

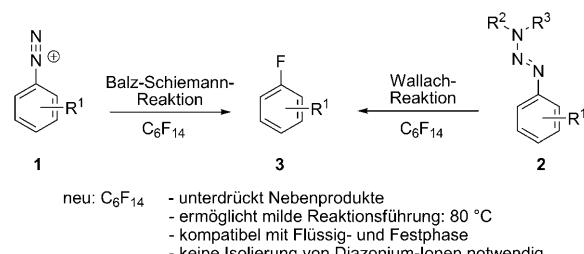
# Synthese von Fluorarenen in flüssiger und an fester Phase unter Verwendung eines fluorierten Lösungsmittels\*\*

Marion Döbele, Sylvia Vanderheiden, Nicole Jung\* und Stefan Bräse\*

Die Umsetzung von Diazoniumtetrafluoroborat-Salzen<sup>[1–3]</sup> zu fluorierten Arenen<sup>[4]</sup> wurde vor über 80 Jahren von Balz und Schiemann<sup>[5]</sup> entdeckt und findet wegen der großen Bedeutung der Synthese fluorierter Verbindungen in den Lebenswissenschaften<sup>[6]</sup> und Materialwissenschaften<sup>[7]</sup> sowohl in akademischen als auch in industriellen Laboratorien Anwendung.<sup>[8,9]</sup> Darüber hinaus kann die Balz-Schiemann-Fluorierung zur Herstellung von radioaktiv markierten Verbindungen genutzt werden.<sup>[10]</sup>

Die Ausbeuten der Balz-Schiemann-Reaktion sind meist moderat bis gut; sehr gute Ausbeuten liefern lediglich einzelne Verfahren.<sup>[11]</sup> In der Vergangenheit wurde daher bereits mehrfach versucht, durch alternative Verfahren die Ausbeuten zu erhöhen und die Reaktionstemperatur (meist Schmelzpunkt der Tetrafluoroborate, üblicherweise über 100 °C) zu senken. Einige Varianten beruhen z. B. auf dem Austausch des Gegenions<sup>[12]</sup> oder der Verwendung anderer Lösungsmittel wie  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ <sup>[13]</sup> und ionischer Flüssigkeiten.<sup>[14]</sup> Auch können verbesserte Verfahren durch Anwendung modifizierter Bedingungen, z. B. durch photochemische Methoden,<sup>[15]</sup> erreicht werden.<sup>[16]</sup>

Hier schildern wir eine Variante der Balz-Schiemann-Reaktion, die durch den Einsatz perfluorierter Lösungsmittel unter milden Bedingungen zu sehr guten Umsätzen von Diazonium-Salzen und Triazenen in die jeweiligen Fluorarene führt (Schema 1). Auf der Suche nach einer Methode, die eine Anwendung der Balz-Schiemann-Reaktion in der kombinatorischen Chemie ermöglicht, wurden verschiedenste Bedingungen getestet. Leitmotiv sollte die Spaltung von Triazenen zu Diazonium-Ionen in Kombination mit einer In-situ-Umsetzung zu den entsprechenden Fluorarennen sein. Diese Vorgehensweise – als Wallach-Reaktion bekannt<sup>[17]</sup> – bietet einige Vorteile gegenüber herkömmlichen Methoden. Triazene können längere Zeit ohne Verluste aufbewahrt werden und bieten eine sichere Alternative zu den explosiven Diazonium-Salzen. Eigene DSC/TG- und DTA/TG-Messungen (DSC = dynamische Differenzkalorimetrie, DTA = Differen-



**Schema 1.** Fluorarene 3 aus Diazonium-Ionen 1 und Triazen-maskierten Diazonium-Ionen 2.

tialthermoanalyse, TG = Thermogravimetrie) ergaben z. B. für das Triazen 9 (siehe Schema 4) eine Zersetzungstemperatur von 202.2 °C (beginnend bei 136 bis hin zu 266 °C, bei einem Masseverlust von 98 %), wobei keine Reaktion mit  $\text{O}_2$  oder  $\text{H}_2\text{O}$  erfolgt. Die Zersetzungsenthalpie von 9 liegt bei ca. 40 kJ g<sup>-1</sup>. Darüber hinaus können als Triazene maskierte Diazonium-Ionen in weiterführenden Reaktionen umgesetzt werden, was in flüssiger wie an fester Phase den Einsatz im Sinne kombinatorischer Methoden ermöglicht.<sup>[18]</sup> Alle Produkte der fluorierenden Abspaltungen sollten zunächst auf ihre Reinheit hin überprüft werden, da die Isolierung von möglichst sauberem Rohprodukten in der kombinatorischen Chemie eine besonders wichtige Rolle spielt.

Erste Versuche wurden an Festphasen-gebundenen Triazenen durchgeführt. Bei Verwendung von verschiedenen Lösungsmitteln (z. B. THF, DMF, MeOH) wurde die Bildung von „spurlosen“ (traceless) Nebenprodukten (der reduzierten Spaltverbindung) festgestellt. Da dies auch bei thermischer Zersetzung von Diazonium-Salzen den größten Anteil an den Verunreinigungen ausmacht, wurde versucht, die Reduktion durch Verwendung perfluorierter Lösungsmittel zu unterdrücken. Durch Verwendung von Perfluorhexan<sup>[19]</sup> unter optimierten Bedingungen konnten durch Abspaltung der Arene als Diazoniumtetrafluoroborat-Salze und In-situ-Fluorierung sehr gute Reinheiten der Rohverbindungen erreicht werden. Eine vergleichende Analyse der Substratausbeuten mit aktuellen Ergebnissen ähnlicher Fluorierungsmethoden kann in den Hintergrundinformationen nachgelesen werden.<sup>[13,20]</sup>

In Schema 2 sind einige Versuche zur Abspaltung von Festphasen-gebundenen Arenen zusammengefasst. Die gezeigten Fluorierungen wurden bei 100 °C über eine Reaktionsdauer von 1 h in Perfluorhexan durchgeführt. Im ersten Schritt wurden Anilin-Derivate durch Diazotierung in Diazonium-Salze überführt und als Triazen an Benzylamin-Harz angebunden. Für eine direkte Abschätzung der Fluorierungsmethode wurden diese immobilisierten Diazonium-Verbindungen 2 direkt ohne weitere Derivatisierung vom Träger abgespalten. Die angegebenen Reinheiten zeigen, dass

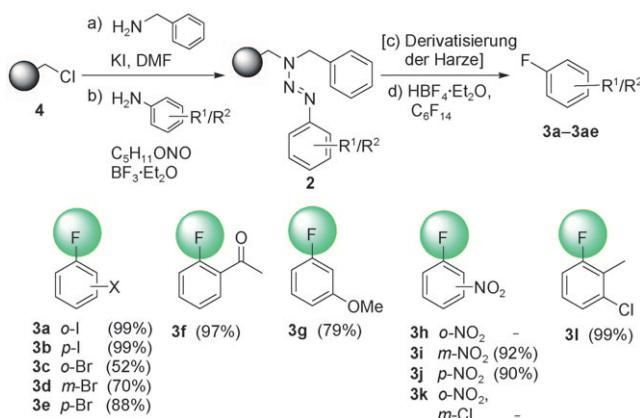
[\*] M. Döbele, S. Vanderheiden, Dr. N. Jung, Prof. Dr. S. Bräse

Institut für Organische Chemie, KIT-Campus Süd  
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)  
Fax: (+49) 721-608-8581  
E-Mail: braese@kit.edu

S. Vanderheiden, Dr. N. Jung, Prof. Dr. S. Bräse  
IOC-ComPlat, KIT-Campus Nord  
Hermann von Helmholtz Platz 1  
76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Deutschland)

[\*\*] Wir danken Bekir Bulat für präparative Unterstützung und Dr. Wolfgang Ebenbeck (Saltigo) für hilfreiche Diskussionen.

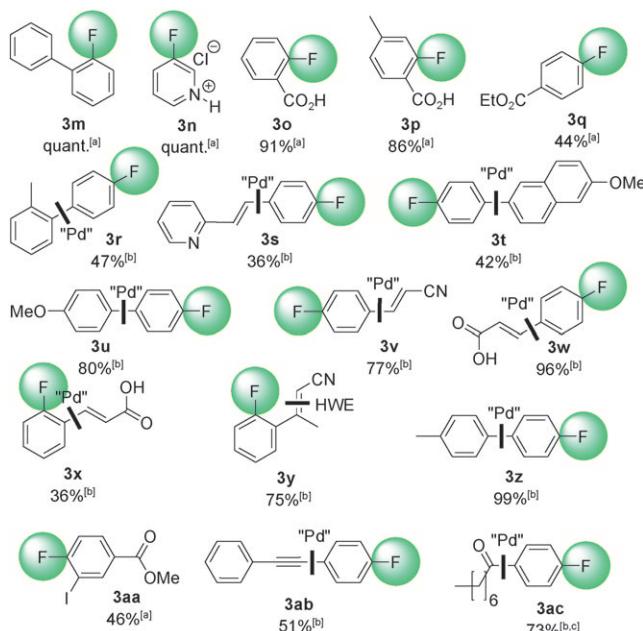
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201001507> zu finden.



**Schema 2.** Aromatische Fluorierung mittels trägegebundener Arene (GC-MS-Reinheiten des Rohproduktes in Klammern). c) Für  $R^1=I$ : 1.  $\text{ArB(OH)}_2$ ,  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $120^\circ\text{C}$ , 12 h ( $1 \times -3$ ); 2. Alken,  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMF,  $120^\circ\text{C}$ , 12 h ( $1 \times -3$ ); 3. Alkin,  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cl}$ ,  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMF,  $80^\circ\text{C}$ , 48 h; für  $R^1=\text{COCH}_3$ : Diethylcyanmethylphosphonat,  $\text{KOTBu}$ , DMF,  $80^\circ\text{C}$ , 12 h.

nach einer Umsetzung am Träger sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Lediglich bei *ortho*-Nitrosubstitution und *ortho*-Fluorosubstitution ließen sich keine fluorierten Derivate **3** herstellen; hier entstand die reduzierte Verbindung bzw. das Phenolderivat. Bei allen weiteren Derivaten (dies gilt auch für die Verbindungen in Schema 3) konnte die Nebenreaktion zur reduzierten Verbindung vollständig unterdrückt werden. So wird die oben gezeigte Fluorierung in perfluorierten Lösungsmitteln zur Methode der Wahl für die automatisierte Bibliothekssynthese.

Die Verwendung perfluorierter Lösungsmittel vereinfacht die Balz-Schiemann-Reaktion erheblich: Zum einen ist es



**Schema 3.** Isolierte fluorierte Arene nach Abspaltung von immobilisierten Triazenen **2**. [a] Ausbeute über eine Stufe. [b] Ausbeute über zwei Stufen. [c] Bildung des Ketons in saurem, wässrigem Medium.<sup>[21]</sup>

möglich, zuverlässig eine Vielzahl unterschiedlichster Verbindungen in guten Reinheiten herzustellen, zum anderen wird die Bildung der reduzierten Verbindungen unterdrückt. Die Methode ist verträglich mit Spuren von Wasser, und es besteht die Möglichkeit zur Wiederverwendung des Lösungsmittels, das ohne Probleme vom Harz und von der Produktlösung abgetrennt werden kann.

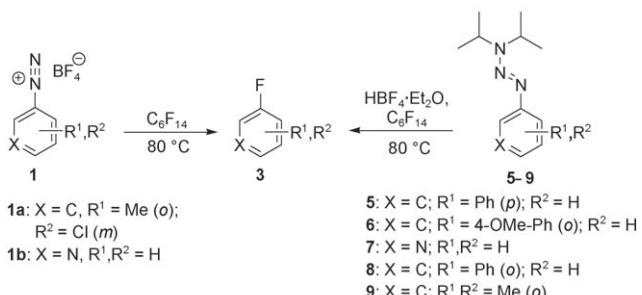
Zur Isolierung einer kleinen Bibliothek fluorierter Verbindungen wurden weniger flüchtige Anilin-Derivate angebunden und zusätzlich bereits angebundene Anilin-Derivate nachfolgend am Träger weiter derivatisiert. Horner-Wadsworth-Emmons-, Heck-, Suzuki- und Sonogashira-Reaktionen wurden ausgewählt, um unter anderem trägegebundene Biaryle und Zimtsäureester zu synthetisieren. Die immobilisierten Vorstufen konnten im letzten Schritt unter optimierten Reaktionsbedingungen ( $80^\circ\text{C}$ , 12 h) abgespalten werden. Insgesamt wurden auf diese Weise 17 Fluorarene synthetisiert, darunter Heteroarene wie 3-Fluorpyridin-Hydrochlorid (**3n**) und 2-(4-Fluorstyryl)pyridin (**3s**).

Die Ausbeuten und Reinheiten der Verbindungen, die ohne weitere Derivatisierung vom Träger abgespalten wurden, waren sehr gut bis gut, für die Fluor-Derivate, für die ein zusätzlicher Kreuzkupplungsschritt notwendig war, mussten in ersten Versuchen jedoch deutliche Ausbeuteverluste hingenommen werden. In nachfolgenden Experimenten wurde die Kupplung am Träger dreimal durchgeführt, um eine vollständige Umsetzung der Iodarene zu gewährleisten. So konnten die zunächst moderaten Ausbeuten deutlich verbessert werden (z.B. **3v**: einmalige Umsetzung: 34 %, dreimalige Umsetzung: 77 %). Anhand der Fluorverbindung **3m** konnte gezeigt werden, dass sich die Synthesemethode auch zur Herstellung in größerem Maßstab eignet. Bei einer Umsetzung von 2 g Harz konnte die Zielverbindung in 81 % Ausbeute erhalten werden.

Die fluorierende Spaltung von Triazenen wurde auch in flüssiger Phase untersucht. Da die Ausgangsverbindungen nur sehr schlecht in Perfluorhexan löslich sind, wurden die Diazoniumsalze **1** und die Diisopropyltriazene **5-9** in Perfluorhexan suspendiert und anschließend nach dem an fester Phase optimierten Verfahren 12 h lang bei  $80^\circ\text{C}$  umgesetzt. Die Beispielverbindungen in Schema 4 zeigen, dass auch in flüssiger Phase gute Ergebnisse erzielt werden können. Auch hier konnte die Synthese in größerem Maßstab durchgeführt werden (**3ad**: 69%).<sup>[\*]</sup> Für fluorierende Abspaltungen erweist sich jedoch besonders im Hinblick auf die geplante Automatisierung der Synthesen die Festphasenvariante als die Methode der Wahl, da bei einer Abspaltung vom Träger die Abtrennung des in der Reaktionsmischung verbleibenden Diisopropylamins entfällt.

Die guten Ergebnisse bei der Fluorierung in Perfluorhexan lassen sich durch zwei Effekte erklären: Zum einen wird durch das perfluorierte Lösungsmittel eine Nebenreaktion des Lösungsmittels mit reaktiven Zwischenprodukten vermieden. So können weder die reduzierten Verbindungen

[\*] Im 0.7-mmol-Maßstab konnten 69 % Ausbeute, für 1.8 mmol 47 % Ausbeute an **3ad** (jeweils 1 h) erhalten werden. Bei erheblicher Vergrößerung des Ansatzes sollte daher die Reaktionszeit verlängert werden.



**Schema 4.** Aromatische Fluorierung in flüssiger Phase. [\*] GC-MS-Reinheit der Rohsubstanz. [a] Abspaltung aus 5–9. [b] Abspaltung aus 1a: 3-Chlor-2-methylbenzoldiazoniumsalz, 1b: Pyridin-3-diazoniumsalz.

noch z.B. chlorierte Verbindungen – wie in Gegenwart von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>[9]</sup> – entstehen. Ein zweiter Effekt, der durch Reaktion von Arylradikalen mit Perfluorhexan auftritt, kann hier nur vermutet werden: Bei der thermischen Zersetzung von Diazonium-Ionen ist nach heutigem Kenntnisstand sowohl ein ionischer als auch ein radikalischer Reaktionsweg von Bedeutung.<sup>[22,23]</sup> Der ionische Zersetzungsweg wird zur mechanistischen Beschreibung der Produktbildung in der Balz-Schiemann-Reaktion herangezogen,<sup>[24]</sup> und über die radikalische Zersetzung lässt sich die Bildung diverser Nebenprodukte erklären.<sup>[25]</sup> Während Arylradikale bei traditionellen Umsetzungen mit eventuell vorhandenen Verunreinigungen oder Wasser reagieren, führt im fluorierten Medium eine radikalische Umsetzung mit Fluoralkanen ebenso zum gewünschten fluorierten Produkt.

Die Verwendung eines perfluorierten Lösungsmittels eröffnete den Zugang zu einer neuen Variante der Balz-Schiemann-Reaktion für die Synthese einer kleinen Bibliothek fluorierter Verbindungen. Unter sehr milden Bedingungen gelang die Umsetzung von Festphasen-gebundenen wie auch in flüssiger Phase vorliegenden Triazenen zu den entsprechenden Fluorarenen in guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Methode zeichnet sich durch ihre einfache und kostengünstige Durchführung sowie die hohen Reinheiten von bislang zum Teil nur schwer zugänglichen Fluorarenen aus.

## Experimentelles

### Herstellung von 3u:

Beispielhafte Synthesevorschrift für die Festphase nach Schema 1: Das Triazen-Harz **2u** (150 mg, 0.678 mmol g<sup>-1</sup>, 0.102 mmol) wurde bei Raumtemperatur in 4 mL Perfluorhexan suspendiert und mit 100 mg (620 µmol) Tetrafluoroborsäure-Diethylether-Komplex versetzt. Der Reaktionskolben wurde mit einem druckbeständigen Septum verschlossen und die Suspension 12 h bei 80°C geschüttelt. Nach Erkalten wurde das fluorierte Lösungsmittel mit Aceton versetzt und geschüttelt. Die Aceton-Phase wurde abgetrennt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CH/EE 99:1–20:1). Die Zielverbindung **3u** wurde in 80% (16.4 mg, 0.081 mmol) Ausbeute erhalten.

graphisch gereinigt (Cyclohexan(CH)/Essigester(EE) 99:1–20:1). Die Zielverbindung **3u** wurde in 80% (16.4 mg, 0.081 mmol) Ausbeute erhalten.

Beispielhafte Synthesevorschrift in Flüssigphase nach Schema 4: **6** (19.0 mg, 6.10 µmol) wurde bei Raumtemperatur in 4 mL Perfluorhexan suspendiert und mit 200 mg (1.24 mmol) Tetrafluoroborsäure-Diethylether-Komplex versetzt. Der Reaktionskolben wurde mit einem druckbeständigen Septum verschlossen und die Suspension 12 h bei 80°C gerührt. Nach Erkalten wurde das fluorierte Lösungsmittel mit Aceton versetzt und geschüttelt. Die Aceton-Phase wurde abgetrennt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CH/EE 99:1–20:1). Die Zielverbindung **3u** wurde in 67% (8.40 mg, 4.31 µmol) Ausbeute erhalten.

### Herstellung von 3l:

Beispielhafte Synthesevorschrift in Flüssigphase nach Schema 4: Das Diazoniumsalz **1a** (68.0 mg, 283 µmol) wurde bei Raumtemperatur mit 2 mL Perfluorhexan überschichtet und mit 100 mg (620 µmol) Tetrafluoroborsäure-Diethylether-Komplex versetzt. Der Reaktionskolben wurde mit einem druckbeständigen Septum verschlossen und die Suspension 12 h bei 80°C gerührt. Nach Erkalten wurde das fluorierte Lösungsmittel mit Aceton versetzt und geschüttelt. Die Aceton-Phase wurde abgetrennt und die Reinheit der Zielverbindung **3l** durch GC-MS bestimmt (81%).

Eingegangen am 12. März 2010,  
veränderte Fassung am 27. April 2010  
Online veröffentlicht am 14. Juli 2010

**Stichwörter:** Balz-Schiemann-Reaktion · Festphasensynthesen · Kombinatorische Chemie · Perfluorierte Lösungsmittel · Triazene

- [1] C.-K. Chu, J.-H. Kim, D. W. Kim, K.-H. Chung, J. A. Katzenellenbogen, D. Y. Chi, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 599–602.
- [2] R. L. Ferm, C. A. VanderWerf, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4809–4810.
- [3] P. O’Leary, *Sci. Synth.* **2007**, *31b*, 1361–1400.
- [4] Alternative Quellen: a) T. Furuya, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860–2863; b) T. Furuya, A. E. Strom, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1662–1663.
- [5] G. Balz, G. Schiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1927**, *60*, 1186–1190.
- [6] Fluor in den Lebenswissenschaften: a) K. Müller, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 557–726; b) *Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals* (Hrsg.: A. Tressaud, G. Haufe), Elsevier Science, Amsterdam, **2008**.
- [7] a) D. Pauluth, T. Geelhaar, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, *45*, 9–15; b) W. H. de Jeu, *Physical Properties of Liquid Crystalline Materials*, Gordon & Breach, New York, **1980**.
- [8] Aktuelle Zusammenfassung: a) Balz-Schiemann-Reaktion: G. W. Gribble in *Name Reactions for Functional Group Transformations* (Hrsg.: J. J. Li, E. J. Corey), Wiley, Hoboken, NJ, **2007**, S. 552–563; b) elektrophile NF-Fluorierungsreagentien: G. S. Lal, G. P. Pez, R. G. Syvret, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1737–1756.
- [9] Mechanismus: C. G. Swain, R. J. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 799–800.
- [10] M. Argentini, C. Wiese, R. Weinreich, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *68*, 141–144; A. Knöchel, O. Zwernemann, *Appl. Radiat. Isot.* **1991**, *11*, 1077–1180.
- [11] a) A. Hubbard, T. Okazaki, K. K. Laali, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 316–319; b) M. S. Newman, K. C. Lilje, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1347–1348; c) A. Eirin, F. Fernandez, C. Gonzalez, C. Lopez, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 509–516.
- [12] C. Sellers, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2317–2319.

- [13] K. Shinhama, S. Aki, T. Furuta, J.-i. Minamikawa, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1577–1582.
- [14] K. Laali, V. J. Gettwert, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 31–34.
- [15] a) J. Heredia-Moya, K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 674–678; b) M. Sawaguchi, T. Fukuhara, N. Yoneda, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *97*, 127–133.
- [16] Übersicht zur Fluorierung durch verschiedene Fluorierungs-mittel: *Houben-Weyl, Vol. E10a*, Thieme, Stuttgart, **1999**, S. 686–740.
- [17] a) O. Wallach, F. Heusler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1888**, *243*, 219. Aktuellere Varianten der Wallach-Reaktion: b) M. N. Rosenfeld, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 914–916; c) N. Satyamurthy, J. R. Barrio, D. G. Schmidt, C. Kammerer, G. T. Bida, M. E. Phelps, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4560–4564; d) J. R. Barrio, N. Satyamurthy, H. Ku, M. E. Phelps, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 443–444; e) T. Pages, B. R. Langlois, D. Le Bars, P. Landais, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 329–335.
- [18] S. Bräse, D. Enders, J. Köbberling, F. Avemaria, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3614–3616; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3413–3415.
- [19] Fluorinert72 von ABCR, CAS 355-42-0.
- [20] P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2265–2268; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2219–2222.
- [21] a) B. Meseguer, D. Alonso-Diaz, N. Griebel, T. Herget, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3083–3087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2902–2906; b) F. Persico, B. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 95–99.
- [22] C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765–792.
- [23] a) I. Szele, H. Zollinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2811–2815; b) Y. Hashida, R. G. M. Landells, G. E. Lewis, I. Szele, H. Zollinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2816–2823; c) K. Laali, I. Szele, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1737–1747.
- [24] H. Zollinger, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 151–160; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 141–150.
- [25] a) H. Zollinger, *Diazo Chemistry I*, VCH, Weinheim, **1994**, S. 188–212; b) H. Zollinger, *Diazo Chemistry I*, VCH, Weinheim, **1994**, S. 228–230.