

Die Sandmeyer-Trifluormethylierung – eine Methode zur Umwandlung von C-N- in C-CF₃-Bindungen**

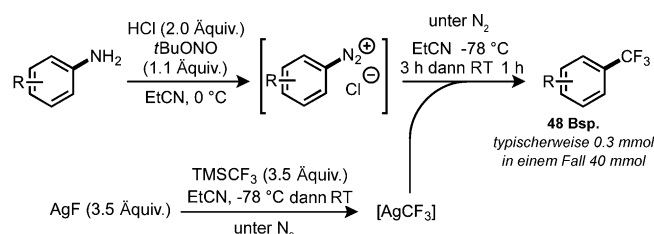
Duncan L. Browne*

Arene · Kupfer · Fluor · Reaktionsmechanismen · Synthesemethoden

Fluorhaltige Substituenten können organischen Molekülen vorteilhafte Eigenschaften verleihen. Zum einen können sie die metabolische Stabilität wichtiger Pharmazeutika erhöhen und damit die Dosieraten bei Patienten reduzieren;^[1] zum anderen können sie Schaltzeiten verbessern und die Betriebstemperaturbereiche in LCD-Geräten erweitern.^[2] Vielleicht noch entscheidender angesichts der Bedürfnisse einer immer stärker wachsenden Weltbevölkerung^[3] ist die Verwendung von Fluorsubstituenten, um Geschwindigkeiten und Selektivitäten bei agrochemischen Produkten abzustimmen;^[4] dies mindert den Verbrauch des benötigten Materials und erhöht die Zuverlässigkeit und Erträge der gewünschten Getreide-pro-Fläche-Einheit des kostbaren Ackerlandes.^[5] Wegen dieser Vorteile steigt das Interesse daran, die Zahl der Methoden zu vergrößern, mit denen sich Monofluormethyl-, Difluormethyl- und Trifluormethylsubstituenten an C-, O-, N- und S-Atome (typischerweise mithilfe einer spät erfolgenden Kupplung oder Alkylierung) anknüpfen lassen. Dies bedingt die Entwicklung neuer Reagentien für milde Reaktionsbedingungen.^[6] Für Kupplungsansätze zur Trifluormethylierung erwiesen sich C-X- (X = Halogen), C-B-, C-Sn- und sogar C-H-Bindungen^[6] als geeignet. Nach wie vor muss eine Reihe von Problemen gelöst werden, unter anderem müssen die Kosten für das Fluorierungsmittel verringert, die Liganden-/Edelmetallbeladungen gesenkt und die Allgemeingültigkeit der Prozesse erhöht werden. Kürzlich wurde nun die Bandbreite möglicher Ausgangsmaterialien drastisch erweitert. Die Arbeitsgruppen von Wang,^[7] Gooßen^[8] und Fu^[9] berichteten über eine Umwandlung von C-N- in C-CF₃-Bindungen mithilfe einer Sandmeyer-Trifluormethylierung.

Der allgemeine Ansatz besteht in einer Umwandlung eines aromatischen Amins in ein Diazoniumsalz, das anschließend mit einem geeigneten Metall und einer Trifluormethylquelle umgesetzt wird. So berichteten Wang et al. über eine Synthesevorschrift, die auf 48 Substrate angewendet werden konnte. Die optimierte Methode nutzt *tert*-Butylnitrit (*t*BuONO) und Salzsäure, mit deren Hilfe Aryldiazoniumchloride als Intermediate in einer Ethanonitril-Lösung er-

zeugt werden. Anschließend wird dieses Salz mit 3.5 Äquivalenten einer in situ generierten Lösung von [AgCF₃] umgesetzt. [AgCF₃] entsteht durch Vermischen von AgF mit dem Ruppert-Prakash-Reagens (TMSCF₃) bei -78 °C (Schema 1). Wegen der relativen Instabilität des Diazoni-



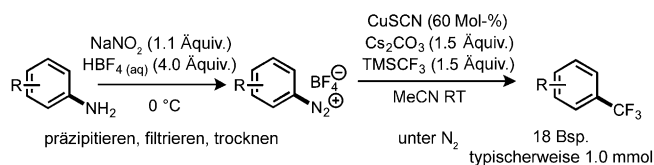
Schema 1. Sandmeyer-Trifluormethylierung nach Wang et al.^[7] TMS = Trimethylsilyl.

umchlorids sind niedrige Reaktionstemperaturen erforderlich, um gute Umsätze und Ausbeuten zu erzielen. Allerdings sind die stabileren und normalerweise isolierbaren Diazotetrafluoroborate bei niedrigen Reaktionstemperaturen weniger reaktiv.^[10] Die Reaktion ist verträglich mit elektronenziehenden und -liefernden Gruppen, Vinyl- und Alkynylsubstituenten sowie Borsäureestern und Silylresten. Mit einer Ausbeute von 83 % liefert der Einbau einer CF₃-Gruppe in *ortho*-Position zu einer *i*Pr-Gruppe das beeindruckendste Resultat, besonders unter Berücksichtigung der sterischen A-Werte: CF₃ = 2.1 kcal mol⁻¹ und *i*Pr = 2.15 kcal mol⁻¹ (im Vergleich zu Me = 1.7 kcal mol⁻¹ und Et = 1.75 kcal mol⁻¹ als Referenz).^[11] Der Heterocyclus 3-Aminopyridin wird mit einer Ausbeute von 10 % umgewandelt; demgegenüber erfolgt die Umsetzung von Indol (drei Beispiele) und Benzofuran (ein Beispiel) in moderaten bis guten Ausbeuten (45–72 %). Mechanistische Untersuchungen lassen darauf schließen, dass kein radikalischer Reaktionsmechanismus vorliegt. Die Autoren vermuten vielmehr, dass hochvalente Silberspezies einen Mechanismus über eine oxidative Addition und reduktive Eliminierung vermitteln.

Gooßen et al. berichteten über eine Kupfer-vermittelte Sandmeyer-Trifluormethylierung. Allerdings werden dabei stabilere Diazoniumtetrafluoroborate vorab generiert, isoliert und anschließend bei der Trifluormethylierung eingesetzt. Das Ruppert-Prakash-Reagens wird auch hier als CF₃-Quelle verwendet. Es wird dabei zuerst mit Kupfer(I)-thio-

[*] Dr. D. L. Browne
Department of Chemistry, University of Cambridge
Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)
E-Mail: db543@cam.ac.uk

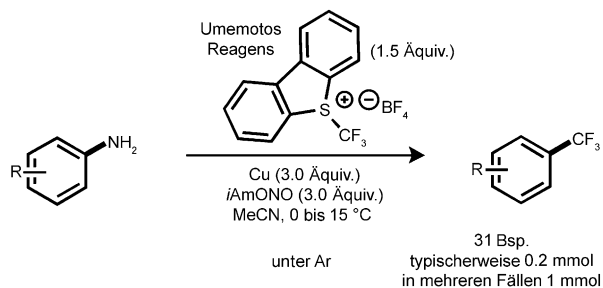
[**] D.L.B. dankt dem EPSRC und Prof. Steven V. Ley für Unterstützung (Fördernr.EP/K009494/1).



Schema 2. Sandmeyer-Trifluormethylierung nach Gooßen et al.^[8]

cyanat und Caesiumcarbonat 10 min lang vermischt und anschließend mit dem Diazoniumsalz versetzt (Schema 2). Die Reaktionsbedingungen sind verträglich mit elektronenreichen sowie elektronenarmen Ester-, Amino-, Keto-, Carboxylat-, Cyan- und sogar Iodsubstituenten. Die Iodsubstituenten sind besonders interessant, weil mit ihrer Hilfe die Komplementarität dieses Prozesses zu den bisher bekannten Kreuzkupplungsmethoden für die Trifluormethylierung von C-X-Bindungen demonstriert werden kann. Es wurde über vier heterocyclische Verbindungen (drei Chinolinverbindungen und eine Indolverbindung) berichtet, die Trifluormethyl-derivate in moderater bis guter Ausbeute (46–74 %) ergeben. Gooßen et al. vermuten, dass diese Reaktion auf einem radikalischen Mechanismus in Analogie zu anderen Halogenierungsreaktionen vom Sandmeyer-Typ beruht.

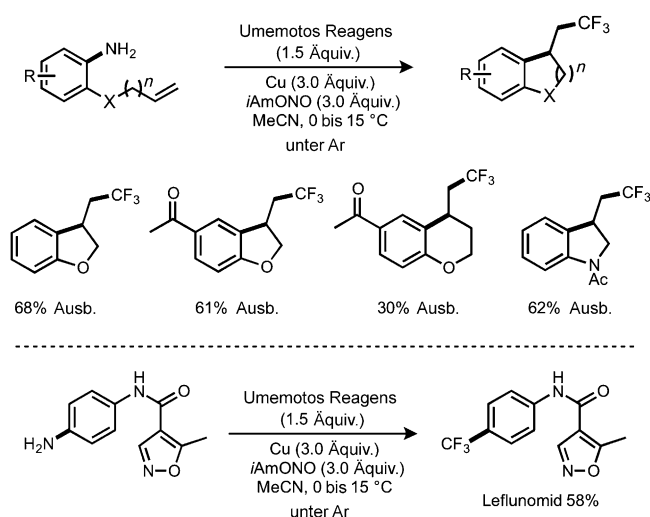
Fu et al. entwickelten eine Reaktion auf Basis von Kupferpulver und Umemotos Reagens als Quelle für CF₃. Bei ihrem Verfahren wurde die In-situ-Diazotierung mithilfe von Isoamylnitrit (iAmONO) herbeigeführt (Schema 3). Diese



Schema 3. Sandmeyer-Trifluormethylierung nach Fu et al.^[9]

neu entdeckte Reaktion ist vielseitig anwendbar und verträglich mit elektronenschiebenden Substituenten (Ether, Thioether und Amide), elektronenziehenden Substituenten (Nitroverbindungen, Ester, Keton und Azoverbindungen) sowie Alkenyl-, Alkynyl-, Hydroxy- und Bromsubstituenten. Die Umwandlung von C_{Ar}-N- in C_{Ar}-CF₃-Bindungen wurde für acht heterocyclische Verbindungen vom Typ Chinolin, Pyridin und Pyrazol demonstriert. Bei 31 (hetero)aromatischen Verbindungen wurde so eine Ausbeute zwischen 32 und 89 % erzielt.

Mechanistische Untersuchungen stützen den radikalischen Reaktionsmechanismus. Derartige Untersuchungen sind z.B. die intramolekulare Abfangreaktion einer Alkynylseitengruppe, EPR-Phänomene und auch ¹⁹F-NMR-spektroskopische Daten, die eine CuCF₃-Spezies zeigen. Diese Information wurde genutzt, um mehrere interessante trifluormethylierte bicyclische Gerüste mithilfe einer intramole-



Schema 4. Radikalische Cyclisierung/Trifluormethylierung nach Sandmeyer und Herstellung von Leflunomid nach Fu et al.^[9]

kularen radikalischen Cyclisierung und nachfolgenden intermolekularen Verknüpfung von Trifluormethyl- und *exo*-Methylenradikalen herzustellen (Schema 4). Außerdem wurde diese Methode auch bei einer neuartigen Synthese des Antirheumatikums Leflunomid angewendet (Schema 4).

Die vorgestellten Methoden ermöglichen eine Einführung von CF₃-Substituenten in Moleküle mit einer deutlich erweiterten Bandbreite an Ausgangsmaterialien. Diese Methoden sind sehr gut verträglich mit vielfältigen (auch sperrigen) funktionellen Gruppen und eignen sich damit gut für eine späte Trifluormethylierung. Die Methoden sind hoch komplementär zu den bereits bekannten Prozessen für die Funktionalisierung von Kohlenstoff-Halogen-Bindungen und eröffnen damit wahrscheinlich einen Zugang zu Verbindungen, die zuvor nicht verfügbar waren. Die Methode nach Fu et al. ist wohl das einfachste von den drei vorgestellten Verfahren, zumal es ein Eintopfverfahren ist, bei dem kommerzielle Reagentien und Lösungsmittel genutzt werden können. Künftige Verbesserungen könnten bei der Metallbeladung und der Art der CF₃-haltigen Reagentien zu erwarten sein.

Eingegangen am 15. Oktober 2013,
veränderte Fassung am 4. November 2013
Online veröffentlicht am 27. Dezember 2013

- [1] a) H. J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637–643; b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992–1012; c) K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013–1029; d) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886; e) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369; f) K. L. Kirk, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305–321.
- [2] a) F. Guittard, E. T. de Givenchy, S. Geribaldi, A. Cambon, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 85–96; b) M. G. Dhara, S. Banerjee, *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 1022–1077; c) S. Schlögl, R. Kramer, D. Lenko, H. Schröttner, R. Schaller, A. Holzner, W. Kern, *Eur. Polym. J.* **2011**, *47*, 2321–2330; d) Y. Li, *Acc. Chem. Res.* **2012**,

- 45, 723–733; e) M. Cametti, B. Crousse, P. Metrangolo, R. Milani, G. Resnati, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 31–42.
- [3] Siehe: *Science* special issue on Population, 29. Juli, **2011**.
- [4] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589.
- [5] a) C. Lamberth, S. Jeanmart, T. Luksch, A. Plant, *Science* **2013**, *341*, 742–746; b) K. Fenner, S. Canonica, L. P. Wackett, M. Elsner, *Science* **2013**, *341*, 752–758.
- [6] a) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 308–319; b) T. Besset, C. Schneider, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5134–5136; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5048–5050; c) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8372–8423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214–8264.
- [7] X. Wang, Y. Xu, F. Mo, G. Ji, D. Qiu, J. Feng, Y. Ye, S. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10330–10333.
- [8] G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, L. J. Gooßen, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8130–8133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7972–7975.
- [9] J.-J. Dai, C. Fang, B. Xiao, J. Yi, J. Xu, Z.-J. Liu, X. Lu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8436–8439.
- [10] K. H. Saunders, *The Aromatic Diazo Compounds and Their Technical Applications*, Edward Arnold, London, **1949**.
- [11] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1993**.