

Palladium-katalysierte direkte Synthese von Organoboronsäuren**

Lukasz T. Pilarski und Kálmán J. Szabó*

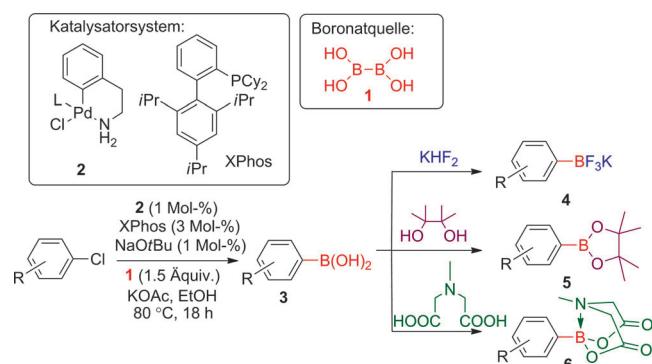
Borylierungen · Diboronsäure · Katalyse · Kupplungen · Palladium

Organoboronsäuren und ihre Derivate haben sich als überaus hilfreiche Reagentien in der organischen Synthese erwiesen,^[1] insbesondere als nucleophile Kupplungspartner bei der katalytischen Bildung von C-C-Bindungen, z.B. bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung^[2] oder der Allylierung von Aldehyden.^[3] Dementsprechend findet die Entwicklung von Methoden zur Synthese von Organoboron-Spezies großes Interesse. Zu diesem Zweck wurden verschiedene wichtige Ansätze entwickelt, unter anderem die Palladium-katalysierte Borylierung von Arylhalogeniden^[4] und die Iridium-katalysierte Aryl-C-H-Borylierung.^[5] Allerdings werden bei diesen Methoden typischerweise Boronatester als Borquelle verwendet (am häufigsten die Pinakol-Derivate Pinakolboran (HBpin) oder Bis(pinakolato)diboran (B_2pin_2)) und somit die entsprechenden Boronatester-Produkte gebildet. Die traditionelleren, stöchiometrischen Ansätze für die Boronsäure-Synthese basieren ebenfalls auf Boronatester-Ausgangsstoffen. Ein zusätzlicher Nachteil ist hier, dass die Verwendung von starken Metallierungsreagentien erforderlich und die Substratbandbreite eingeschränkt ist.^[6] Die Produkte dieser Prozesse müssen anschließend noch weiter umgesetzt werden, wenn andere Derivate gewünscht sind. Dies macht die Entfernung von stöchiometrischen Mengen von Pinakol (oder einem anderen Alkohol) erforderlich, z.B. durch die Verwendung von NaIO_4 und/oder die säureinduzierte Hydrolyse zum Erhalt der entsprechenden Boronsäure.^[5e] Derartige Notwendigkeiten wirken sich ungünstig auf die Reaktionsschritte und Atomeffizienz aus und werfen zugleich ökologische Bedenken auf. Diese Betrachtungen zeigen, wie reizvoll die Aussicht auf eine direkte katalytische Erzeugung von Boronsäuren ist, besonders angesichts der Tatsache, dass Boronsäuren in fast allen Kupplungsreaktionen Anwendung finden.

Eine Möglichkeit zur Lösung des Problems liegt in der direkten Nutzung von Diboronsäure^[7] (auch Tetrahydroxydiboron genannt), $[\text{B}(\text{OH})_2]_2$ (**1**). Trotz der Vorteile

dieses Reagens waren der Entwicklung entsprechender Di-boronsäure-Methoden Grenzen gesetzt.^[8] Die Gründe dafür sind zum einen, dass Boronatester (z.B. B_2pin_2) bisher erheblich billiger und kommerziell wesentlich besser verfügbar sind. Zum anderen ist Diboronsäure in Gegenwart von Palladium(0)-Spezies relativ instabil und kann daher zerfallen, bevor die gewünschte Katalyse stattfindet.

Angesichts der genannten Fakten erschien der jüngste Bericht von Molander et al. zur richtigen Zeit und ist ein bedeutender Schritt nach vorne.^[8a] Die Autoren haben gezeigt, dass Arylboronsäuren direkt über Arylchlorid-Substrate zugänglich sein können und entweder isoliert oder aber *in situ* weiter derivatisiert werden können, wobei die leicht zu handhabenden Trifluoroborat-Salze^[9] **4** oder die entsprechenden Boronatester, wie **5** oder **6**, entstehen (Schema 1). So



Schema 1. Palladium-katalysierte direkte Bildung von Arylboronsäuren aus Arylchloriden und Beispielderivatisierungen. Cy = Cyclohexyl.

können durch eine leichte Änderung der Reaktionsbedingungen verschiedene Boronate (**3–5**) in Suzuki-Miyaura-Kupplungen erhalten werden,^[2] und wenn nötig kann die Boronat-Gruppe auch als ein MIDA-Boronat^[10] (**6**; MIDA = N-Methyliminodietansäure) geschützt werden.

Es zeigte sich, dass die Arylchlorid-Substrate besser als ihre Bromid-Pendants geeignet sind; erstere waren erforderlich, um die Bildung von Homoaryl-Produkten zu umgehen, die bei der Kupplung von **3** mit übrig gebliebenen Arylhalogenid-Substraten im Reaktionsgemisch entstehen. Zusammen mit dem kürzlich beschriebenen Palladiumkomplex **2**^[11c] wurde der Ligand XPhos ausgewählt, der sich schon früher bei der Palladium-katalysierten Aktivierung von Arylchlori-

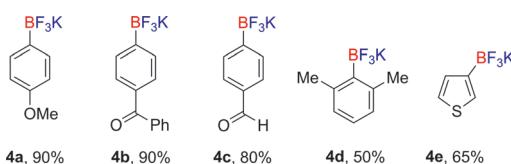
[*] Dr. L. T. Pilarski, Prof. K. J. Szabó

Department of Organic Chemistry, Stockholm University
Arrhenius Laboratory, 10691 Stockholm (Schweden)
Fax: (+46) 8-154-908
E-Mail: kalman@organ.su.se
Homepage: <http://www.organ.su.se/ks>

[**] K.J.S. wird vom Schwedischen Forschungsrat unterstützt. Wir danken der Carl-Tryggers-Stiftung für das Postdoc-Stipendium für L.T.P.

den bewährt hatte.^[11] Der Palladiumkomplex eliminiert Indolin unter basischen Bedingungen, wobei ohne Zugabe weiterer Additive Pd⁰-Spezies entstehen.

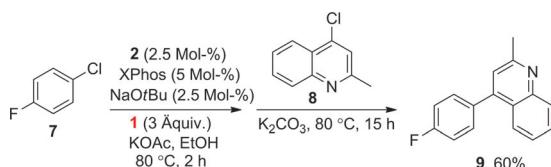
Die ausgewählten Beispiele zeigen, wie nützlich diese Methode ist (Schema 2); elektronenreiche (**4a**) und -arme



Schema 2. Beispiel-Trifluoroborate, die aus einer Eintopfumwandlung von Arylchloriden in Boronsäuren und anschließenden Reaktion mit KHF₂ erhalten wurden (siehe Schema 1).

Arylderivate (**4b,c**) werden effizient in Trifluoroborate überführt, einschließlich der Aldehyde (**4c**), wo kein weiterer Angriff stattfindet. Bemerkenswerterweise erwiesen sich sogar die 2,6-disubstituierten Arylchloride als hoch effizient (**4d**) gegenüber den entsprechenden Iodiden oder Bromiden unter Miyaura-Bedingungen, wobei allerdings das Doppelte der üblichen Menge an **1** notwendig war, um dieses Ergebnis zu erzielen. Die effiziente Umwandlung von 3-Chlorthiophen in **4e** bietet gute Perspektiven für die heteroaromatischen Chloride, wenngleich ein Bericht über eine generelle Methode zur Borylierung derartiger Chloride unter Verwendung von **1** noch aussteht. Beeindruckenderweise gelang im Falle von **4a** eine Maßstabsvergrößerung auf 6 mmol.

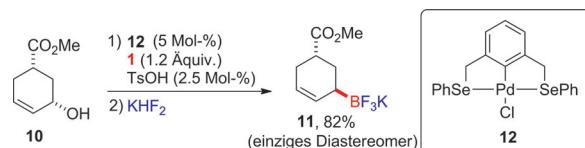
Die Suzuki-Miyaura-Eintopfkupplung der Produkte **3** kann auch ohne Änderung des Katalysatorsystems ausgeführt werden. Die Zugabe von K₂CO₃-Base scheint zur Zersetzung von überschüssigem **1** aus der Anfangsreaktion zu führen. Danach kann die effiziente Umwandlung in Biaryl-Produkte stattfinden, wenn der gewünschte Arylchlorid-Kupplungspartner eingeführt wird (Schema 3).



Schema 3. Beispiel einer Eintopsynthese von Arylboronsäure und anschließenden Umwandlung in Biaryl-Produkte über eine Suzuki-Miyaura-Kupplung.

Molanders Borylierung von Arylchloriden ist das erste Beispiel für die Verwendung von Diboronsäure (**1**) auf dem Gebiet der Arylborylierungen, allerdings fand **1** schon zuvor bei der Palladium-katalysierten Allyl-C(sp³)-B-Bindungsbildung durch Szabó et al. Verwendung.^[8b-d] Eine Vielzahl von Allylsubstraten, darunter auch Alkohole, wurde in einem bezüglich Palladium redoxneutralen Prozess funktionalisiert. Es wird angenommen, dass die Diboronsäure (**1**) sowohl bei der Aktivierung der Alkoholgruppen als auch in der Funktion als Borquelle für die Bildung des Endprodukts eine wichtige

Rolle spielt. So wie bei den Arylchloriden erwies sich ein Alkohol-Lösungsmittel – in diesem Fall Methanol – als am wirksamsten, entweder allein oder zusammen mit DMSO. Schema 4 veranschaulicht diesen Ansatz für Allylboronate mit einem Palladium-Pinzenkomplex-katalysierten Beispiel,^[12] wobei das Boronsäure-Intermediat als einziges Diastereomer gebildet und als das Trifluoroborat-Salz **11** abgefangen wird (Schema 4).^[8c]



Schema 4. Diboronsäure in der Palladium-katalysierten Allylborylierung. TsOH = *para*-Toluolsulfonsäure.

Die Aussicht, verschiedene Boronsäuren direkt aus gut verfügbaren Ausgangsstoffen herstellen zu können, ist sehr verlockend. Entsprechende katalytische Methoden werden offenbar langsam zu einer realisierbaren und atomeffizienten Alternative für die stöchiometrischen Methoden sowie für jene Verfahren, bei denen nur vorab gebildete Boronatester verwendet werden können. Molanders Methode kann leicht in Eintopfverfahren integriert werden, um Trifluoroborate und verschiedene Boronate aus Arylchloriden zu bilden. So kann eine große Bandbreite an Organoboronat-Reagentien erhalten werden, womit eine flexible Strategie für nachfolgende Kupplungsreaktionen verfügbar ist. Diese Strategie wird wahrscheinlich eine große Rolle für Ansätze zur C-B-Bindungsbildung spielen und einen positiven Einfluss auf die Herstellung von Substraten für einen großen Teil der katalysierten Kupplungsreaktionen haben. Bei den einzigen existierenden Katalyseverfahren mit Diboronsäure wurde Palladium verwendet; da verschiedene andere d-Blockmetalle (z.B. Ir, Rh und Ni) bekanntermaßen wirksame Borylierungskatalysatoren sind, ist zu erwarten, dass sie in naher Zukunft bei Synthesen mit Diboronsäure (**1**) Verwendung finden werden. Erwarten darf man auch eine C-H-Borylierung unter Einsatz von Diboronsäure sowie weitere neue Transformationen unter Verwendung der Boronsäure-Gruppe.

Eingegangen am 6. April 2011
Online veröffentlicht am 30. Juni 2011

- [1] *Boronic Acids* (Hrsg.: D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] a) A. Suzuki, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2004**, *80*, 359–371; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483; c) S. Kotaka, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633–9695.
- [3] a) J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4880–4887; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4732–4739; b) D. G. Hall, *Synlett* **2007**, 1644–1655.
- [4] a) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510; b) K. L. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5455–5459; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359–5363.

- [5] a) I. A. I. Mkhald, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931; b) J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *Science* **2002**, *295*, 305–308; c) T. M. Boller, J. M. Murphy, M. Hapke, T. Ishiyama, N. Miyaura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263–14278; d) I. A. I. Mkhald, D. N. Coventry, D. Albesa-Jove, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. N. Perutz, T. B. Marder, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 503–505; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 489–491; e) J. M. Murphy, C. C. Tzschucke, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 757–760.
- [6] W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, D. Cai, R. D. Larsen, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5394–5397.
- [7] R. A. Baber, N. C. Norman, A. G. Orpen, J. Rossi, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 773–775.
- [8] a) G. A. Molander, S. L. J. Trice, S. D. Dreher, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17701–17703; b) S. Sebelius, V. J. Olsson, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10478–10479; c) V. J. Olsson, S. Sebelius, N. Selander, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4588–4589; d) N. Selander, A. Kipke, S. Sebelius, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13723–13731.
- [9] a) G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286; b) S. D. Dreher, P. G. Dormer, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9257–9259; c) G. A. Molander, D. L. Sandrock, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15792–15793.
- [10] E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14084–14085.
- [11] a) R. A. Altman, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2881–2887; b) X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653–6655; c) M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686–6687.
- [12] N. Selander, K. J. Szabó, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2048–2076.