

# Die Organoborchemie wird vielfältiger: Synthese funktionalisierter Arylboronate\*\*

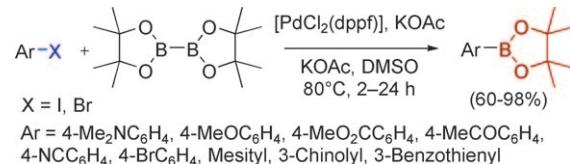
Pedro Merino\* und Tomás Tejero

Arene · Bor · Boronate · Kreuzkupplungen · Palladium

Professor Carmen Nájera zum 60. Geburtstag gewidmet

**A**rylboronate (Arylboronsäureester) sind dank der Vielzahl an Reaktionen, in denen sie eingesetzt werden können, zu nützlichen Bausteinen für die organische Chemie geworden.<sup>[1]</sup> Sie bieten hervorragende Alternativen zu Arylboronsäuren für rhodium-, ruthenium-, nickel- und palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen (Suzuki-Miyaura-Reaktion).<sup>[2]</sup> Diese vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten auf verschiedenen Gebieten, einschließlich denen der Feinchemikalien, der Polymerchemie und der pharmazeutischen Chemie, verdeutlichen die wesentliche Rolle von Arylboronaten bei der Arensynthese. Arylboronate können einfach und hocheffizient unter zahlreichen Reaktionsbedingungen umgesetzt werden. Der Einsatz von Arylboronaten zum Aufbau komplexer Moleküle hängt allerdings vom Vorhandensein vielfältiger und passender funktioneller Gruppen ab, weswegen die Synthese funktionalisierter Arylboronate ein wichtiges Forschungsziel ist.

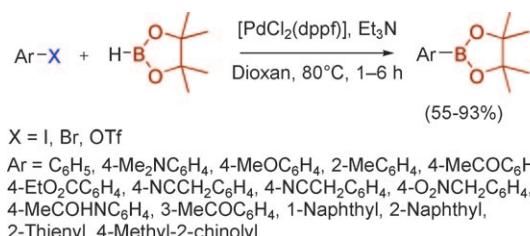
Arylboronate sind ausgehend von den entsprechenden Boronsäuren – die wiederum durch Reaktion von Trialkylboraten mit Grignard- oder Lithiumreagentien hergestellt werden können – durch Umsetzung mit Alkoholen oder Diolen in organischen Lösungsmitteln zugänglich.<sup>[3]</sup> Die Reaktion kann im Eintopfverfahren durchgeführt werden, wobei aber die ersten Stufen bei niedriger Temperatur stattfinden müssen, da ansonsten Gemische aus Boronsäureestern und unerwünschten Borinsäurederivaten erhalten werden. In einigen Fällen ermöglicht eine Gleichgewichtseinstellung bei 50°C die Herstellung von Arylboronaten im Kilogramm-Maßstab.<sup>[4]</sup> Die Nachteile der Verwendung metallorganischer Reagenzien wurden durch die Entwicklung der Hosomi-Miyaura-Borylierung umgangen (Schema 1),<sup>[5]</sup> bei der es sich um die direkte Reaktion eines Aryliodids (oder -bromids) mit Dibororeagentien (typischerweise Bis(pinakolato)dibor) in Gegenwart von Pd<sup>0</sup> als Katalysator und einer Base handelt. Im Falle weniger reaktiver Brombenzolderivate mit elektronenreichen Substituenten dauert die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz 24 Stunden. Die Reaktion kann durch



**Schema 1.** Hosomi-Miyaura-Synthese von Arylboronatderivaten. DMSO = Dimethylsulfoxid, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, Mesityl = 2,4,6-Trimethylphenyl.

Mikrowellenbestrahlung beschleunigt werden, es wurden allerdings auch noch weitere Bedingungen untersucht.<sup>[6]</sup> Bei einem Wechsel des katalytischen Systems zu [Pd(dba)<sub>2</sub>]/PCy<sub>3</sub> (Cy = Cyclohexyl, dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton) und des Lösungsmittels zu 1,4-Dioxan lief die Reaktion mit elektronenreichen aromatischen Elektrophilen innerhalb von 6 Stunden ab. Darüber hinaus wurden andere Katalysatorsysteme, einschließlich [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] und [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], untersucht, wobei sich Pd(OAc)<sub>2</sub>, das ohne irgendeinen Liganden eingesetzt werden kann, als kostengünstiger und am besten wiedergewinnbarer Katalysator erwies.

Einer der größten Vorteile der Hosomi-Miyaura-Borylierung ist ihre Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen. Als Substrate können zahlreiche Arylhalogenide mit verschiedenen funktionellen Gruppen eingesetzt werden. Eine größere Vielfalt wird durch die Verwendung von Dialkoxyboranen als Borierungsmittel erreicht. Nur wenige Dialkoxyborane sind kommerziell erhältlich, das meistverwendete ist Pinakolboran. Die direkte Borylierung von Arylhalogeniden oder -triflaten mit diesem Reagens in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und Et<sub>3</sub>N führt zur Bildung von Arylboronaten mit etlichen funktionellen Gruppen, wie Carbonyl-, Cyan- und Nitrogruppen (Schema 2).<sup>[7]</sup> Das Et<sub>3</sub>N



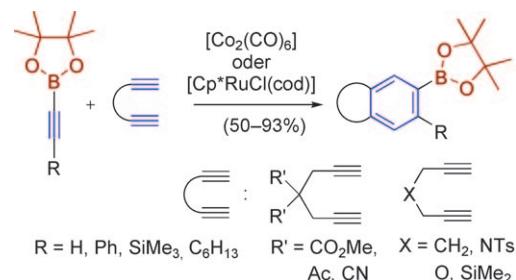
**Schema 2.** Direkte Borylierung mit Pinakolboran. Tf = Trifluormethansulfonyl.

[\*] Prof. P. Merino, Prof. T. Tejero  
Department of Organic Chemistry ICMA  
University of Zaragoza, Campus San Francisco  
Saragossa (Spanien)  
Fax: (+34) 976-76-2075  
E-Mail: pmerino@unizar.es  
Homepage: <http://www.bioorganica.es>

[\*\*] Wir danken der Regierung von Aragon und dem Spanischen Ministerium für Wissenschaft und Ausbildung (MEC CTQ2007-67532-CO2-01) für Unterstützung.

spielt hierbei eine entscheidende Rolle, indem es nicht nur die Bildung unerwünschter, dehalogenierter Kohlenwasserstoffe unterdrückt, sondern auch die Bildung von C-B-Bindungen begünstigt. Die Reaktion kann in ionischen Flüssigkeiten durchgeführt werden, wobei kürzere Reaktionszeiten erzielt werden. Die Arylboronate können mit hoher Reinheit direkt durch Extraktion aus dem Reaktionsgemisch erhalten werden, und die Katalysatorlösung in der ionischen Flüssigkeit kann zurückgewonnen werden. Sterisch gehinderte Phenylbromide mit Substituenten in *ortho*-Position zum Halogenatom werden durch die Verwendung des oxidationsstabilen Liganden DPEPHOS (Bis(*o*-diphenylphosphanylphenylether) in Arylboronate umgewandelt. Die Verwendung von *t*Bu-DPEPHOS als Ligand hat eine größere Anwendbarkeit der Reaktion auf Arylbromide wie auch -chloride zur Folge und erlaubt so die Synthese einer Vielzahl *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierter elektronenreicher und elektronenarmer Arylboronate.<sup>[8]</sup> Kreuzkupplungen von Pinakolboran mit Aryliodiden unter CuI-Katalyse in Gegenwart von NaH ermöglichen die Herstellung von Arylboronaten bei Raumtemperatur.<sup>[9]</sup> Arylboronate werden aus Aryliodiden oder -bromiden über intermediär gebildete Arylzinkspezies hergestellt, die eine Transmetallierung mit Bromcatecholboran eingehen.<sup>[10]</sup> Wenn der aromatische Ring mit elektronenreichen Gruppen substituiert ist, kann das weniger reaktive Chlorcatecholboran verwendet werden. Die Reaktion toleriert mehrere funktionelle Gruppen an verschiedenen Positionen des aromatischen Rings.

Die hohe Stabilität von Arylboronaten erlaubt die weitere Umwandlung funktioneller Gruppen, was den präparativen Nutzen dieser Verbindungen beträchtlich vergrößert. Es ist möglich, die direkt am Aren befindlichen funktionellen Gruppen zu modifizieren, ohne die Boronateinheit zu verändern, was zur Bildung komplexer, anspruchsvoller Intermediate führt.<sup>[11]</sup> Arylboronate sind außerdem mit der Herstellung metallorganischer Spezies vereinbar.<sup>[12]</sup> Magnesiumumaryl- und Magnesiumheteroarylboronate werden durch einen Iod-Magnesium-Austausch hergestellt. Diese Verbindungen verbessern die Möglichkeiten zur Synthese einer großen Zahl funktionalisierter Boronsäureester zur weiteren Anwendung in Kreuzkupplungen erheblich. Die Methode wurde auf präparativ wertvolle Indol-, Pyridin- und Chinolinderivate erweitert. Alle diese funktionalisierten Boronsäureester wurden in Suzuki-Kupplungen eingesetzt, was die hohe Kompatibilität funktioneller Gruppen verdeutlicht. In Lithium-Halogen-Austauschreaktionen wurden bromierte Arylboronate verwendet, wobei Lithiumisopropylat zum Schützen eingesetzt wurde. Das erhaltene isopropylatgeschützte Boronat steht für Metallierungen oder für Reaktionen mit Elektrophilen zur Verfügung. Das geschützte Intermediat kann auch direkt aus Dibromarenen durch Reaktion mit Isopropylpinakolborat und *tert*-Butyllithium erzeugt werden. Passend funktionalisierte Arylboronate ermöglichen die Bildung von Borylbenzinen, die Cycloadditionen sowohl mit Furan- als auch mit Pyrrolderivaten eingehen, wobei sie präparativ wertvolle, kondensierte tricyclische Arylboronate ergeben.<sup>[13]</sup> Die Cyclotrimerisierung von Alkinen repräsentiert einen völlig anderen Ansatz, der auf die Bildung des aromatischen Rings abzielt (Schema 3). Die Bildung kon-



**Schema 3.** Cyclotrimerisierung von Alkinderivaten. cod = Cycloocta-1,5-dien, Cp\* = Pentamethylcyclopentadienyl, Ts = 4-Toluolsulfonyl.

densierter Arylboronate im Eintopfverfahren durch eine [2+2+2]-Cycloaddition von Alkyinylboronaten zu  $\alpha,\omega$ -Dinen, die durch  $[\text{Co}_2(\text{CO})_6]$  oder  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})]$  vermittelt wird, ist ausreichend verträglich mit funktionellen Gruppen.<sup>[14]</sup>

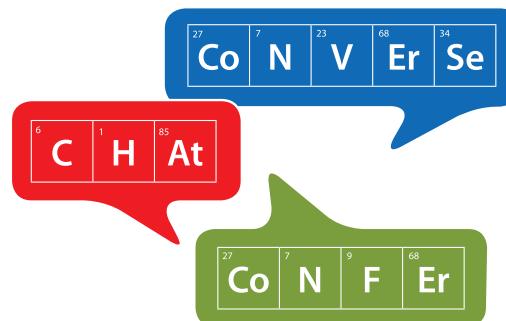
Es bestehen keine Zweifel mehr an der Bedeutung von Arylboronaten für die moderne Synthesechemie. Ebenso klar ist aber, dass eine große Zahl unterschiedlich funktionalisierter Substrate entwickelt werden muss, um den präparativen Nutzen solcher Verbindungen zu verbessern. Durch das Anbringen der Boryleinheit an den aromatischen Ring ist es möglich, eine Vielzahl von elektronenreichen wie auch elektronenarmen Substituenten einzubauen, die für weitere Transformationen geeignet sind. Diese Eigenschaft wurde für die Entwicklung einer großen Menge funktionalisierter Arylboronate genutzt. Nun ist die Zeit reif, diese Technik, die für Feinchemikalien entwickelt wurde, auch auf industrielle Prozesse zu übertragen.

Eingegangen am 26. Mai 2010  
Online veröffentlicht am 29. Juli 2010

- [1] a) J. F. Hartwig, *ACS Symp. Ser.* **2004**, 885, 136–154; b) F. C. Pigge, *Synthesis* **2010**, 1745–1762.
- [2] Rh: a) J.-Y. Yu, R. Kuwano, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7353–7356; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7217–7220; Ru: b) K. Kitazawa, M. Kotani, T. Kochi, M. Langeloth, F. Kakiuchi, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 1163–1167; Ni: c) L. J. Gooßen, K. Gooßen, C. Stanciu, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3621–3624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3569–3571; Pd: d) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 576, 147–168; e) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- [3] a) L. J. Diorazio, D. A. Widdowson, J. M. Clough, *Tetrahedron* **2002**, 58, 8073–8088; b) K.-T. Wong, Y.-Y. Chen, Y.-L. Liao, C.-C. Lin, M.-Y. Chou, M.-K. Leung, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1041–1044.
- [4] V. Hawkins, M. C. Wilkinson, M. Whiting, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 1265–1268.
- [5] a) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508–7510; b) P. Appukuttan, E. van der Eycken, W. Dehaen, *Synlett* **2003**, 1204–1206.
- [6] a) T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9813–9816; b) P. M. Iovine, M. A. Kellett, N. P. Redmore, M. J. Therien, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8717–8727; c) M. H. Todd, C. Abell, *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 319–327; d) L. Zhu, J. Duquette, M. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3729–3732.

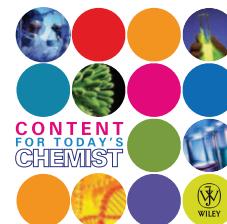
- [7] a) M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164–168; b) A. Wolan, M. Zajdlewicz, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3274–3276.
- [8] a) P.-E. Broutin, I. Cerna, M. Campaniello, F. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4419–4422; b) M. Murata, T. Sambohmatsu, S. Watanabe, Y. Masuda, *Synlett* **2006**, 1867–1870.
- [9] W. Zhu, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 261–263.
- [10] S. Claudel, C. Gosmini, J. M. Paris, J. Perichon, *Chem. Commun.* **2007**, 3667–3669.
- [11] a) G. J. McKiernan, R. C. Hartley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4389–4392; b) M. Lautens, J. Mancuso, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3478–3487; c) A. Oehlke, A. A. Auer, I. Jahre, B. Walfort, T. Ruffer, P. Zoufala, H. Lang, S. Spange, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4328–4339.
- [12] a) O. Baron, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3193–3195; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133–3135; b) Q. Jiang, M. Ryan, P. Zhichkin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6618–6620.
- [13] T. Ikawa, A. Takagi, Y. Kurita, K. Saito, K. Azechi, M. Egi, K. Kakiguchi, Y. Kita, S. Akai, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5695–5698; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5563–5566.
- [14] Co: a) V. Gandon, D. Leca, T. Aechtner, K. P. C. Vollhardt, M. Malacria, C. Aubert, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3405–3407; Ru: b) Y. Yamamoto, K. Hattori, J.-i. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh, *Chem. Commun.* **2005**, 4438–4440; c) Y. Yamamoto, K. Hattori, J.-i. Ishii, H. Nishiyama, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4294–4305.

## CONTENT FOR TODAY'S CHEMIST



Join Chemistry by Wiley on Facebook.

- Get news on latest conferences, products and free content
- Got an opinion – share it
- Meet other chemists



01308

Search for 'Chemistry by Wiley' and click the 'Become a Fan' link to get all the latest offers and free content from Wiley.

 **WILEY**