

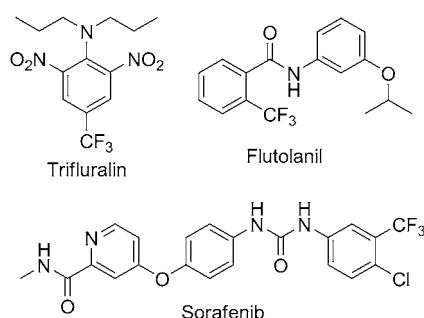
Trifluormethylierungen

Ortho-Trifluormethylierung funktionalisierter aromatischer Triazene**

Andreas Hafner und Stefan Bräse*

Auf der Suche nach neuen pharmazeutischen und agrochemischen Wirkstoffen kommt fluorierten Verbindungen eine immer größere Bedeutung zu. Fluorierte Wirkstoffe weisen eine Vielzahl an interessanten chemischen und physikalischen Eigenschaften auf. So können sie unter anderem die Lipophilie und die metabolische Stabilität eines Wirkstoffes mitunter erheblich steigern und dadurch die biologische Aktivität verstärken.^[1]

Ein besonderes Interesse kommt dabei der CF₃-Gruppe zu, die Bestandteil zahlreicher kommerzieller Wirkstoffe ist. Vor diesem Hintergrund spielen neue Syntheserouten zur



Einführung des CF₃-Substituenten in aromatische Systeme eine wichtige Rolle in der modernen organischen Chemie. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Methoden entwickelt um aromatische Verbindungen direkt zu trifluormethylieren.

Dabei werden zumeist Arylhalogenide (hauptsächlich Aryliodide) unter Verwendung eines Übergangsmetallsalzes (Cu oder Pd) und meist (Trifluormethyl)trimethylsilan („Ruppert-Prakash-Reagens“)^[2] zu den entsprechenden trifluormethylierten Arenen umgesetzt.^[3] Auch die Substitution von aromatischen Boronsäuren ist bekannt.^[4]

Im Vergleich dazu sind direkte Trifluormethylierungen durch C-H-Substitution kaum erforscht. Dies gelang bisher nur mithilfe elektrophiler CF₃-Reagentien^[5] oder an einzelnen Heteroarenen.^[6] Unabhängig von unseren Arbeiten wurde vor kurzem von Sanford et al. eine Methode vorgestellt, die eine C-H-Substitution ermöglicht, jedoch ist die Anwendung in Synthesen stark eingeschränkt, da das zu trifluormethylierende Aren in großem Überschuss eingesetzt

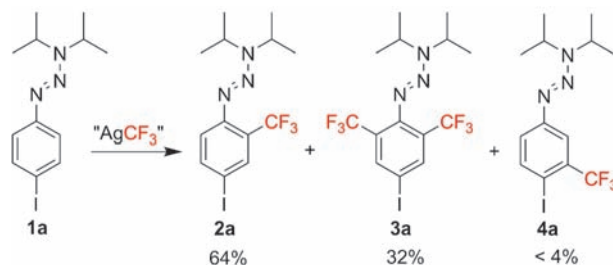
werden muss und die Methode nur eine geringe Regioselektivität aufweist.^[7]

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich schon seit Jahren mit Triazenen^[8] und deren Anwendung in der Festphasensynthese sowie mit der Suche nach neuen effektiven Spaltungsmethoden für Triazene.^[9] Ausgehend von kommerziell erhältlichen Anilinderivaten sind vielfältig substituierte aromatische Triazene durch eine einstufige Synthese zugänglich.^[9] Die Toxizität von Triazenen kann hierbei durch Verwendung von diisopropylsubstituierten Triazenen signifikant reduziert werden.^[10]

Bei der Suche nach einer neuen Spaltungsmethode für Triazene konnten wir durch den Einsatz von Ag₂CO₃, KF und TMS-CF₃ in 31 % Ausbeute das *ortho*-substituierte Triazen **2a** isolieren. Die hier beobachtete Substitution geschieht wahrscheinlich durch in situ erzeugtes AgCF₃.^[11] Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen und Änderung der Silberquelle hin zu AgF konnte die Ausbeute auf 64 % gesteigert werden. Hierbei konnte auch eine Zweisubstitution beobachtet werden, wodurch in 32 % Ausbeute das Triazen **3a** entstand (Schema 1).

Anzumerken ist, dass die Reaktion nicht nur in Perfluorhexan funktionierte, sondern auch in Acetonitril – jedoch in geringeren Ausbeuten (48 %, 60 °C, 16 h). Bei höheren Temperaturen (100 °C) wurden außerdem Nebenprodukte beobachtet, die auf die Bildung von Difluorcarben zurückgeführt werden können. Dies kann als Indiz für in situ erzeugtes AgCF₃ angesehen werden.

In Dichlorethan, dem Lösungsmittel der Wahl in den Studien von Sanford et al., wurde hingegen nur ca. 20 % Umsatz zum monosubstituierten Produkt beobachtet. Um die Bandbreite dieser Reaktion zu testen, wurden weitere aromatische Triazene aufgebaut und unter analogen Bedingungen umgesetzt (Schema 2). Hierbei zeigte sich, dass vor allem *para*-substituierte Triazene eine sehr hohe *ortho*-Selektivität aufweisen. In allen Fällen konnten nur sehr geringe Mengen (< 4 %) *meta*-substituiertes Nebenprodukt detektiert werden (GC-MS-Analyse). Im Fall von nur *ortho*-substituierten Triazensubstraten wurden als Hauptprodukte die ebenfalls

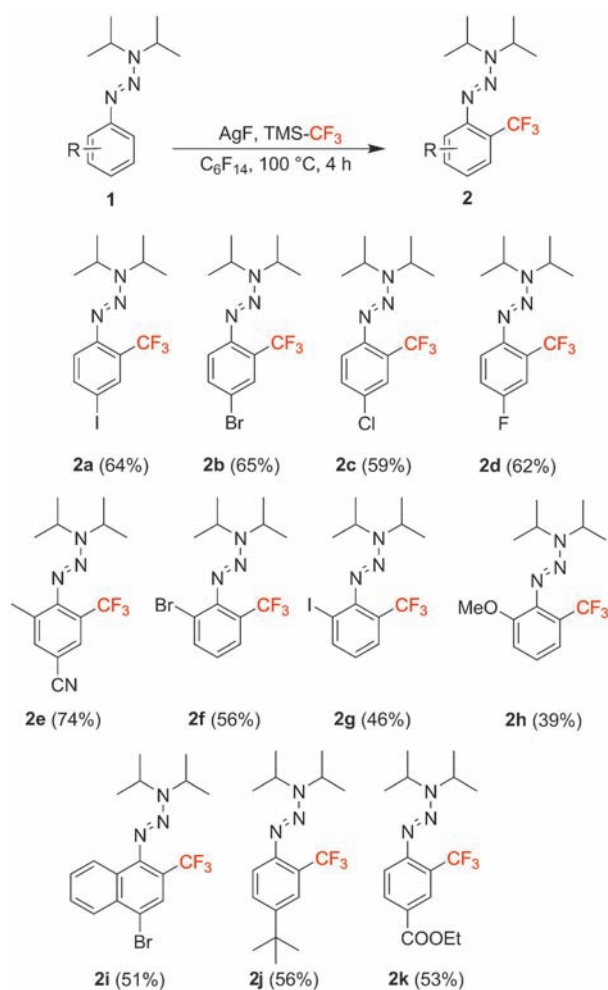


Schema 1. Trifluormethylierung des Triazens **1a**. Reaktionsbedingungen: **1a** (0.40 mmol), TMS-CF₃ (0.80 mmol), AgF (1.60 mmol), C₆F₁₄ (1 mL), 100 °C, 4 h.

[*] Dipl.-Chem. A. Hafner, Prof. Dr. S. Bräse
 Institut für Organische Chemie, KIT-Campus Süd
 Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
 E-Mail: braese@kit.edu

[**] Wir danken der Landesgraduiertenförderung Baden-Württemberg für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201107414> zu finden.



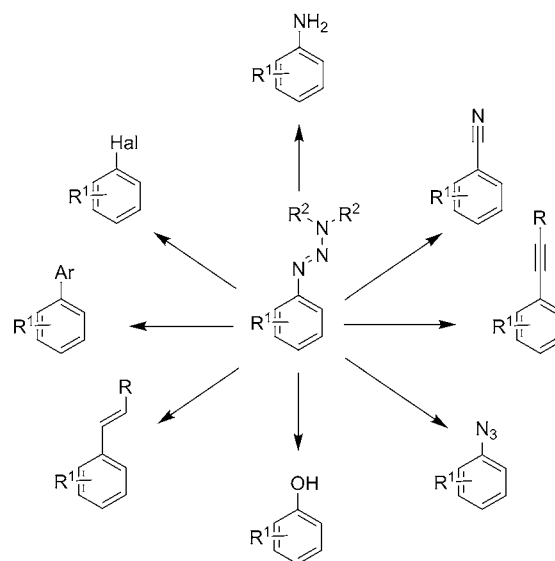
Scheme 2. Trifluormethylierung unterschiedlich funktionalisierter Triazene. Ausbeuten der isolierten *ortho*-substituierten Produkte sind in Klammern angegeben.

ortho-trifluormethylierten Triazene **2f**, **2g** und **2h** erhalten. Die besten Ausbeuten konnten jedoch erzielt werden, wenn sowohl eine *ortho*- als auch die *para*-Position blockiert war (**2e**). Nichtsdestotrotz gelang es die gezeigten Triazene meist in guten Ausbeuten zu trifluormethylieren. Dabei zeigte sich eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. So gelang die aromatische Trifluormethylierung von Substraten mit Iod-, Brom-, Chlor-, Fluor- und Cyansubstituenten sowie Ester- und Methoxygruppen (Schema 2). Anzumerken ist, dass die Umsetzung der halogensubstituierten Triazene **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2f** und **2g** stets nahezu quantitativ zu den trifluormethylierten Produkten (*ortho*, di-*ortho* \gg *para* \gg *meta*) führte, wobei nie eine Substitution des entsprechenden Halogenids zu beobachten war. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund interessant, dass in den meisten metallunterstützten Trifluormethylierungsmethoden Halogenide, insbesondere Iodid, substituiert werden und somit ein hierzu orthogonaler Reaktionsweg vorliegt.^[3]

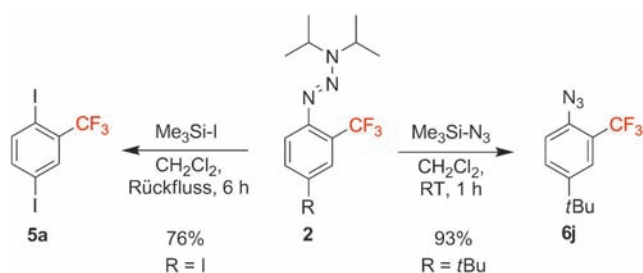
Während verschiedenste Anwendungen von AgCF_3 in der Synthese neuer Metall- CF_3 -Verbindungen bekannt sind,^[11] gibt es erst sehr wenige Beispiele für die Knüpfung neuer C- CF_3 -Bindungen unter Verwendung von AgCF_3 .^[7,12] Dadurch

stehen nur eingeschränkte Informationen über den mechanistischen Ablauf silbervermittelter Trifluormethylierungen zur Verfügung. Während Naumann et al. durch NMR-spektroskopische Untersuchungen das in aprotischen Lösungsmitteln im Gleichgewicht mit AgCF_3 stehende $\text{Ag}(\text{CF}_3)_2^-$ als reaktive Spezies bei der Trifluormethylierung von Quecksilber(II)-chlorid ausmachten,^[13] scheint bei der aromatischen Trifluormethylierung eine andere reaktive Spezies vorzuliegen. Auf der Grundlage von Experimenten unter Zusatz von Radikalinitiatoren/-inhibitoren kam die Gruppe um Sanford zum Schluss, dass radikalische Intermediate eine entscheidende Rolle spielen müssen. Obwohl wir aufgrund der hohen *ortho*-Selektivität zunächst nicht von einem radikalischen Mechanismus ausgegangen waren, deuten vergleichbare Experimente auch in unserem Fall auf einen radikalischen Mechanismus hin. Während ein Radikalstarter wie Azobis(isobutyronitril) (AIBN) keinen Einfluss auf die Reaktion hatte, konnte nach Zusatz von 2 Äquivalenten (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO) die Verbindung **2a** nur noch in ca. 30 % Ausbeute detektiert werden (GC-MS). Bei Zusatz von 5 Äquivalenten TEMPO konnte kein Produkt mehr erhalten werden. Da TEMPO als CF_3 -Radikalfänger bekannt ist,^[6] scheinen CF_3 -Radikale die reaktive Spezies darzustellen. Nichtsdestotrotz ist die hohe Selektivität gegenüber der *ortho*-Position im Fall der gezeigten Triazenen bemerkenswert.

Triazene sind vielseitig einsetzbare geschützte Diazoniumsalze. Aufgrund der großen Vielfalt an bekannten und effektiven Umwandlungsmethoden lässt sich deshalb über *ortho*-trifluormethylierte Triazene ein großes Spektrum an CF_3 -Bausteinen erschließen. So kann die Triazengruppe gegen verschiedenste Halogensubstituenten (auch F) ausgetauscht,^[14] in das entsprechende Azid,^[15] Nitril^[16] und Phenol^[17] umgewandelt, zum Amin^[18] reduziert oder aber spurlos^[19] unter Bildung des Kohlenwasserstoffs abgespalten werden (Austausch gegen H). Des Weiteren sind Kreuzkupplungen unter Verwendung von Triazenen bekannt (Schema 3).^[20]



Scheme 3. Literaturbekannte Funktionalisierungen der Triazengruppe.



Schema 4. Umwandlung von *ortho*-trifluormethylierten Triazenen zum entsprechenden Iodid (**5a**) und Azid (**6j**).

Exemplarisch konnte dies am Beispiel von **2a** und **2j** gezeigt werden. Die Umwandlung des Triazens zum entsprechenden Iodid **5a** und Azid **6j** gelang durch literaturbekannte Prozeduren in guten bis sehr guten Ausbeuten (Schema 4).

Zusammenfassend haben wir eine höchst *ortho*-selektive Trifluormethylierungsmethode von aromatischen Triazenen unter hoher Toleranz funktioneller Gruppen vorgestellt. Im Mittelpunkt unserer weiteren Arbeiten werden die Aufklärung des Reaktionsmechanismus und die Suche nach weiteren Anwendungsgebieten für silbervermittelte Trifluormethylierungsmethoden stehen.

Experimentelles

Beispielsynthese für die Trifluormethylierung von Aryltriazenen: **1a** (133 mg, 0.400 mmol) wurde zusammen mit AgF (202 mg, 1.60 mmol, 4.00 Äquiv.) und einem Magnetrührkern in einem mit Septum verschlossenem Reaktionsgefäß vorgelegt. Unter Argon wurde zuerst Perfluorhexan (1 mL) und danach TMS-CF₃ (0.120 mL; 114 mg, 0.800 mmol, 2.00 Äquiv.) zugegeben. Die Suspension wurde 4 h bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Essigsäureethylester (3 mL) versetzt. Die organische Phase wurde im Scheidetrichter abgetrennt, und die Perfluorhexanphase wurde zwei weitere Male mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan, Kieselgel) konnte **2a** als gelbes Öl erhalten werden (101 mg, 64 %).

Eingegangen am 20. Oktober 2011

Online veröffentlicht am 8. Februar 2012

Stichwörter: Silber · Triazene · Trifluormethylierungen · (Trifluormethyl)trimethylsilan

- [1] a) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) R. Filler, Y. Kobayashi, Y. L. Yagupolskii, *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biological Applications*, Elsevier, Amsterdam, **1993**; c) J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon in *Fluorine and Health* (Hrsg. A. Tressaud, G. Haufe), Elsevier, Amsterdam, Oxford, **2008**; d) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3–11; e) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; f) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- [2] Übersicht: G. K. Surya Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757–786.

- [3] a) H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3877–3882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793–3798; b) M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909–1911; c) T. Knauber, F. Arıkan, G.-V. Rösenthaller, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689–2697; d) C.-P. Zhang, Z.-L. Wang, Q.-Y. Chen, C.-T. Zhang, Y.-C. Gu, J.-C. Xiao, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1936–1940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1896–1900; e) G. G. Dubinina, J. Ogikubo, D. A. Vicić, *Organometallics* **2008**, *27*, 6233–6235; E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679–1681; f) F. Cottet, M. Marull, O. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1559–1568; g) O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adan, M. M. Belmonte, V. V. Grushin, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7797–7801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7655–7659; h) Übersicht: O. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521.
- [4] a) L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060–5063; b) T. D. Senecal, A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1174–1176.
- [5] a) M. S. Wiehn, E. V. Vinogradova, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 951–957; b) X. Wang, L. Truesdale, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648–3649.
- [6] a) Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 14411–14415; b) X. Mu, S. Chen, X. Zhen, G. Liu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6039–6042.
- [7] Y. Ye, S. H. Lee, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5464–5467.
- [8] a) S. Bräse, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 805–816; b) Übersicht: D. B. Kimball, M. M. Haley, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3484–3498; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3338–3351; c) M. E. P. Lormann, C. H. Walker, M. Es-Sayed, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2002**, 1296–1297.
- [9] M. Döbele, S. Vanderheiden, N. Jung, S. Bräse, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6122–6125; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5986–5988.
- [10] Im Unterschied zu methylsubstituierten Triazenen sind Triazene vom Typ **1** keine Quelle von kanzerogenen Alkylierungsmitteln und somit deutlich weniger toxisch. R. Thust, M. Schneider, U. Wagner, D. Schreiber, *Cell Biol. Toxicol.* **1991**, *7*, 145–165. Eigene zellbiologische Ergebnisse bestätigen dies (Toxizität > 20 µM, HeLa-Zellen).
- [11] W. Tyrä, D. Naumann, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 823–830.
- [12] a) M. M. Kremlev, A. I. Mushta, W. Tyrä, D. Naumann, H. T. M. Fischer, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1385–1389; b) Z. Weng, R. Lee, W. Jia, Y. Yuan, W. Wang, X. Feng, K.-W. Hung, *Organometallics* **2011**, *30*, 3229–3232.
- [13] D. Naumann, W. Wessel, J. Hahn, W. Tyrä, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 79–88.
- [14] Beispielhafte Umwandlungen: a) Iodide: C.-Y. Liu, P. Knochel, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2543–2546; b) Bromide/Chloride: M. Barbero, I. Degani, N. Diulgheroff, S. Dughera, R. Fochi, *Synthesis* **2001**, 2180–2190; c) Fluoride: siehe Lit. [9].
- [15] C.-Y. Liu, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7106–7115.
- [16] T. B. Patrick, T. Juehne, E. Reeb, D. Hennessy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3553–3554.
- [17] N. Satyamurthy, J. R. Barrio, G. T. Bida, M. E. Phelps, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4409–4412.
- [18] M. L. Gross, D. H. Blank, W. M. Welch, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2104–2109.
- [19] M. Lormann, S. Dahmen, S. Bräse, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3813–3816.
- [20] a) T. Saeki, E.-C. Son, K. Tamao, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 617–619; b) S. Bräse, M. Schroen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1139–1142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1071–1073.