( $110^{\circ}\text{C}$  und 2 Äquiv.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Schema 3). Cyclische und offenkettige Vinyl- und Arylcaramate sowie Arylboroxine mit elektronenschiebenden und elektronenziehenden Substituenten können unter diesen Reaktionsbedingungen umgesetzt werden.<sup>[5c]</sup>



Schema 3. Nickel-katalysierte Kreuzkupplung mit Aryl/Vinyl-O-carbamaten nach Shi et al.<sup>[5c]</sup>

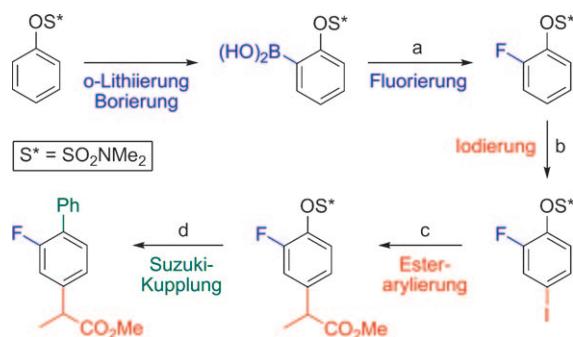
Prinzipiell können die stark elektronenschiebenden Sauerstoffsubstituenten von Phenolderivaten genutzt werden, um vor der Kreuzkupplung dirigierte Funktionalisierungen in *ortho*- und *para*-Stellung auszuführen (Schema 4), z. B. durch



Schema 4. Die Doppelrolle Sauerstoff-basierter Substituenten in der Synthese substituierter Arene.

1) elektrophile aromatische Substitution ( $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ ) (meist in *para*-Stellung) oder 2) metallvermittelte C-H-Funktionalisierung (Friedel-Crafts-Reaktionen oder dirigierte *ortho*-Metallierung, DoM). Die von Snieckus entwickelte DoM läuft vollkommen regioselektiv und unter extrem milden Bedingungen ab.<sup>[7]</sup> Aufgrund ihres Potenzials zur selektiven Funktionalisierung von Phenolderivaten erscheint die Kombination von DoM und *ipso*-Kreuzkupplung besonders vielversprechend zur Synthese polyfunktionalisierter Arene.<sup>[8]</sup> Entwicklungen auf diesem Gebiet könnten nun von den Publikationen zur Nickel-katalysierten Suzuki-Miyaura-Kupplung mit Phenolderivaten profitieren.

Die Doppelfunktion des Sauerstoff-Substituenten als dirigierende Gruppe *und* Abgangsgruppe wurde eindrucksvoll von Garg et al. in der Synthese des entzündungshemmenden Wirkstoffs Flurbiprofen demonstriert.<sup>[5a]</sup> Die zu Beginn installierte Sulfamat-Gruppe dirigiert die *ortho*-Lithierung und *para*-Iodierung, zeigt sich jedoch inert in der Borierung, Fluorierung und Nickel-katalysierten Esterarylierung. Die abschließende Kreuzkupplung mit Phenylboronsäure verläuft an der Sulfamat-Gruppe unter Erhalt des Methylesters von Flurbiprofen (Schema 5).



Schema 5. Flurbiprofen-Synthese nach Garg et al.: a)  $\text{AgOTf}$ , Selectfluor (70%); b)  $\text{I}_2$ ,  $\text{AgOTf}$  (64%); c)  $\text{MeCHClCO}_2\text{Me}$ ,  $[\text{NiBr}_2(\text{bipy})]$ ,  $\text{Mn}$ ,  $\text{TFA}$ ,  $50^{\circ}\text{C}$  (70%); d)  $\text{PhB(OH)}_2$ ,  $[\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $130^{\circ}\text{C}$  (84%). bipy = 2,2'-Bipyridyl.

Die beschriebenen Veröffentlichungen zu Sauerstoff-basierten Elektrophilen in Kupplungen haben in Kombination mit leistungsfähigen dirigierten C-H-Funktionalisierungen sicherlich neue Wege zur effizienten Derivatisierung von Arenen eröffnet. Arylcarboxylate sind eine weitere aussichtsreiche Klasse von Substraten mit vielfältigen Anwendungen in dirigierten Metallierungen und Kreuzkupplungen.<sup>[9]</sup> Anilinderivate (Anilide, Harnstoffe) werden sicherlich als nächstes an der Reihe sein. Ihre Fähigkeit, als dirigierende Gruppen in  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  und *ortho*-Metallierungen zu fungieren, wurde bereits ausgiebig genutzt, und effiziente Palladium-katalysierte C-H-Funktionalisierungen an Aniliden<sup>[10]</sup> und N-Phenylharnstoffen<sup>[11]</sup> wurden bereits mehrfach beschrieben.

Das Zusammenspiel orthogonaler C-H-Funktionalisierungen und Kreuzkupplungen stellt eine äußerst vielversprechende Strategie zum Aufbau polyfunktionalisierter Arene dar.<sup>[12]</sup> Die Entwicklung von Reaktionssequenzen mit erweiterter Substratbreite und effizienteren Katalysatoren und Reaktionsbedingungen wird zweifellos diese Methode zu einem unersetzblichen Verfahren der nachhaltigen organischen Synthesechemie machen.

Eingegangen am 18. Februar 2010  
Online veröffentlicht am 13. April 2010

- [1] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. 2005*, **117**, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, **44**, 4442–4489.
- [2] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, **95**, 2457–2483; b) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, **58**, 9633–9695.
- [3] M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Angew. Chem.* **2008**, **120**, 4944–4947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, **47**, 4866–4869.
- [4] a) K. W. Quasdorf, X. Tian, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, **130**, 14422–14423; b) B.-T. Guan, Y. Wang, B.-J. Li, D.-G. Yu, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, **130**, 14468–14470.
- [5] a) K. W. Quasdorf, M. Reiner, K. V. Petrova, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, **131**, 17748–17749; b) A. Antoft-Finch, T. Blackburn, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, **131**, 17750–17752; c) L. Xu, B.-J. Li, Z.-H. Wu, X.-Y. Lu, B.-T. Guan, B.-Q. Wang, K.-Q. Zhao, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2010**, **12**, 884–887.

- [6] C. A. James, A. L. Coelho, M. Gevaert, P. Forgione, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4094–4103.
- [7] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.
- [8] E. J.-G. Anctil, V. Snieckus, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 150–160.
- [9] a) R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511; b) L. J. Gooßen, K. Gooßen, C. Stanciu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3621–3624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3569–3571; c) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120.
- [10] B.-J. Li, S. D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949–957, zit. Lit.
- [11] a) T. Nishikata, A. R. Abela, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 793–796; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 793–796; b) C. E. Houlden, M. Hutchby, C. D. Bailey, J. G. Fair, S. N. G. Tyler, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1862–1865; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1830–1833.
- [12] Es ist wichtig anzumerken, dass auch Arylhalogenide dirigierte Funktionalisierungen ermöglichen. Zu  $S_EAr$ -Reaktionen siehe Lehrbücher der organischen Chemie. Zu dirigierten C-H-Funktionalisierungen siehe z.B.: B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047–1060, zit. Lit.

## Neugierig?



Sachbücher von WILEY-VCH

MICHAEL KÖHLER

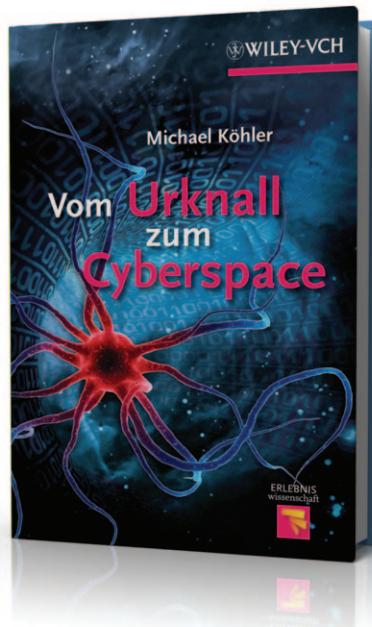
### Vom Urknall zum Cyberspace

ISBN: 978-3527-32577-1

September 2009 200 S. Gebunden € 24,90

Es sind die großen Fragen der Menschheit, nach der Entstehung der Welt und des Ursprungs des Lebens, denen Michael Köhler nachgeht. Solange Menschen denken, beschäftigt sie die Frage, woher sie kommen und wie die Welt wurde, was sie ist. Astronomie und Naturwissenschaften gewannen faszinierende Erkenntnisse und schufen spektakuläre Bilder vom Ursprung und der Entwicklung unseres Kosmos, die unser Weltbild prägen.

Michael Köhler widmet sich diesen spannenden Fragen und bereitet das umfangreiche naturwissenschaftliche Wissen informativ und unterhaltsam auf. Es ist ein Parforceritt durch die Wissenschaftsgeschichte und eine Bestandsaufnahme des Wissens über uns selbst. Das Vermessen des Erreichten führt schließlich hin zu den bis heute offenen Fragen – zum Beispiel danach, ob weiteres intelligentes Leben in unserem Kosmos möglich ist.



WILEY-VCH

529440908\_bu

Wiley-VCH • Tel. +49 (0) 62 01-606-400 • Fax +49 (0) 62 01-606-184 • E-Mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)

[www.wiley-vch.de/sachbuch](http://www.wiley-vch.de/sachbuch)