

Palladium-katalysierte selektive dehydrierende Kreuzkupplung von Heteroarenen**

Xavier Bugaut und Frank Glorius*

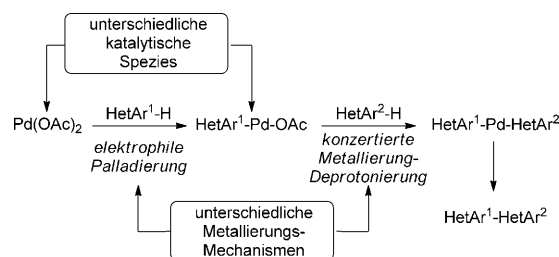
Biaryle · C-H-Bindungsaktivierung · Heterocyclen ·
Oxidative Kreuzkupplungen · Palladium

Ob in Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen oder in neuen Werkstoffen und Flüssigkristallen – heteroaromatische Biaryle sind wichtige Struktur motive organischer Moleküle, weshalb die Entwicklung neuer Methoden zu ihrer Synthese eine fortwährende Herausforderung darstellt.^[1] Der traditionelle Weg zum Aufbau des Biaryl-Bausteins beinhaltet Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen zwischen zwei zuvor aktivierten Substraten, einem Heteroarylhalogenid und einer Organometallverbindung (1). Wäh-

- (1) Traditionelle Kreuzkupplung: $\text{HetAr}^1\text{-X} + \text{M-HetAr}^2 \rightarrow \text{HetAr}^1\text{-HetAr}^2$
 (2) Direkte Kreuzkupplung: $\text{HetAr}^1\text{-X} + \text{H-HetAr}^2 \rightarrow \text{HetAr}^1\text{-HetAr}^2$
 (3) Dehydrierende Kreuzkupplung: $\text{HetAr}^1\text{-H} + \text{H-HetAr}^2 \rightarrow \text{HetAr}^1\text{-HetAr}^2$

rend der letzten Jahrzehnte ist die C-H-Bindungsaktivierung zu einem der bedeutendsten Felder in der Organometallkatalyse erwachsen, da sie eine attraktive Stufen- und Atomökonomie aufweist (2).^[2] Für heteroaromatische Substrate, deren Organometallderivate häufig mühsam herzustellen und/oder instabil sind, ist die Anwendung dieser neuen Strategie daher besonders attraktiv.^[3] Kürzlich haben die Arbeitsgruppen von Hu und You,^[4] Zhang und Li,^[5] Yamaguchi und Itami^[6] sowie Ofial^[7] dieses Konzept weiter vorangetrieben. Durch die Entwicklung selektiver Palladium-katalysierter dehydrierender Kreuzkupplungen zwischen zwei Heteroarenen (3) besteht nun keinerlei Notwendigkeit für die vorherige Funktionalisierung der Substrate.^[8]

Bei aller Effizienzsteigerung bringt diese Strategie besonders hinsichtlich der Chemo- und Regioselektivität aber beachtliche Herausforderungen mit sich, da sie nun die Aktivierung zweier verschiedener C-H-Bindungen erfordert. Der mögliche Schlüssel zum Erfolg liegt daher, laut den Autoren,^[4a,7] in Unterschieden zwischen den beiden aufeinander-



Schema 1. Zwei unterschiedliche katalytische Spezies ermöglichen zwei chemoselektive und mechanistisch verschiedene Metallierungsschritte.

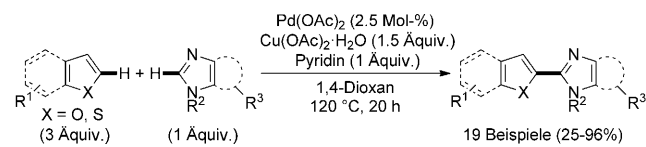
derfolgenden Metallierungsschritten (Schema 1). Es wäre vorstellbar, dass der erste Metallierungsschritt, eine elektrophile Palladierung,^[9] die Eigenschaften des katalytischen Systems modifizieren und somit eine Selektivität im zweiten Schritt induzieren könnte, der dann gemäß eines konzertierten Metallierungs-Deprotonierungs-Mechanismus erfolgt.^[10] Tatsächlich wurde dieses Szenario bereits von Fagnou et al. zur Beschreibung der dehydrierenden Kreuzkupplung von Indolen mit nichtaktivierten Benzolderivaten vorgeschlagen.^[11]

In einem ihrer ersten Berichte beschrieben Hu, You et al. die $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -katalysierte dehydrierende Kreuzkupplung zwischen π -elektronenreichen fünfgliedrigen Heterocyclen (Furane und Thiophene sowie ihre benzanellierte Analoga) und einer Vielzahl von N-Heterocyclen.^[4a] Mit einer geringen Katalysatormenge und einem Überschuss an $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ als Oxidationsmittel konnten Azole, Benzazole und Xanthine in mäßigen bis hohen Ausbeuten zu den Heterodimeren umgesetzt werden, wobei schon mit einem geringen Überschuss (3 Äquiv.) des zweiten Reaktionspartners ein beeindruckender Grad an Selektivität erreicht wurde (Schema 2). DFT-Rechnungen sprechen dafür, dass der erste Metallierungsschritt an der 2-Position des elektronenreichen fünfgliedrigen Heterocyclen erfolgt. Die intermediäre Heteroarylpalladium(II)-Spezies reagiert dann bevorzugt mit dem anderen Heterocyclen, dessen Proton azider ist.

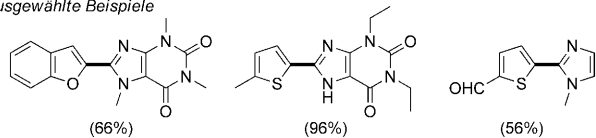
Die Verwendung von Indolen und Pyrrolen, die auch zu den π -elektronenreichen Heterocyclen zählen, in einer analogen Transformation erwies sich aufgrund ihrer Instabilität unter den oxidativen Reaktionsbedingungen als eine besondere Herausforderung. You et al. konnten jedoch zeigen, dass durch Erweiterung ihrer Methode auch Indole und Pyrrole erfolgreich Kreuzkupplungen eingehen, wobei generell C3-

[*] Dr. X. Bugaut, Prof. Dr. F. Glorius
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/en/index.html>

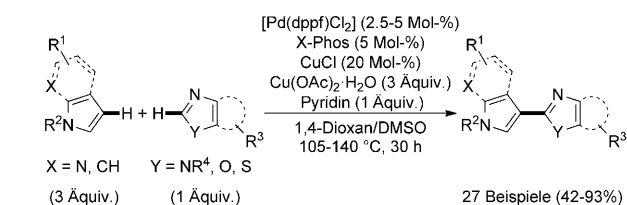
[**] Wir danken dem Europäischen Forschungsrat (ERC) für einen Starting Investigator Grant, der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung für die großzügige finanzielle Unterstützung sowie Nadine Kuhl für hilfreiche Diskussionen.



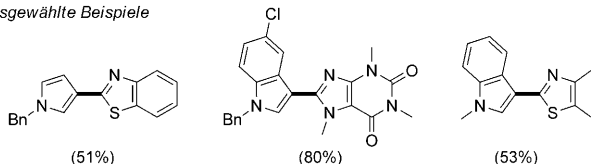
Ausgewählte Beispiele



Schema 2. Selektive oxidative Kreuzkupplung von (Benzo)Thiophenen und (Benzo)Furanen mit Xanthinen und (Benz)Azolen.^[4a]



Ausgewählte Beispiele

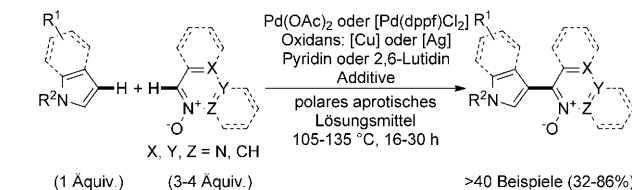
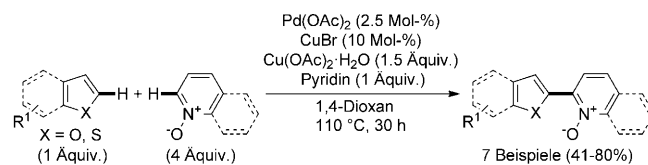


Schema 3. Selektive oxidative Kreuzkupplung von Indolen und Pyrrolen mit Xanthinen und (Benz)azolen.^[4b]

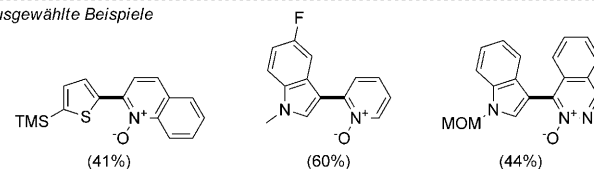
heteroarylierte Produkte erhalten werden (Schema 3).^[4b] Der Einsatz von X-Phos als Ligand und einem Cu^I-Salz als Co-katalysator minimiert dabei die Zersetzung dieser empfindlichen Startmaterialien und verbessert zudem die C3/C2-Regioselektivität. Darüber hinaus hatte die Verwendung von DMSO als weiteres Additiv häufig einen positiven Effekt auf die Reaktion.

Elektronenarme Azin-N-Oxide repräsentieren eine zweite Klasse von Heterocyclen, die mit elektronenreichen Heteroarenen Kreuzkupplungen eingehen können (Schema 4). You et al. demonstrierten diese Strategie als eine der ersten durch die Entwicklung einer Kreuzkupplung mit Furanen und (Benzo)Thiophenen.^[4a] In diesem Fall waren ein Überschuss des N-Oxids und CuBr als Kokatalysator notwendig, um die Effizienz der Kreuzkupplung zu steigern und gleichzeitig die Homodimerisierung des zweiten Reaktionspartners zu verhindern. Basierend auf Literaturbeispielen wird vermutet, dass hier auch der zweite C-H-Bindungsbruch nach einem konzertierten Metallierungs-Deprotonierungs-Mechanismus verläuft.^[12] Im Anschluss an diese wegweisende Arbeit veröffentlichten die Gruppen von Zhang und Li,^[5] Yamaguchi und Itami^[6] sowie You^[4b] Berichte über Kreuzkupplungen von Indolen und Pyrrolen mit einer Vielzahl von Azin-N-Oxiden.

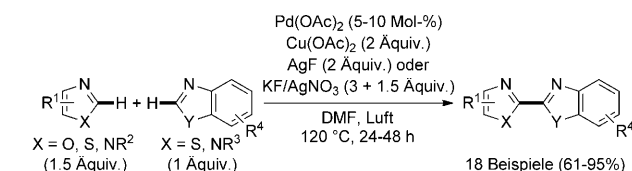
Unabhängig davon entwickelte die Gruppe von Ofial eine bemerkenswert selektive dehydrierende Kreuzkupplung von Azolen mit Benzazolen (Schema 5),^[7] die einen effizienten Zugang zu 2,2'-verknüpften Azolen ermöglicht, einem überraschenderweise seltenen und wenig untersuchten Strukturmotiv.^[13]



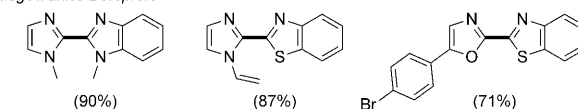
Ausgewählte Beispiele



Schema 4. Selektive oxidative Kreuzkupplung von (Benzo)Thiophenen und (Benzo)Furanen mit Azin-N-Oxiden.^[4-6]



Ausgewählte Beispiele



Schema 5. Selektive oxidative Kreuzkupplung von Azolen mit Benzazolen.^[7]

Zum besseren Verständnis des Ursprungs der Selektivität wurde eine Reihe mechanistischer Experimente durchgeführt (Tabelle 1). Die Autoren zeigten zunächst, dass das Azol **1**

Tabelle 1: Mechanistische Studie zur selektiven oxidativen Kreuzkupplung von Azolen mit Benzazolen.^[7]

Nr.	Startmaterial	Ergebnis
1	nur 1	hoher Umsatz (> 90%)
2	nur 2	geringer Umsatz (< 10%)
3	2 + 3	Phenylierung von 2 (74%)
4	1 + 2 + 3	Biheteroaryl (65%) + Phenylierung von 2 (33%)
5	1' + 2	Biheteroaryl (92%) + Dimer von 1' (< 5%)
6 ^[a]	1' + 2	Biheteroaryl (41%) + Dimer von 1' (43%) + Dimer von 2 (15%)

[a] Ohne Ag⁺.

allein, ohne einen weiteren Reaktionspartner, unter den Reaktionsbedingungen schnell umgesetzt wird (Nr. 1), während das Benzazol **2** kaum reagiert (Nr. 2). Letzterer Heterocyclus kann interessanterweise mithilfe der zuvor gebildeten Arylpalladium(II)-Spezies **3** aryliert werden (Nr. 3). Dabei ist die Geschwindigkeit dieses Reaktionsschritts mit der Geschwindigkeit der Biheteroarylbindung vergleichbar (Nr. 4). Darüber hinaus war der Zusatz von Ag^+ -Ionen für eine hoch selektive Kreuzkupplung notwendig (Nr. 5 und 6). Die Beobachtungen weisen darauf hin, dass zunächst eine schnelle Palladierung des elektronenreicheren Azols unter Bildung eines Heteroaryl-palladium(II)-Intermediats erfolgt, das dann selektiv einen C-H-Bindungsbruch am Benzazol begünstigt. Obwohl dieser zweite Metallierungsschritt durch gleichzeitige Deprotonierung mit einem Acetat-Ion als interne Base verlaufen kann, reichen allein die $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werte für die C2-H-Bindungen der Azole nicht aus, um die bemerkenswerte Selektivität zu erklären.^[7,14] Stattdessen kann angenommen werden, dass vielmehr die Komplexbildung der verschiedenen Kationen in der Reaktionslösung mit den Heteroatomen der Substrate entscheidend ist.

Dieses Highlight hebt die Bedeutung der von Hu und You,^[4] Zhang und Li,^[5] Yamaguchi und Itami^[6] sowie Ofial^[7] beschriebenen selektiven dehydrierenden Kreuzkupplungen von Heterocyclen zur Synthese wichtiger Biheteroaryle hervor. Weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet werden in Zukunft sicherlich einen besseren mechanistischen Einblick ermöglichen und dabei helfen, die Substratbreite auszudehnen, zum Beispiel auf die bedeutende Klasse der 2,4'-verknüpften Bisazole.^[13] Die Biheteroaryl-Synthese geht in eine neue Richtung!

Eingegangen am 5. Mai 2011

Online veröffentlicht am 8. Juli 2011

- [1] Eine aktuelle Übersicht zur Synthese von Biheteroarylen: D. Zhao, J. You, C. Hu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466.

- [2] a) J.-Q. Yu, Z. Shi, *Topics in Current Chemistry*, Vol. 292, Springer, Berlin, **2010**; b) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.
- [3] T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073, zit. Lit.
- [4] a) P. Xi, F. Yang, S. Qin, D. Zhao, J. Lan, G. Gao, C. Hu, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1822; b) Z. Wang, K. Li, D. Zhao, J. Lan, J. You, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5477; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5365.
- [5] X. Gong, G. Song, H. Zhang, X. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1766.
- [6] A. D. Yamaguchi, D. Mandal, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 555.
- [7] W. Han, P. Mayer, A. R. Ofial, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2178.
- [8] a) Zur dehydrierenden Dimerisierung von Heteroarenen zu symmetrischen Produkten, siehe Lit. [1]; zur Dimerisierung von Indolen zu 2,3'-Bisindolen, siehe: b) Z. Liang, J. Zhao, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 170; zur selektiven oxidativen Kreuzkupplung von (Hetero)Arenen, vermittelt durch eine stöchiometrische Menge eines hypervalenten Iodreagens, siehe: c) Y. Kita, K. Morimoto, M. Ito, C. Ogawa, A. Goto, T. Dohi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668; zur decarboxylierenden C-H-Kreuzkupplung von Azolen, siehe: d) F. Zhang, M. F. Greaney, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2828; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2768.
- [9] S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.
- [10] a) D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066; b) D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118; c) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.
- [11] D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172.
- [12] H.-Y. Sun, S. I. Gorelsky, D. R. Stuart, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180.
- [13] Im Allgemeinen haben natürliche Bisazole eine 2,4'-Verknüpfung: E. Riego, D. Hernández, F. Albericio, M. Álvarez, *Synthesis* **2005**, 1907.
- [14] K. Shen, Y. Fu, J.-N. Li, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1568.