

Übergangsmetallkatalysierte Trifluormethylierung von Arylhalogeniden**

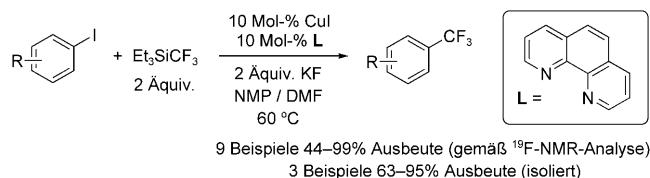
Rylan J. Lundgren und Mark Stradiotto*

Fluor · Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Kupfer · Palladium

Der Einbau von Trifluormethylgruppen in molekulare organische Verbindungen kann deren physikalische Eigenschaften, etwa ihre Lipophilie, ihre metabolische Beständigkeit und ihre Konformation, deutlich verändern.^[1] Aus diesem Grund finden sich Trifluormethylgruppen in vielen wichtigen Pharmaka und Pestiziden, z.B. in Fluoxetin (Prozac), Celecoxib (Celebrex) und Lansoprazol (Prevacid). Trotz der großen Bedeutung von ArCF₃-Einheiten für die medizinische Chemie und die Materialwissenschaften gibt es noch kein allgemeingültiges katalytisches Verfahren für die selektive Einführung von Trifluormethylgruppen in funktionalisierte Arene.^[2]

Während elektrophile oder radikalische Trifluormethylierungsreagentien in vielen Anwendungen erfolgreich waren,^[3] schien die nukleophile Trifluormethylierung, analog zu bekannten metallkatalysierten Kreuzkupplungen, am geeignetsten im Hinblick auf eine katalytische Trifluormethylierung von Arenen.^[4] Der Einsatz von „CF₃“ als Nukleophil in metallkatalysierten Reaktionen wurde aber dadurch eingeschränkt, dass gute Quellen für dieses Reagens rar waren. Das gängige Ruppert-Reagens Me₃SiCF₃^[2,5] setzt unter Einwirkung von Fluorid das Trifluormethyl-Anion frei, es zersetzt sich aber leicht unter Bildung von Difluorcarben und Fluorsiliciumverbindungen. Der Einsatz von (Trifluormethyl)silanen resultierte daher in den bislang üblichen, wenig effizienten Methoden für die Trifluormethylierung von Arenen, die stöchiometrische Mengen an Kupfer zur Bildung von Cu^I-CF₃-Spezies^[6] benötigen.

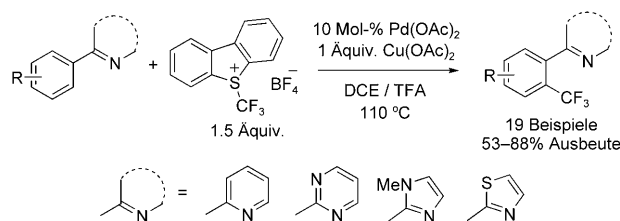
Amii und Mitarbeiter haben eine katalytische Trifluormethylierung von Aryliodiden in Gegenwart von CuI/1,10-Phenanthrolin beschrieben (Schema 1).^[7] Der Diaminligand wirkt stabilisierend, verbessert die Löslichkeit und erhöht die Elektronendichte am Kupferzentrum (im Vergleich zu CuI). Dadurch wird die Nukleophilie des CF₃-Liganden einer angenommenen Cu-CF₃-Spezies gesteigert, und die schnelle Ar-



Schema 1. Kupferkatalysierte Kreuzkupplung von Aryliodiden mit (Trifluormethyl)silanen. DMF = *N,N'*-Dimethylformamid, NMP = *N*-Methylpyrrolidon.

CF₃-Kupplung gelingt, bevor sich das Et₃SiCF₃ in Gegenwart von KF spürbar zersetzen kann. Andere Kupferquellen wie CuBr oder CuCl sowie die Verwendung von *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin oder Bipyridinliganden lieferten weniger Produkt. Dieser Beitrag markierte zwar einen deutlichen Fortschritt auf dem Gebiet der kupfervermittelten Trifluormethylierung, gute Umsätze zu den gewünschten Produkten wurden aber nur für elektronenarme Aryliodide und 2-Iodheterocyclen beobachtet.

Eine Arentrifluormethylierung über einen klassischen Pd⁰/Pd^{II}-Kreuzkupplungszyklus^[4] sollte bei weitem nützlicher und vielseitiger sein, doch über die Entwicklung eines entsprechenden Prozesses wurde bis vor kurzem noch nichts berichtet.^[8,9] [Pd^{II}(Ar)(CF₃)]-Komplexe sind bereits hergestellt worden,^[4,10] die Bildung einer C-C-Bindung durch reduktive Eliminierung erwies sich wegen der Stärke der Pd-CF₃-Bindung aber als eine ernsthafte Herausforderung. Yu und Mitarbeiter umgingen dieses Problem jedoch elegant, indem sie eine Palladium(II)-katalysierte C-H-Trifluormethylierung mit einem Dibenzothiophenium-Reagens entwickelten (Schema 2).^[11] Für 2-Phenylpyridine mit elektronenschiebenden oder mäßig elektronenziehenden Gruppen als Substrate wurden bei Verwendung von 10 Mol-% Pd(OAc)₂ in 1,2-Dichlorethan mit Trifluoressigsäure gute Ausbeuten



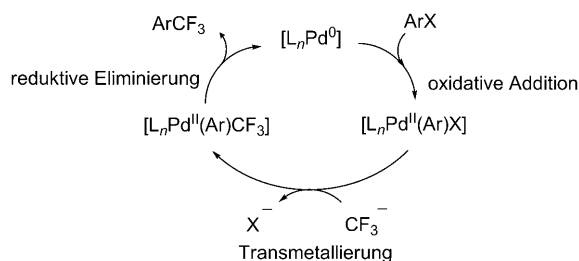
Schema 2. Palladium(II)-katalysierte *ortho*-Trifluormethylierung von Arenen. DCE = 1,2-Dichlorethan, TFA = Trifluoressigsäure.

[*] R. J. Lundgren, Prof. Dr. M. Stradiotto
Department of Chemistry, Dalhousie University
Halifax, Nova Scotia B3H 4J3 (Kanada)
Fax: (+1) 902-494-7190
E-Mail: mark.stradiotto@dal.ca

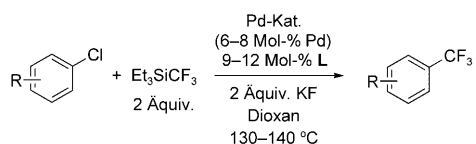
[**] Wir danken dem kanadischen NSERC, der Dalhousie University und den Killam Trusts für Unterstützung sowie Prof. G. K. S. Prakash (University of Southern California) für Informationen zu R₃SiCF₃-Reagentien.

erhalten, wobei auch chlorierte Substrate umgesetzt werden konnten. Pyrimidin-, Imidazol- oder Thiazolringe eigneten sich ebenfalls als dirigierende Heterocyklen, auf die diese Reaktion allerdings auch angewiesen ist. Außerdem wird eine stöchiometrische Menge einer Kupferverbindung als Oxidationsmittel benötigt.

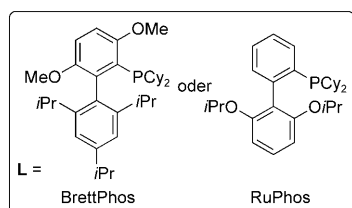
Kürzlich stellten Buchwald und Mitarbeiter dann eine bahnbrechende palladiumkatalysierte Trifluormethylierung von Arylchloriden vor.^[8] Stöchiometrische Umsetzungen von $[LPd^{II}(Ar)Br]$ -Komplexen des hierfür ausgewählten Liganden BrettPhos (**L**) mit Et_3SiCF_3 in Gegenwart von CsF in THF bei 65 °C ergaben $ArCF_3$ in 28% Ausbeute, was auf eine mögliche reduktive Eliminierung aus $[LPd^{II}(Ar)CF_3]$ unter C-C-Verknüpfung auch in einem katalytischen Prozess hindeutete (Schema 3). Nach Optimierung durch Einsatz von KF in Dioxan bei 130 °C gelang die katalytische Trifluormethylierung von 4-*n*-Butylchlorbenzol in 80% Ausbeute mit 3 Mol-% $[Pd(Allyl)Cl]_2$ und 9 Mol-% Ligand (Schema 4).



Schema 3. Vorgeschlagener Pd^0/Pd^{II} -Katalysezyklus der Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit dem Trifluormethyl-Anion.



>20 Beispiele 70–94% Ausbeute, auch Heterocyklen

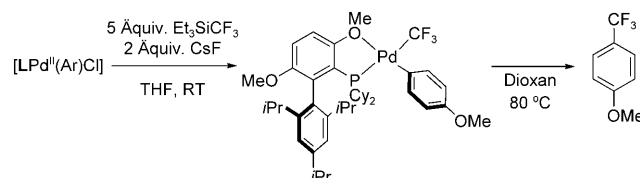


Schema 4. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Arylchloriden mit dem Trifluormethyl-Anion aus Et_3SiCF_3 . dba = Dibenzylidenacetone. Pd-Kat.: $[Pd(Allyl)Cl]_2$ oder $[Pd(dba)_2]$.

Diese Methode erscheint auch hinsichtlich der Substratbreite vielversprechend. Bei Verwendung von 6–8 Mol-% einer Palladiumquelle ergaben elektronenreiche wie elektronenarme Arylchloride gute bis hervorragende Ausbeuten; unter den Substraten waren Verbindungen mit Ester-, Acetal-, Amid-, Nitril-, Ether- oder tertiären Aminfunktionen. Auch trifluormethylierte Heterocyklen – Indol-, Carbazol-, Chinolin- und Benzofuran-Derivate – waren mit ähnlichen katalytischen Verfahren zugänglich. Die Vielseitigkeit von Buch-

walds Biarylliganden^[12] zeigte sich beim Wechsel von BrettPhos zu RuPhos (Schema 4) als Ligand für die Umsetzung 2-substituierter Arylchloride. RuPhos eignete sich besser für Reaktionen mit diesen sterisch stärker befrachteten Substraten.

Nachhaltige Hinweise auf einen Pd^0/Pd^{II} -Katalysezyklus lieferten auch die Synthese relevanter Palladium-Zwischenstufen und die Untersuchung ihrer Reaktivität. Die BrettPhos-Komplexe $[LPd^{II}(Ar)Cl]$, die durch oxidative Addition des Arylchlorids an LPd^0 erhalten wurden, reagierten mit Et_3SiCF_3 und KF bei Raumtemperatur in etwa 40% Ausbeute zu $[LPd^{II}(Ar)CF_3]$ (Schema 5). Diese Komplexe



Schema 5. Synthese eines $[LPd^{II}(Ar)CF_3]$ -Komplexes und reduktive Eliminierung.

konnten NMR-spektroskopisch in Lösung sowie durch Röntgen-Strukturanalyse charakterisiert werden. Bemerkenswert ist, dass im Festkörper eine Pd-OMe-Wechselwirkung mit dem Ligand gegenüber der Koordination des *ipso*-Kohlenstoffatoms des unteren, flankierenden Rings den Vorzug erhält. Die reduktive Eliminierung unter Bildung des entsprechenden (Trifluormethyl)benzols beim Erhitzen in Dioxan folgt einem Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung. Bei der Ausführung solcher Reaktionen in Gegenwart von Arylchlorid wurde der Katalysezyklus durch die Bildung von $[LPd^{II}(Ar)Cl]$ über oxidative Addition an frei werdendes LPd^0 geschlossen.

Die beschriebenen Ergebnisse zur katalytischen Trifluormethylierung von Arylhalogeniden sollten zu weiteren Optimierungen ermuntern. Wenn es gelingt, eine größere Auswahl an Aryl(pseudo)halogeniden unter milderen Bedingungen einzusetzen, könnten solche Reaktionen die Synthese neuer Wirkstoffe und organischer Materialien bereichern. Durch die Entwicklung alternativer Katalysatoren und die Anwendung umweltverträglicherer CF_3 -Quellen sollten sich auch die ökologischen und ökonomischen Charakteristika der Trifluormethylierungen verbessern lassen.

Eingegangen am 2. Juli 2010

Online veröffentlicht am 28. September 2010

- [1] a) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359; b) K. L. Kirk, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305; c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320; d) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881; e) B. R. Langlois, T. Billard, S. Roussel, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 173.
- [2] Übersichten zur $ArCF_3$ -Synthese: a) M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432; b) J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975.

- [3] Zwei aktuelle katalytische Verfahren: a) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4986; b) D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875.
 - [4] V. V. Grushin, *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 160.
 - [5] a) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757.
b) Me_3SiCF_3 wird industriell aus BrCF_3 hergestellt; umweltverträglichere Synthesen solcher Reagentien: G. K. S. Prakash, J. Hu, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4457.
 - [6] Ein neueres Beispiel: G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicić, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8600.
 - [7] M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909.
 - [8] E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, 328, 1679.
 - [9] Ein früher Beitrag zur palladiumkatalysierten Kreuzkupplung von Aryliodiden und Vinylbromiden mit CF_3I in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Zn: T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1982**, 137.
 - [10] Zur reduktiven Eliminierung unter C- CF_3 -Verknüpfung aus einer Palladium(IV)-Zwischenstufe: N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2878.
 - [11] X. Wang, L. Truesdale, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3648.
 - [12] Übersichten: a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338; b) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461.
-