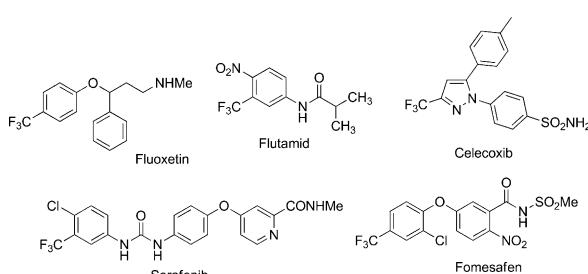


Trifluormethylierungen

Festphasensynthese trifluormethylierter Arene**

Marion Döbele, Matthias S. Wiehn und Stefan Bräse*

Fluorierte Wirkstoffe gewinnen in den letzten Jahrzehnten immer mehr an Bedeutung und machen heutzutage bis zu 20% aller pharmazeutischer Wirkstoffe und 30% aller Agrochemikalien auf dem Weltmarkt aus.^[1] Seit Fried et al. vor über 50 Jahren die erhöhte Wirksamkeit des fluorierten Hydrocortison-Derivats nachweisen konnten, wurde in vielen Studien gezeigt, dass sowohl Metabolisierung als auch Pharmakokinetik der Substrate durch die Einführung von Fluoratomen positiv beeinflusst werden.^[2,3] Fluorierte Verbindungen spielen darüber hinaus auch in den Materialwissenschaften eine bedeutende Rolle.^[4] Neben einzelnen Fluoratomen sind Trifluormethylgruppen – insbesondere an aromatischen Ringen – die häufigsten Fluor-enthaltenden Strukturmerkmale, die bei der Entwicklung neuer bioaktiver Substanzen zum Einsatz kommen. Bekannte Beispiele sind hier das Antidepressivum Fluoxetin, das Arthritis-Medikament Celecoxib, sowie Sorafenib und Flutamid, die bei Nieren- und Prostatakrebs zum Einsatz kommen (Abbildung 1). Ein Beispiel mit CF₃-Einheit aus dem Bereich der Pflanzenschutzmittel stellt das Herbizid Fomesafen dar.

Abbildung 1. Bedeutende Wirkstoffstrukturen mit CF₃-Einheiten.

Hier stellen wir die erste Methode zur festphasenvermittelten Synthese von Trifluormethylarenen vor.^[5] Das Protokoll sieht gebräuchliche und günstige Fluorierungsmittel vor und nutzt Reagentien, die, unterschiedlich funktionalisiert, alle kommerziell erhältlich sind. Die Einführung der Fluor-

[*] Dipl.-Chem. M. Döbele, Dr. M. S. Wiehn, Prof. Dr. S. Bräse

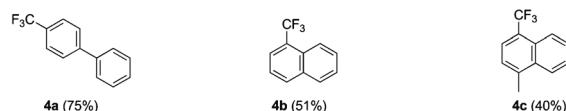
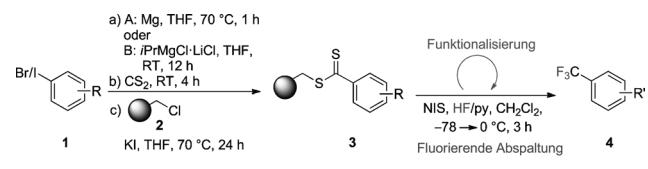
Institut für Organische Chemie, KIT-Campus Süd
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
E-Mail: braese@kit.eduProf. Dr. S. Bräse
ComPlat, KIT-Campus Nord
Hermann-von-Helmholtz-Platz 1
76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Deutschland)

[**] Wir danken der Landesgraduiertenförderung Baden-Württemberg und der Bayer CropScience AG für finanzielle Unterstützung und hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201105446> zu finden.

Einheit ist aufgrund der erheblichen Änderung der ElektronendichteVerteilung im Molekül oftmals mit einer drastischen Abnahme der Reaktivität für weitere Reaktionen verbunden. Besonders ausgeprägt ist dies bei aromatischen Systemen. Aus diesem Grund stellt die Fluorierung im finalen Syntheseschritt den zentralen Vorteil unserer Strategie dar. Da die Abspaltung der Verbindung von der Festphase unter gleichzeitiger Fluorierung erfolgt, ist die Methode für die Synthese radioaktiv markierter Verbindungen geeignet.^[6]

Zunächst wurde eine robuste Route entwickelt, um kommerziell erhältliche Arylhalogenide **1** zu immobilisieren (Schema 1). Dithioester sind hierfür geeignete Vorläufer-



Schema 1. Synthese trifluormethylierter Arene **4** durch fluorierende Abspaltung. Ausbeuten der isolierten Verbindungen sind über 2 Stufen angegeben.

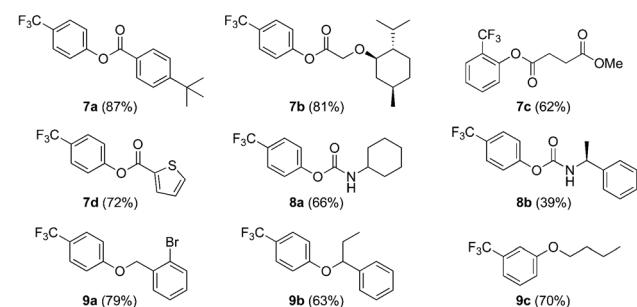
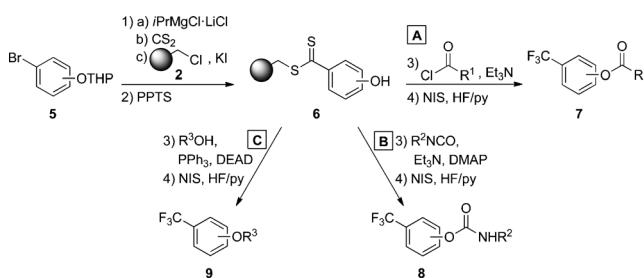
strukturen, da jede C-S-Bindung relativ einfach durch oxidative Desulfurierung-Fluorierung in die entsprechende C-F-Bindung überführt werden kann.^[7] Die Überführung der Arylhalogenide **1** in die entsprechenden Grignard-Verbindungen mit anschließender Umsetzung mit einem Überschuss an Kohlenstoffdisulfid und Merrifield-Harz (vernetzt, Beladung 0.97 mmol g⁻¹) in Gegenwart von Kaliumiodid resultierte in dunkelroten Dithioester-Harzen **3**. Die Anbindung wurde über ¹³C-Gelphasen-NMR überprüft und durch Schwefel-Elementaranalyse quantifiziert.^[8] In allen Fällen wurde hierbei eine Beladung von über 90% erzielt.

Gewöhnliche Grignard-Reaktionen basieren auf der Verwendung von elementarem Magnesium (Schema 1, Methode A, verwendet für nichtfunktionalisierte Arene), das jedoch mit vielen funktionellen Gruppen nicht kompatibel ist. Daher wurde ein alternatives Anbindungsprotokoll entwickelt, bei dem Knochels iPrMgCl-LiCl verwendet wird, das kompatibel mit Ether-, Carbonyl-, Nitril- und Acetalgruppen sowie anderen Halogensubstituenten ist.^[9]

Beim Test mehrerer Abspaltungsbedingungen erwies sich das Protokoll, bei dem eine Mischung aus *N*-Iodsuccinimid (NIS) und HF/Pyridin (Olahs Reagens) verwendet wird, als überlegen. Die Verwendung von 1,3-Dibrom-5,5-di-

methylhydantoin (DBH) als alternatives Additiv resultierte bei der fluorierenden Spaltung des Dithioester-Linkers in der *ortho*-Bromierung der entsprechenden Arylfluoride.^[7]

Um die Beständigkeit des neuen Dithioester-Linkers zu zeigen, wurden die immobilisierten Arylhalogenide im Anschluss durch verschiedene Reaktionen modifiziert (Schema 2). Nach einfachem Entfernen der entsprechenden



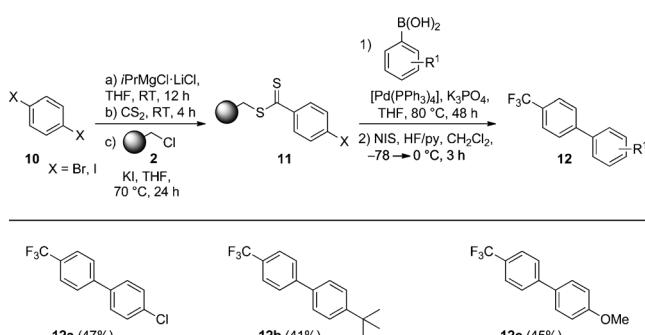
Schema 2. Derivatisierung der immobilisierten Phenole **6** und fluorierende Abspaltung: 1) a) Dioxan/THF, RT, 12 h; b) RT, 4 h; c) THF, 70 °C, 24 h; 2) Toluol, 80 °C, 16 h; 3) A: CH₂Cl₂, RT, 12 h; B: THF, 70 °C, 48 h; C: THF, 70 °C, 24 h; 4) A,B,C: CH₂Cl₂, -78 → 0 °C, 3 h. Ausbeute der isolierten Verbindungen über 4 Stufen.

Schutzgruppen, wie THP-Ether (mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS)), oder TBDMS-Ether (mit 1M TBAF-Lösung in THF) wurden die Phenole **6** mit verschiedenen Säurechloriden (Schema 2, Reaktionsweg A) und Isocyanaten (Schema 2, Reaktionsweg B) zu den entsprechenden Harzgebundenen Estern und Carbamaten umgesetzt. Die Spaltung des Dithioester-Linkers setzt die trifluormethylierten Verbindungen **7** und **8** mit Ausbeuten bis 87% über vier Stufen frei (berechnet über die Anfangsbeladung des Merrifield-Harzes).

Eine Veretherung unter Mitsunobu-Bedingungen am Harz (Schema 2, Reaktionsweg C) mit anschließender fluorierender Abspaltung liefert die trifluormethylierten Phenylether **9** in sehr guten Ausbeuten (bis 79% über vier Stufen). Bemerkenswert ist, dass die Rohprodukte bereits sehr hohe Reinheiten (> 90%) aufwiesen und nur kleine Mengen an Succinimid als Nebenprodukt vorhanden war, das säulenchromatographisch einfach und schnell entfernt werden konnte.

Von Bedeutung ist, dass die Dibrom- und Diiodarene **10** ($X = \text{Br}, \text{I}$) das Mono-Grignard-Reagens bilden und nach weiterem Umsetzen so die arylhalogenierten Harze **11** synthetisiert werden konnten (Schema 3). Diese konnten in

Kreuzkupplungen mit verschiedenen Boronsäuren zu den entsprechenden Biarylen umgesetzt werden. Die Abspaltung von den Harzen liefert die trifluormethylierten Biphenyle **12**



Schema 3. Pd-katalysierte Kreuzkupplung und fluorierende Abspaltung. Ausbeute der isolierten Verbindungen über 3 Stufen.

in guten Ausbeuten von 41–47% über drei Stufen. Palladium-Katalyse am festen Träger ist bekannt und durch eine Reihe an Suzuki-Reaktionen belegt.^[10] Unserer Recherche zufolge handelt es sich hierbei jedoch um die erste Suzuki-Reaktion in Gegenwart einer Dithioester-Einheit.^[11,12]

Durch die Verwendung von hoch beladenen Merrifield-Harzen und die quantitative Umsetzung der meisten Reaktionen ist die vorgestellte Methode für eine Anwendung zur kombinatorischen Synthese von Trifluormethylaren-Bibliotheken prädestiniert. Der Vorteil der Route liegt darin, dass die Fluorierung erst im Abspaltungsschritt erfolgt, sodass negative Einflüsse der CF₃-Gruppe auf die elektronische Struktur umgangen werden. Basierend auf demselben Prinzip ist die Entwicklung eines Xanthogenat-Linkers^[7a] zur Synthese von Trifluormethylthern denkbar.

Experimentelles

3a: Beispielsynthese für die Immobilisierung von Arylhalogeniden mit elementarem Magnesium: In einem trockenen Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden Magnesium-Späne (170 mg, 7.00 mmol, 7.00 Äquiv.) in wasserfreiem THF (1.70 mL) suspendiert. Über den Tropftrichter wurde 4-Brombiphenyl (**1a**; 1.67 g, 5.00 mmol, 5.00 Äquiv.) in THF langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 70 °C gerührt, danach wurde auf 40 °C abgekühlt und Kohlenstoffdisulfid (1.90 g, 25.0 mmol, 25.0 Äquiv.) zugegeben. Nach 2 h Röhren bei 40 °C wurde die rote Lösung in ein Glasgefäß mit dem Merrifield-Harz (1.03 g, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und KI (330 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben. Das Gefäß wurde mit Argon geflutet, verschlossen und über Nacht bei 70 °C geschüttelt. Die Suspension wurde mit Dichlormethan in einen Scheide-trichter gegeben, und unlösliche anorganische Bestandteile wurden abgetrennt. Nach dem Absaugen und Waschen des Harzes über einer Fritte wurde es über Nacht im Hochvakuum getrocknet, sodass 1.20 g des roten Harzes **3a** erhalten werden konnten (Umsatz: 95%).

10a: Beispielsynthese für die Immobilisierung funktionalisierter Arylhalogenide mit Knochels *iPrMgCl-LiCl*: In einem Schlenk-Kolben wurde *iPrMgCl-LiCl* (1.3 M in THF; 6.50 mL, 5.00 mmol, 5.00 Äquiv.) unter Argon in einer 9:1-Mischung aus wasserfreiem THF und Dioxan (10 mL) über Nacht gerührt. Der farblose Niederschlag wurde unter Argon abfiltriert, und das Filtrat wurde zu 1,4-Dibrombenzol (1.18 g, 5.00 mmol, 5.00 Äquiv.) in wasserfreiem THF

gegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt, und Kohlenstoffdisulfid (2.28 g, 30.0 mmol, 20.0 Äquiv.) wurde zugegeben. Nach 4 h Röhren wurde die rote Lösung in ein Glasgefäß zu dem Merrifield-Harz (1.03 g, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und KI (320 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben. Das Gefäß wurde mit Argon geflutet, verschlossen und über Nacht bei 70°C geschüttelt. Die Suspension wurde mit Dichlormethan in einen Scheidestrichter gegeben, und unlösliche anorganische Bestandteile wurden abgetrennt. Nach dem Absaugen und Waschen des Harzes über einer Fritte wurde es über Nacht im Hochvakuum getrocknet, sodass 1.23 g des roten Harzes **10a** erhalten werden konnten (Umsatz: 99%).

4a: Beispilsynthese für die fluorierende Spaltung des Dithioester-Linkers: Alle Abspaltungsreaktionen wurden unter Argon-Atmosphäre in 100-mL-Teflon-Rundkolben durchgeführt. Zu *N*-Iodsuccinimid (505 mg, 2.25 mmol, 5.00 Äquiv.) wurde wasserfreies Dichlormethan (10 mL) gegeben. Nach dem Abkühlen auf -78°C wurde HF (70% in Pyridin; 0.45 mL, 18.0 mmol, 40.0 Äquiv.) zugegeben und die Mischung für 10 min gerührt. Danach wurde das Dithioester-Harz (**3a**; 550 mg, 0.450 mmol, 1.00 Äquiv.), das im doppelten Volumen wasserfreiem Dichlormethan vorgequollen wurde, zugegeben. Nach 3 h unter Aufwärmen auf 0°C wurden Dichlormethan (20 mL) und 5% wässrige NaHSO₃-Lösung (10 mL) zugegeben. Nachdem die rote Farbe verschwunden war, wurde durch Zugabe einer 20:1-Mischung aus gesättigter NaHCO₃-Lösung und 1M NaOH-Lösung pH 10 eingestellt. Das Harz wurde abfiltriert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1, *R*_f = 0.70) konnten 72.0 mg (0.324 mmol, 72 % über 2 Stufen) eines weißen Feststoffs erhalten werden.

Eingegangen am 2. August 2011
Online veröffentlicht am 13. Oktober 2011

Stichwörter: Dithioester · Festphasensynthesen · Fluorierungen · Kombinatorische Chemie · Trifluormethylierungen

- [1] a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1887; b) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2006**, *33*, 29–31.
- [2] a) J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455–1456; b) J. Fried, P. A. Diassi, R. M. Palmers, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4249–4256.
- [3] a) C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303–319; b) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369; c) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589.
- [4] P. Kirsch, *Modern Fluororganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [5] Festphasensynthese fluorierter Verbindungen: a) M. S. Wiehn, S. D. Lindell, S. Bräse, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8240–8242;

Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, *47*, 8120–8122; b) M. Döbele, N. Jung, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6122–6125; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5986–5988; Methoden zur CF₃-Erzeugung: Neben indirekten Trifluormethylierungen, die von Carboxy-, Carbodithioester- oder Trichlormethylgruppen ausgehen, sind auch radikalische und elektrophile Einführungen von CF₃-Gruppen möglich. Für einen Überblick: c) T. Hiyama *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**; d) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477; e) S. L. Buchwald et al., *Science* **2010**, *328*, 1679–1681.

- [6] J.-X. Yu, V. D. Kodibagkar, W. Cui, R. P. Mason, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 819–848.
- [7] a) S. Furuta, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 805–819; b) M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214–231; c) C. York, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *52*, 9–14; für die Umsetzung von *ortho*-Dithioestern: d) D. P. Matthews, J. P. Whitten, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4861–4864; e) T. B. Patrick, C. M. Hudson, *Heteroat. Chem.* **1999**, *10*, 31–34; für die Umsetzung von Arylthioethern: f) V. Hugenberg, G. Haufe, *Synlett* **2009**, 106–108.
- [8] Für die Verwendung der Gelphasen-NMR-Spektroskopie: P. Grice, A. G. Leach, S. V. Ley, A. Massi, D. M. Mynett, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 491–495.
- [9] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396–3399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333–3336; b) A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 165–169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 159–162; c) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024–3027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958–2961.
- [10] Für eine Übersicht: a) S. Bräse, J. H. Kirchhoff, J. Köbberling, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *59*, 885–939; b) „Organopalladium Reactions in Combinatorial Chemistry“: S. Bräse, J. Köbberling, N. Griebel in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E.-I. Negishi), Wiley, New York, USA, **2003**; c) M.-S. Schiedel, C. S. Briehn, P. J. Bäuerle, *Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 200–208.
- [11] Es gibt ein Beispiel für eine Pd-katalysierte Sonogashira-Kreuzkupplung in Gegenwart einer nichtinvolvierten Dithioester-Gruppe: T.-H. Park, M. Therien, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2779–2782.
- [12] Dithioester und Dithiosäuren reagieren normalerweise mit Palladium-Verbindungen unter Bildung von Pd-S-Komplexen, z.B.: a) A. Kobayashi, T. Kojima, R. Ikeda, H. Kitagawa, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 322–327; b) K. Schubert, H. Goerls, W. Z. Weigand, *Z. Naturforsch. B* **2007**, *62*, 475; c) K. Okuma, A. Nojima, T. Shigetomi, Y. Yokomori, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *63*, 11748–11753; Für die Reaktion der Thioester: d) Y. Yu, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3554–3557; e) H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189–3192.