

# Die Trifluormethylierung von Arenen und Heteroarenen

Tatiana Besset, Cédric Schneider und Dominique Cahard\*

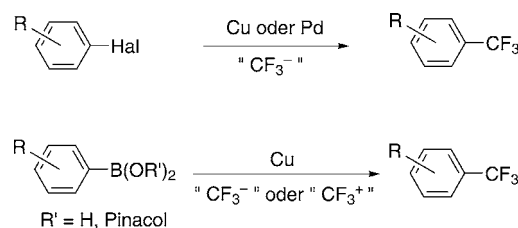
Arene · C-C-Kupplung · C-H-Aktivierung · Fluor ·  
Heterocyclen

Während anorganische Fluoride auf der Erde im Überfluss vorhanden sind, wird Fluor in Biomoleküle eher selten eingebaut. Tatsächlich machen fluoriierte Naturstoffe nur einen verschwindend kleinen Teil der bekannten fluorierten Verbindungen aus. Allerdings enthält eine beträchtliche Zahl an pharmazeutischen Wirkstoffen und Wirkstoffkandidaten ein oder mehrere Fluoratome. Trifluormethylierte Arene und Heteroarene sind attraktive Strukturbausteine, die standardmäßig bei jedem neuen Medikamentensuch- und -entwicklungsprogramm für die Feineinstellung von biologischen Eigenschaften in Betracht gezogen werden. Solche fluorierten Pharmakophore verbessern die katabolische Stabilität, die Lipophilie und die Transportgeschwindigkeit erheblich. Die klassischen Methoden zum schnellen Aufbau von  $\text{CF}_3$ -substituierten Verbindungen basieren zumeist ausschließlich auf der kommerziellen Verfügbarkeit von  $\text{CF}_3$ -haltigen (Hetero)arenen als Bausteinen, die mittels Swarts-Reaktionen hergestellt werden. Gegenwärtig gibt es zu dieser Methode keine industriell anwendbare Alternative. Darum wären neue Wege zu  $\text{CF}_3$ -haltigen (Hetero)arenen äußerst wünschenswert, die atomökonomisch, umweltfreundlich und für eine Funktionalisierung im späten Reaktionsstadium geeignet sind.

In jüngster Zeit hat die Zahl der Methoden für die späte Einführung von  $\text{CF}_3$ -Gruppen in aromatische Strukturen explosionsartig zugenommen. Dabei haben sich zwei komplementäre Ansätze herausgebildet. Beim ersten handelt es sich um eine programmierbare Trifluormethylierung mittels Kreuzkupplungen, die durch Übergangsmetalle katalysiert oder vermittelt werden. Bei dieser Methode ist eine Präfunktionalisierung des Substrats mit Halogen- oder Borsubstituenten erforderlich. Der wesentliche Vorteil dieser Strategie liegt in der regiospezifischen Trifluormethylierung an Positionen, die normalerweise nicht reaktiv sind. Beim zweiten Ansatz wird die Präfunktionalisierung des Substrats durch eine direkte C-H-Trifluormethylierung an Substratpositionen umgangen, die schon an sich reaktiv sind. Dies ermöglicht die späte direkte Trifluormethylierung von biologisch aktiven Verbindungen und eröffnet einen neuen Weg bei der Medikamentenentwicklung. Diese wesentlichen Erfolge sind untrennbar mit der Verwendung von einfachen und preiswerten  $\text{CF}_3$ -Quellen, wie Fluoroform ( $\text{CF}_3\text{H}$ ),  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  oder

$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ , verbunden. In diesem Highlight werden die jüngsten Ergebnisse auf diesem Gebiet diskutiert.

Seit der bahnbrechenden Entdeckung der Cu-katalysierten Trifluormethylierung von Aryliodiden mit  $\text{CF}_3\text{SiEt}_3$  durch Amii et al.<sup>[1a]</sup> wurden beträchtliche Fortschritte bei der Entwicklung von katalytischen Verfahren gemacht. Zu den jüngsten Ergebnissen in diesem Bereich zählen: 1) eine größere Palette an nucleophilen  $\text{CF}_3$  übertragenden Reagentien, z. B.  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ ,<sup>[2]</sup> Kaliumtrimethoxytrifluormethylborat ( $\text{CF}_3\text{B}(\text{OMe})_3\text{K}$ ),<sup>[3]</sup> das wesentlich preiswertere  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Na}$ ,<sup>[4]</sup> fluorhaltiges Halbaminale<sup>[1b]</sup> und  $\text{CF}_3\text{H}$ <sup>[5]</sup> (Schema 1 oben);



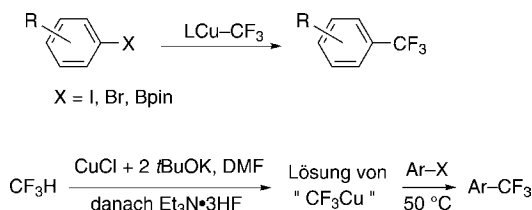
**Schema 1.** Programmierbare Trifluormethylierung mit präfunktionalisierten Substraten, wie sie die Gruppen von – oben – Amii,<sup>[1]</sup> Huang,<sup>[2]</sup> Gooßen,<sup>[3]</sup> Duan,<sup>[4]</sup> Daugulis,<sup>[5]</sup> Buchwald<sup>[6a]</sup> und Samant<sup>[6b]</sup> sowie – unten – Buchwald,<sup>[8a]</sup> Qing<sup>[8b,d]</sup> und Gooßen<sup>[8c]</sup> ( $\text{CF}_3^-$ ) sowie Liu,<sup>[9a]</sup> Shen<sup>[9b,c]</sup> und Xiao<sup>[9d,e]</sup> ( $\text{CF}_3^+$ ) beschrieben haben. Hal = Halogen.

2) die erfolgreiche  $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ -katalysierte Kreuzkupplungs-Trifluormethylierung von Arylchloriden und -bromiden, unterstützt durch sperrige Phosphorliganden,<sup>[6]</sup> um so die hohe Aktivierungsbarriere für die reduktive Eliminierung zu überwinden<sup>[7]</sup> (Schema 1 oben); 3) eine Ausweitung des Substratrahmens um vielfältig substituierte (Hetero)arylchloride und -bromide<sup>[6]</sup> sowie Boronsäuren und -ester.<sup>[8,9]</sup> Die Borderivate reagieren entweder über eine oxidative Chan-Lam-Kupplung mit nucleophilen  $\text{CF}_3$ -Reagentien ( $\text{CF}_3^-$ )<sup>[8]</sup> oder in Gegenwart von elektrophilen  $\text{CF}_3$ -Quellen ( $\text{CF}_3^+$ ) wie 3,3-Dimethyl-1-trifluormethyl-1,2-benziodoxol (Togni-Reagens) oder Trifluormethyldibenzothiophenium-tetrafluorborat (Umemoto-Reagens, Schema 1 unten).<sup>[9]</sup>

Neben den katalytischen Trifluormethylierungen lieferten weitere Entdeckungen, die die Fähigkeit von Liganden zur Stabilisierung von  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{CF}_3$ -Komplexen aufzeigten, wohldefinierte, isolierbare Reagentien, z. B. N-heterocyclische Carbenkomplexe von Kupfer,  $(\text{NHC})\text{CuCF}_3$ , sowie phosphan- oder phenanthrolinstabilisierte Kupferreagentien,  $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuCF}_3]$  bzw.  $[(\text{phen})(\text{PPh}_3)\text{CuCF}_3]$  und  $[(\text{phen})-$

[\*] Dr. T. Besset, Dr. C. Schneider, Dr. D. Cahard  
UMR CNRS 6014 C.O.B.R.A., Université et INSA de Rouen  
1 rue Tesnière, 76821 Mont Saint Aignan (Frankreich)  
E-Mail: dominique.cahard@univ-rouen.fr

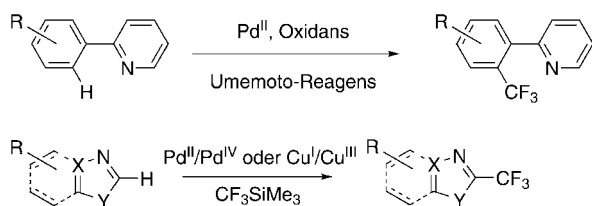
$\text{CuCF}_3$ ] („Trifluormethylator“; Schema 2 oben).<sup>[10]</sup> Diese Trifluormethylierungsreagentien werden alle aus dem teuren  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ -Reagens hergestellt und als solche für die Trifluor-



**Schema 2.** Trifluormethylierung von Arenen mit wohldefinierten  $\text{CuCF}_3$ -Quellen, wie sie die Gruppen von Vici,<sup>[10a]</sup> Grushin<sup>[10b]</sup> und Hartwig,<sup>[10c,d]</sup> (oben) sowie Grushin<sup>[11]</sup> (unten) beschrieben haben. Bpin = Pinacolyboryl.

methylierung von (Hetero)arenhalogeniden oder -borderivaten verwendet.  $\text{CF}_3\text{H}$  ist bezüglich der Atomeffizienz offensichtlich das beste Ausgangsmaterial; es ist preiswert und – als Nebenprodukt der Teflonherstellung – einfach erhältlich. Vor diesem Hintergrund entwickelten Grushin et al. die direkte Cuprierung von  $\text{CF}_3\text{H}$  mit einer Kombination aus  $\text{CuCl}$  und  $\text{tBuOK}$  in Dimethylformamid (DMF). Die stabilisierte  $\text{CuCF}_3$ -Lösung wurde in einer Reihe von Trifluormethylierungen verwendet. Dabei war kein zusätzlicher Ligand (z. B. Phenanthrolin) erforderlich, und  $\text{C}_2\text{F}_5$ -Nebenprodukte wurden nicht beobachtet (Schema 2 unten).<sup>[11]</sup>

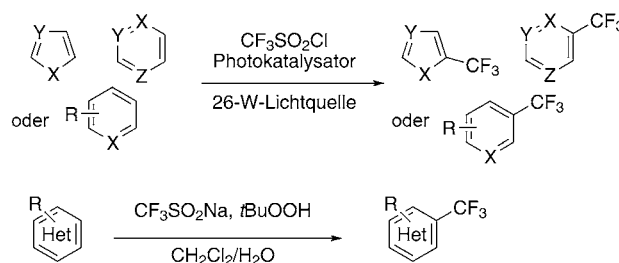
Auch wenn es also leistungsstarke Methoden gibt, hat die programmierte Trifluormethylierung den Nachteil, dass präfunktionalisierte Substrate erforderlich sind. Bei einigen Substraten ist jedoch keine Präfunktionalisierung notwendig, und eine ortsselektive C-H-Trifluormethylierung ist nun möglich. Yu et al. haben mit der Pd-katalysierten *ortho*-Trifluormethylierung von 2-Pyridylarenen mit dem elektrophilen Umemoto-Reagens eine bemerkenswerte C-H-Aktivierung beschrieben (Schema 3 oben).<sup>[12]</sup> Liu et al. sowie Chu und Qing berichteten über die Pd- bzw. Cu-katalysierte oxidative Trifluormethylierung von Indolen an der C2-Position bzw. von Heteroarenen, die eine acidische C-H-Bindung enthalten, durch direkte C-H-Aktivierung (Schema 3 unten).<sup>[13]</sup>



**Schema 3.** C-H-Trifluormethylierung nach Yu et al.<sup>[12]</sup> (oben) sowie Liu et al.<sup>[13a]</sup> und Qing et al.<sup>[13b]</sup> (unten).

Ein Dauerproblem ist, dass die meisten  $\text{CF}_3$ -Quellen teuer und für industrielle Anwendungen ungünstig sind. Die Gruppen von MacMillan und Baran setzten bei der Behandlung dieses Problems auf das gleiche Leitmotiv: späte Trifluormethylierungen mit einfachen und preiswerten  $\text{CF}_3$ -

Quellen. Sie entwickelten eine vielversprechende Alternative, die „immanente Trifluormethylierung“, bei der die von Natur aus reaktiven Positionen der Substrate direkt funktionalisiert werden. Nagib und MacMillan beschrieben eine milde, durch sichtbares Licht induzierte C-H-Trifluormethylierung von nichtfunktionalisierten (Hetero)arenen mit  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ , einer einfachen und preiswerten Quelle für  $\text{CF}_3$ -Radikale, in Gegenwart eines Photokatalysators auf Ru- oder Ir-Basis (Schema 4 oben).<sup>[14]</sup> Das elektronenarme  $\text{CF}_3$ -Radi-



**Schema 4.** Radikalische C-H-Trifluormethylierung von (Hetero)arenen nach Nagib und MacMillan<sup>[14]</sup> (oben) und Baran et al.<sup>[15]</sup> (unten).

kal, das im Photoredoxkatalysekreislauf generiert wird, reagiert selektiv an der elektronenreichsten Position des (Hetero)arens. Eine Vielzahl an fünf- und sechsgliedrigen Heterocyclen und Arenen mit einer großen Bandbreite an Ringsubstituenten wurde bei 23 °C regioselektiv funktionalisiert.

Ein weiterer bemerkenswerter Fortschritt gelang Baran et al. mit der Verwendung von  $\text{CF}_3$ -Radikalen, die aus  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ , einem stabilen und preiswerten Feststoff, in Gegenwart von Peroxiden als Radikalstarter ohne Verwendung eines Metalls erzeugt wurden (Schema 4 unten).<sup>[15]</sup> Es wurden mehrere Heterocyclenklassen eingesetzt, und die Methode toleriert eine Vielzahl an funktionellen Gruppen. Allerdings werden oft Regioisomerenmischungen erhalten, und man beobachtet eine durch das Lösungsmittel vermittelte Regiokontrolle, wodurch die immanente Substratreaktivität beeinflusst werden kann. Diese beiden radikalischen Trifluormethylierungen sind für die medizinische Chemie von unschätzbarem Vorteil, weil hier im letzten Stadium der Wirkstoffsynthese eine maximale chemische Vielfalt realisiert werden kann. Die Nützlichkeit der Ansätze wurde mit der Trifluormethylierung gängiger pharmazeutischer Wirkstoffe belegt. Als Beispiele seien die direkte Einführung einer  $\text{CF}_3$ -Gruppe in das cholesterinsenkende Medikament Lipitor (Atorvastatin),<sup>[14]</sup> das entzündungshemmende Ibuprofen,<sup>[14]</sup> das anästhetische und antiarrhythmische Lidocain<sup>[14]</sup> und Chantix (Vareniclin),<sup>[15]</sup> das zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit verschrieben wird, genannt. Auch wenn einige dieser Umsetzungen nichtselektiv sind und eine Trennung von Regioisomeren erfordern, ermöglicht diese Methode den direkten Zugang zu Wirkstoffanaloga und ist so ein sehr vielversprechendes Beispiel für eine Funktionalisierung im späten Synthesestadium.

Die Forschung zur Trifluormethylierung von (Hetero)arenen hat stark zugenommen. Durch die großen Fortschritte bei der späten Einführung von  $\text{CF}_3$ -Gruppen in komplexere Intermediate und gängige Wirkstoffe sollte die

Entwicklung von neuen Medikamenten drastisch beschleunigt werden. Die robusten Methoden und die umweltfreundlichen und preiswerten CF<sub>3</sub>-Quellen sollten einen schnellen Transfer der Technologie in die Industrie ermöglichen. Dennoch bleiben ortsselektive direkte Trifluormethylierungen mit hohen Ausbeuten und die bessere Voraussage der Reaktivität als Herausforderungen bestehen und machen weitere Untersuchungen notwendig.

Eingegangen am 7. Februar 2012

Online veröffentlicht am 4. April 2012

- 
- [1] a) M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909–1911; b) H. Kondo, M. Oishi, K. Fujikawa, H. Amii, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1247–1252.
- [2] Z. Weng, R. Lee, W. Jia, Y. Yuan, W. Wang, X. Feng, K.-W. Huang, *Organometallics* **2011**, 30, 3229–3232.
- [3] T. Knauber, F. Arian, G.-V. Röschenthaler, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2689–2697.
- [4] Y. Li, T. Chen, H. Wang, R. Zhang, K. Jin, X. Wang, C. Duan, *Synlett* **2011**, 1713–1716.
- [5] I. Popov, S. Lindeman, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9286–9289.
- [6] a) E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, 328, 1679–1681; b) B. S. Samant, G. W. Kabalka, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7236–7238.
- [7] a) V. V. Grushin, *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 160–171; b) N. D. Ball, J. B. Gary, Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7577–7584.
- [8] Bezüglich Cu stöchiometrisch: a) T. D. Senecal, A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1174–1176; b) L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5060–5063; c) B. A. Khan, A. E. Buba, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1577–1581; mit Cu als Katalysator: d) X. Jiang, L. Chu, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1251–1257.
- [9] a) J. Xu, D.-F. Luo, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4300–4302; b) T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2342–2345; c) T. Liu, X. Shao, Y. Wu, Q. Shen, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 555–558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 540–543; d) C.-P. Zhang, J. Cai, C.-B. Zhou, X.-P. Wang, X. Zheng, Y.-C. Gu, J.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9516–9518; e) 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.
- [10] a) G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicić, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8600–8601; b) 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; c) H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3877–3882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3793–3798; d) N. D. Litvinas, P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 551–554; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 536–539.
- [11] A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20901–20913.
- [12] X. Wang, L. Truesdale, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3648–3649.
- [13] a) X. Mu, S. Chen, X. Zhen, G. Liu, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6039–6042; b) L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1298–1304.
- [14] D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, 480, 224–228.
- [15] 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.
-