



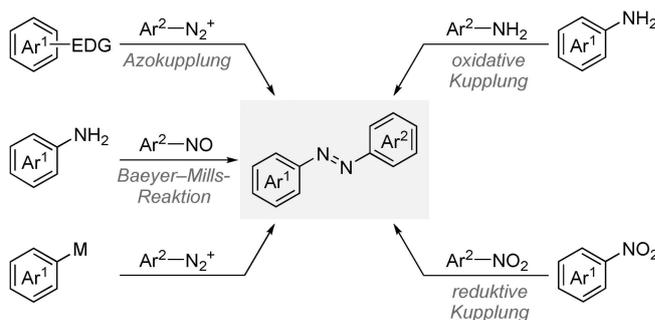
Synthese von unsymmetrischen Azobenzolen durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von siliciummaskierten Diazenylanionen und (Hetero)arylhalogeniden

Lucie Finck und Martin Oestreich*

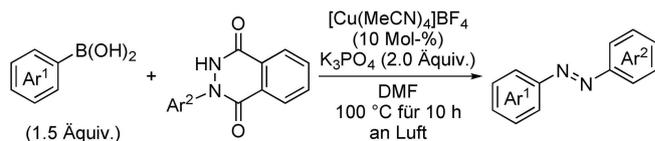
Abstract: Das photoschaltbare Motiv von Azobenzolen nimmt eine bedeutende Stellung in den Lebens- und Materialwissenschaften ein. Das hält einen steten Bedarf an deren effizienter Synthese aufrecht, was besonders für unsymmetrische Derivate gilt. Wir stellen hier eine allgemeine Strategie zu deren Darstellung vor, bei der in einer neuartigen C(sp²)-N(sp²)-Kreuzkupplung funktionalisierte arylsubstituierte, mit einer Silylgruppe maskierte Diazene als Diazenylpronukleophile eingesetzt werden. Diese Entsprechungen für recht instabile Diazenylanionen koppeln unter Palladiumkatalyse mit einer breitgefächerten Palette an (Hetero)arylbromiden *ohne Verlust von Distickstoff*. Die konkurrierende Biarylbildung unter Abspaltung von Distickstoff ist vollständig unterdrückt. Die Reaktion erfordert nur einen geringen Überschuss von 1.2 Äquivalenten der Diazenylkomponente. Auf diese Weise werden unzählige Azobenzole mit elektronenreichen/-armen Arylresten unter ausgezeichneter Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen planbar zugänglich gemacht.

Seit Mitscherlichs fast zweihundert Jahre alter Beschreibung von Azobenzol in der Literatur^[1] findet diese Klasse aromatischer Azoverbindungen wegen ihrer steuerbaren chemischen und physikalischen Eigenschaften weiterhin breite Anwendung als organische Farbstoffe, molekulare Photoschalter und Therapeutika.^[2] Brauchbare synthetische Zugänge zu symmetrisch substituierten Azobenzolderivaten können gemeinhin als ausgereift angesehen werden, aber die Darstellung ihrer unsymmetrischen Pendanten bleibt eine Herausforderung (Schema 1, oben).^[3] Die Azokupplung ist eine gängige Strategie, bei der auf eine S_EAr-Reaktion eines Diazoniumsalzes und eines elektronenreichen Aromaten zurückgegriffen wird.^[3,4] Die Kupplung von Nitrosoaromaten und Anilinderivaten unter sauren Reaktionsbedingun-

Bekannte Wege zu unsymmetrischen Azobenzolen ausgehend von anilinabgeleiteten Vorstufen



Neue Synthesestrategie für unsymmetrische Azobenzole ausgehend von einer Arylhydrazinvorstufe (Li, 2021)



Schema 1. Syntheserouten zu unsymmetrischen Azobenzolderivaten mittels C–N- oder N–N-bindungsknüpfenden Reaktionen. Ar = Arylgruppe, EDG = elektronenschiebende Gruppe, M = Metall.

gen, auch bekannt als die Baeyer–Mills-Reaktion, bietet einen alternativen Zugang zu unsymmetrischen Produkten.^[3,5] Eine hilfreiche Methode, die der eingeschränkten Anwendungsbreite der oben genannten Reaktionsvorschriften vorbeugt, ist die Kupplung jener Diazoniumsalze und metallierter Aromaten.^[6,7] Feringa und Mitarbeiter nutzten dieses Verfahren für die Darstellung von schwer zugänglichen tetra-*ortho*-substituierten, rotverschobenen Azobenzolen ausgehend von lithiierten Arylnukleophilen.^[7] Azobenzole können zudem aus gut verfügbaren und weniger reaktiven Vorstufen durch dehydrierende oxidative Kupplung von Anilinderivaten^[8,9] oder reduktive Heterodimerisierung von Nitroaromaten erhalten werden.^[10,11] Obwohl sich diese Methoden an sich als effizient erwiesen, lässt sich die Verteilung zwischen homo- und heterodimerisierten Produkten häufig nicht zufriedenstellend kontrollieren. Um die bevorzugte Heterodimerisierung zu erreichen, ist normalerweise ein großer Überschuss einer der beiden Kupplungspartner vonnöten. Diese Einschränkung wurde jüngst von Li und Mitarbeitern mit der Entwicklung einer Chan–Evans–Lam-artigen oxidativen Kreuzkupplung von *N*-Arylphthal säurehydraziden und Arylboronsäuren unter Kupferkatalyse

[*] L. Finck, Prof. Dr. M. Oestreich

Institut für Chemie, Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 115, 10623 Berlin (Deutschland)
E-mail: martin.oestreich@tu-berlin.de
Homepage: <http://www.organometallics.tu-berlin.de>

© 2022 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

in Angriff genommen (Schema 1, unten).^[12] Dieser elegante Lösungsansatz lieferte eine Unterklasse an Azobenzolen in moderaten bis guten Ausbeuten.

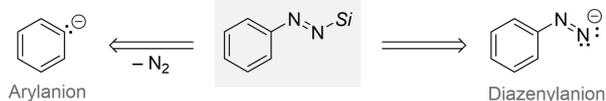
Vor Kurzem entdeckte unsere Arbeitsgruppe einfach zugängliche arylsubstituierte Diazene, deren eines Ende einen Silylrest trägt, wieder.^[13] Diese *N*-Aryl-*N'*-silyldiazene sind kinetisch stabil und kamen bereits *unter* Verlust von Distickstoff als Arylpronukleophile zum Einsatz.^[14,15] Wir fragten uns, ob dieselben silylierten Diazene *ohne* Abspaltung von Distickstoff auch als Vorläufer von Diazenylanionen fungieren können (Schema 2, oben). Von Diazenen wird angenommen, dass sie Zwischenstufen bei der Bildung von Biarylen in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen von Arylhydrazinderivaten und Arylhalogeniden unter Freisetzung von Distickstoff sind.^[16] Dagegen erhofften wir uns die direkte Synthese von unsymmetrischen Azobenzolderivaten ausgehend von den besagten maskierten, arylsubstituierten Diazenen und verschiedenartigen (Hetero)arylhalogeniden als Kupplungspartner (Schema 2, unten). Diese unbekannte Kreuzkupplung unterscheidet sich von dem üblichen Umweg, bei dem auf eine Buchwald-Hartwig-artige Kreuzkupplung von geschützten Arylhydrazinen ein Oxidationsschritt folgt.^[17] Wir zielten hingegen auf eine $C(sp^2)$ - $N(sp^2)$ -Kreuzkupplung von in situ erzeugten Diazenylanionen und (Hetero)arylelektrophilen unter Palladiumkatalyse ab. Dieser seltene Reaktionstyp fand bislang nur mit Iminen, die als Platzhalter für Ammoniak dienen, Anwendung.^[18,19]

Die oben erwähnte Arbeit von Cho und Mitarbeitern zur palladiumkatalysierten Arylierung von Hydrazinderivaten war unser Ausgangspunkt bei der Bestimmung des Katalysatorsystems (Pd_2dba_3 und dppf mit Cs_2CO_3 als Base und Toluol als Lösungsmittel).^[17] Die Wahl dieser Reaktionsparameter geschah auf der Grundlage unserer früheren Erfahrung mit der Aktivierung der silylierten Diazene; die Freisetzung von Distickstoff ist in polaren Lösungsmitteln, in denen die silaphile Lewis-Base größtenteils gelöst ist, wahrscheinlicher.^[14] Ein Kontrollexperiment in THF als Lösungsmittel zeigte allerdings, dass weder der Verlust von Distickstoff (in Spuren) noch die anvisierte Kupplung ablief; stattdessen wurde die Defunktionalisierung des Arylbromids

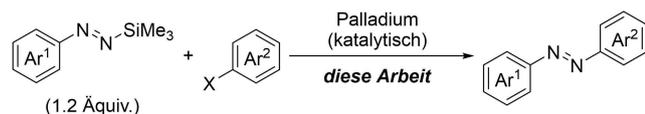
nachgewiesen. Cs_2CO_3 in Toluol erschien uns vielversprechend, und wir legten die Reaktionstemperatur auf $60^\circ C$ an Stelle von $110^\circ C$ fest, um die Abspaltung von Distickstoff nicht zu begünstigen. Einen ähnlichen Effekt könnte zudem der große Bisswinkel des dppf-Liganden durch Beschleunigung der reduktiven Eliminierung ausüben.^[20] Das *para*-tolylsubstituierte Diazenylpronukleophil **1a** und das anspruchsvollere^[21] elektronenreiche Arylbromid **2a** wurden als Modellverbindungen eingesetzt (Tabelle 1; die komplette Optimierung der Reaktionsbedingungen findet sich in den Hintergrundinformationen). Jene Reaktionsbedingungen ergaben in der Tat das gewünschte Azobenzolderivat **6aa** in guter Ausbeute ohne Bildung des Biaryls **7aa** (Nr. 1). Für einen Wechsel von dem Palladium(0)- zu einem Palladium(II)-Präkatalysator führten wir die Kreuzkupplung mit präformiertem (dppf) $PdCl_2$ durch. Diese Abwandlung bewirkte die chemoselektive Bildung von **6aa** in 99% Ausbeute nach 15 h (Nr. 2). Abgesehen von der kürzeren Reaktionszeit im Vergleich zu der mit Chos abgeändertem Verfahren ($60^\circ C$ an Stelle von $110^\circ C$) blieb die Bildung von Nebenprodukten aus, und die chromatographische Abtrennung von dba entfiel ebenfalls. Andere im Handel erhältliche Palladium(II)-Komplexe wie z.B. (dtbpf) $PdCl_2$, (dpe) $PdCl_2$ und $(Ph_3P)_2PdCl_2$ führten entweder zu einer Mischung von **6aa** und **7aa** oder zeigten keinen Umsatz (Nr. 3–5). Anschließend richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf den Einfluss der Abgangsgruppe am Arylelektrophil **3a–5a**. Die Reaktivität sowohl des Aryltriflats **3a** als auch des Aryliodids **4a** war mit der des Arylbromids **2a** vergleichbar, aber die Ausbeute und die Chemoselektivität waren geringer (Nr. 6 und 7). Ein Absenken der Reaktionstemperatur auf $45^\circ C$ verringerte das Ausmaß an Distickstoffabspaltung vollständig für das Aryltriflat **3a** und teilweise für das Aryliodid **4a** (nicht gezeigt). Das weniger reaktive Arylchlorid **5a** reagierte nicht (Nr. 8). Etliche Basen, von denen eine *N*-Si-Bindungsspaltung zu erwarten ist,^[14] wurden untersucht. K_2CO_3 und CsF resultierten wegen ihrer geringen Löslichkeit in niedrigem Umsatz der Ausgangsmaterialien, wohingegen $NaOtBu$ das Produkt **6aa** in 63% Ausbeute ergab (Nr. 9–11). In Abwesenheit einer Base oder eines Präkatalysators wurde keine Reaktion beobachtet (Nr. 12 und 13).

Nach der Ausarbeitung geeigneter Reaktionsbedingungen (Tabelle 1, Nr. 2) wandten wir uns der Untersuchung der Anwendungsbreite zu (Schemata 3–5). Eine Reihe an funktionalisierten Silyldiazenen **1a–I** wurde mit 1-Brom-3-fluorbenzol (**2b**) erfolgreich gekuppelt (Schema 3). Damit war ein Zugang zu den unsymmetrischen, fluorierten aromatischen Azoverbindungen **6ab–Ib** geschaffen, deren Darstellung sich mit bekannten Verfahren als schwierig erwiesen hatte (Schema 3; für einen Überblick bekannter und unbekannter Substitutionsmuster siehe Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen). Kupplungsreaktionen von Aryldiazenen mit einer elektronenschiebenden 4-Methyl- (wie in **1a**) oder 4-Methoxygruppe (wie in **1b**) als Substituent lieferten die entsprechenden Azobenzole **6ab** und **6bb** in ausgezeichneten Ausbeuten, und die Stammverbindung Phenyl diazen **1c** reagierte gleichermaßen gut. Halogenatome (F in **1d** und Cl in **1e**) sowie elektronenziehende Substituenten waren ebenfalls kompatibel, und die Kupp-

N-Aryl-*N'*-silyldiazene als maskierte Entsprechungen für Aryl- bzw. Diazenylanionen



Erzeugung von Diazenylanionen für die Kreuzkupplung mit (Hetero)arylhalogeniden

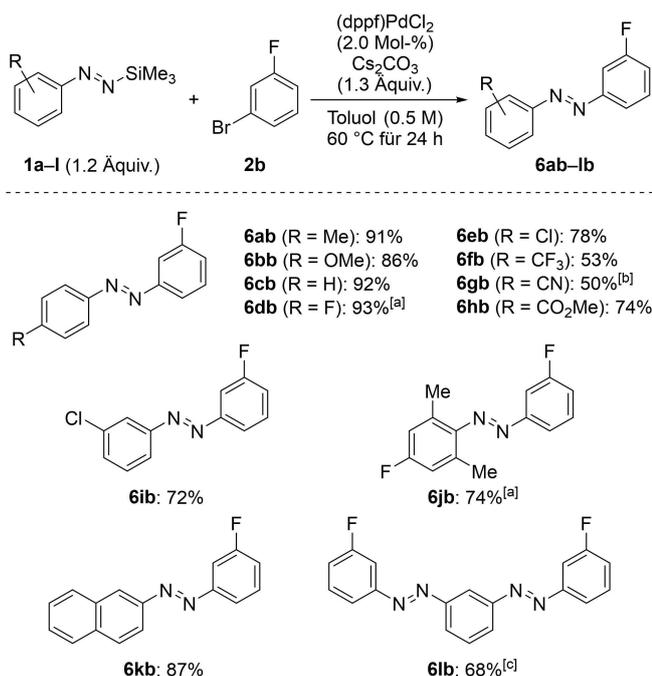


Schema 2. Silylierte Aryldiazene als Aryl- bzw. Diazenylanionensynthese (oben) und geplante Strategie zum Aufbau unsymmetrischer Azobenzolderivate durch $C(sp^2)$ - $N(sp^2)$ -Kreuzkupplung (unten). Ar = (Hetero)arylgruppe, Si = Triorganosilyl, X = (Pseudo)halogen.

Tabelle 1: Auszug aus der Optimierung der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung eines maskierten Diazenylanions und eines elektronenreichen Aryl(pseudo)halogenids.^[a]

Nr.	X	(Prä)katalysator	Base	t [h]	Ausbeute an 6aa [%] ^[b]	Ausbeute an 7aa [%] ^[b]
1	Br (2a)	Pd ₂ dba ₃ /dppf ^[c]	Cs ₂ CO ₃	48	90	0
2	Br (2a)	(dppf)PdCl ₂	Cs ₂ CO ₃	15	99 (92) ^[d]	0
3 ^[e]	Br (2a)	(dtbpf)PdCl ₂	Cs ₂ CO ₃	48	16	35
4 ^[e]	Br (2a)	(dppe)PdCl ₂	Cs ₂ CO ₃	48	Spuren	0
5 ^[e]	Br (2a)	(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	Cs ₂ CO ₃	48	Spuren	0
6	OTf (3a)	(dppf)PdCl ₂	Cs ₂ CO ₃	15	76	9
7	I (4a)	(dppf)PdCl ₂	Cs ₂ CO ₃	15	59	28
8 ^[e]	Cl (5a)	(dppf)PdCl ₂	Cs ₂ CO ₃	48	0	0
9 ^[e]	Br (2a)	(dppf)PdCl ₂	K ₂ CO ₃	48	Spuren	0
10 ^[e]	Br (2a)	(dppf)PdCl ₂	CsF	24	26	Spuren
11 ^[e]	Br (2a)	(dppf)PdCl ₂	NaOtBu	15	63	0
12	Br (2a)	(dppf)PdCl ₂	–	48	0	0
13	Br (2a)	–	Cs ₂ CO ₃	48	0	0

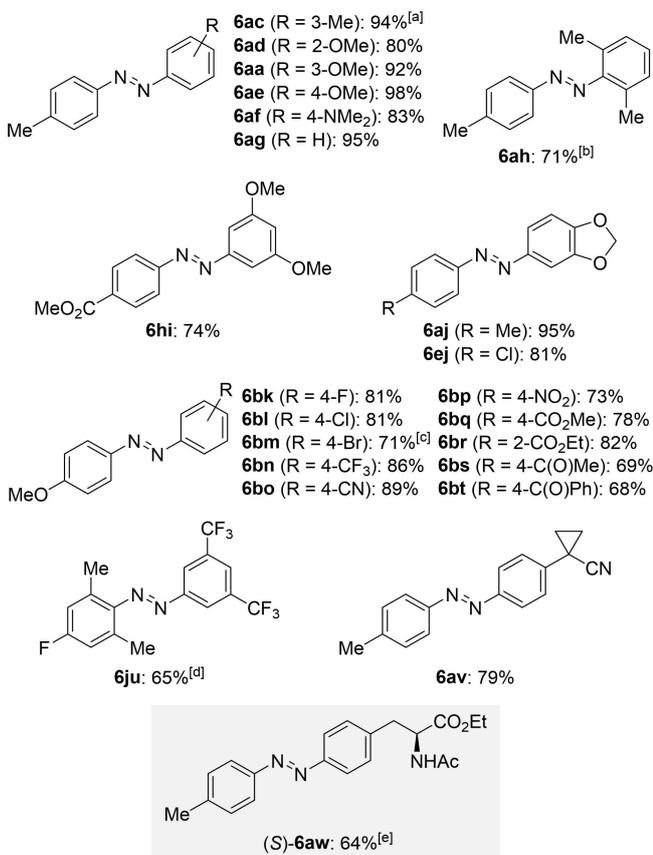
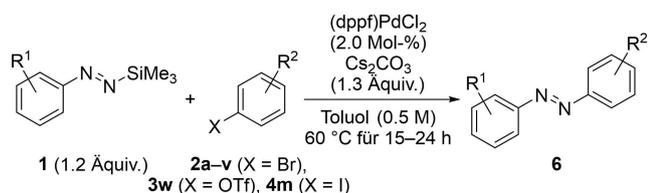
[a] Alle Reaktionen wurden im 0.10-mmol-Maßstab in 0.2 mL Toluol (0.5 M) durchgeführt. [b] Bestimmt mittels kalibrierter GLC-Analyse mit Tetracosan als internem Standard. [c] 1.0 Mol-% an Pd₂dba₃ und 3.0 Mol-% an dppf. [d] Isolierte Ausbeute im 0.20-mmol-Maßstab nach Aufreinigung durch Flashchromatographie an Kieselgel in Klammern. [e] Unvollständiger Umsatz des Aryl(pseudo)halogenids. dba = Dibenzylidenacetone; dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen; dtbpf = 1,1'-Bis(di-*tert*-butylphosphin)ferrocen; dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphin)ethan.



Schema 3. Anwendungsbreite I: Palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von funktionalisierten silylierten Aryldiazonen **1a–I** und 1-Brom-3-fluorbenzol (**2b**). Wenn keine anderen Angaben gemacht werden, wurden alle Reaktionen im 0.20-mmol-Maßstab durchgeführt. Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Produkte nach Aufreinigung durch Flashchromatographie an Kieselgel. [a] Bei 45 °C durchgeführt. [b] Die Reaktionszeit betrug 48 h. [c] Die Reaktion wurde mit 0.44 mmol an 1-Brom-3-fluorbenzol (**2b**) und 0.45 Äquiv. des Bisdiazens **1I** unter Verwendung von 2.0 Mol-% an (dppf)PdCl₂ und 1.1 Äquiv. an Cs₂CO₃ in 0.4 mL Toluol durchgeführt (Details in den Hintergrundinformationen).

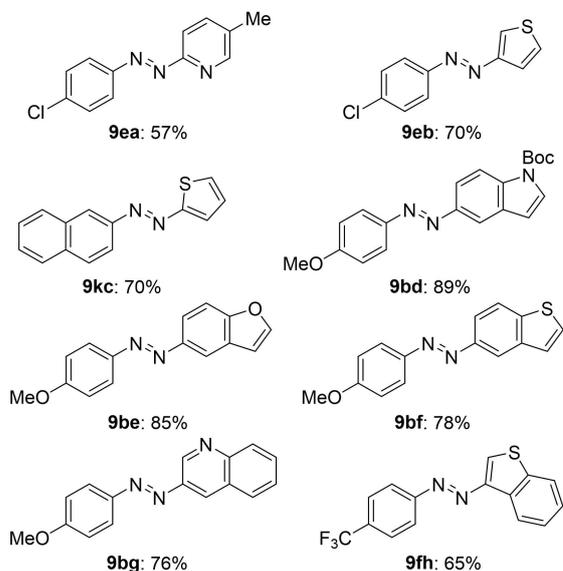
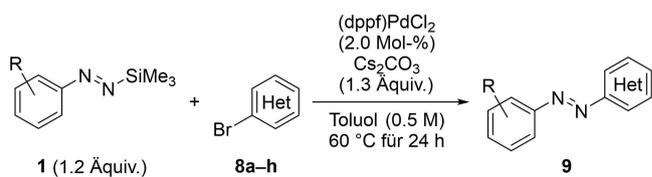
lungsprodukte **6db–hb** mit zwei elektronenarmen aromatischen Ringen wurden in guten Ausbeuten erhalten. Die konkurrierende Distickstoffabspaltung und langsamere Reaktionsgeschwindigkeiten wurden für Nukleophile, die stark elektronenziehende Gruppen wie etwa Trifluormethyl (**1f**) oder Cyano (**1g**) tragen, gefunden.^[21] Im Einklang damit zeigte sich das *meta*-nitrosubstituierte Diazen als unreaktiv unter den Standardreaktionsbedingungen (nicht gezeigt). Des Weiteren wirkten sich *ortho*- und *meta*-Substituenten nicht nachteilig aus, und **6ib** und **6jb** wurden in hohen Ausbeuten isoliert. Sterisch gehindertes **1j** bedurfte einer herabgesetzten Reaktionstemperatur (45 °C), um den Verlust von Distickstoff abzuschwächen. Ein Austausch der Aryleinheit gegen eine β -Naphthylgruppe war ebenfalls möglich, und **6kb** wurde in 87% Ausbeute erhalten. Abschließend wandten wir unsere Methode auf das 1,3-Bisdiazonen **1I** an, was das Bisazobenzol **6lb** in 68% Ausbeute ergab.

Danach setzten wir eine Auswahl an Arylbromiden gemäß der optimierten Reaktionsvorschrift um (Schema 4). Zahlreiche elektronische und sterische Modifizierungen waren mit unserer Methode vereinbar. Wir testeten zunächst elektronenreiche Kupplungspartner. (*E*)-1-(*m*-Tolyl)-2-(*p*-tolyl)diazonen (**6ac**) mit je einer Methylgruppe in einer bestimmten Stellung an den aromatischen Ringen wurde in 94% Ausbeute isoliert. Außerdem wurde Methoxysubstitution in der *ortho*- (**2d**), *meta*- (**2a**) bzw. *para*-Position (**2e**) toleriert. Ebenso führte das dimethylaminosubstituierte Elektrophil **2f** zum Methylgelbderivat **6af**, und Brombenzol (**2g**) konnte auch eingesetzt werden. Disubstitution in den *ortho*- (**2h**) oder *meta*-Positionen (**2i**) lieferte **6ah** und **6hi** in hohen Ausbeuten; das gleiche traf auf das catecholabge-



Schema 4. Anwendungsbreite II: Palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von funktionalisierten silylierten Aryldiazenen **1** und verschiedenen Aryl(pseudo)halogeniden **2a–v**, **3w** und **4m**. Wenn keine anderen Angaben gemacht werden, wurden alle Reaktionen im 0.20-mmol-Maßstab durchgeführt. Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Produkte nach Aufreinigung durch Flashchromatographie an Kieselgel. [a] 88 % wurden im 2.0-mmol-Maßstab erhalten. [b] Bei 80 °C mit 4.0 Mol-% an (dppf)PdCl₂ durchgeführt. [c] 1-Brom-4-iodbenzol (**4m**) wurde verwendet. [d] Bei 45 °C durchgeführt. [e] Die Reaktion wurde mit dem entsprechenden Aryltriflat **3w** im 0.10-mmol-Maßstab durchgeführt.

leitete Arylbromid **2j** bei der Bildung von **6aj** und **6ej** zu. Es ist noch erwähnenswert, dass das sterisch gehinderte 2-Brom-1,3-dimethylbenzol (**2h**) nicht unter den Standardreaktionsbedingungen reagierte, sich aber bei höherer Reaktionstemperatur (80 °C) und Katalysatorbeladung (4.0 Mol-%) zu **6ah** umsetzte. Halogene und elektronenziehende Gruppen wurden gleichermaßen gut geduldet, was die Darstellung der push-pull-artigen Azobenzolderivate **6bk–6bt** erlaubte. 1-Brom-4-iodbenzol (**4m**) ging die Kupplung ausschließlich am iodsubstituierten Kohlenstoffatom unter Bildung von **6bm** ein, ohne dass eine Substitution des Bromatoms nachweisbar gewesen wäre; mit dem entspre-



Schema 5. Anwendungsbreite III: Palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von funktionalisierten silylierten Aryldiazenen **1** und verschiedenen Heteroaryl bromiden **8a–h**. Alle Reaktionen wurden im 0.20-mmol-Maßstab durchgeführt. Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Produkte nach Aufreinigung durch Flashchromatographie an Kieselgel.

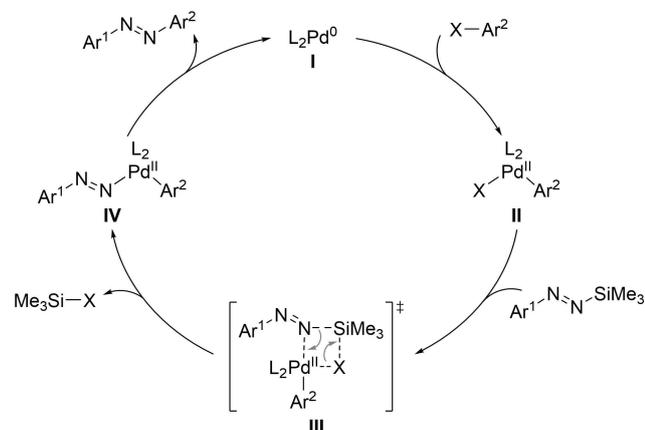
chenden Dibrombenzol (**2m**) wurde hingegen ein unsauberes Produktgemisch erhalten. Arylbromide mit empfindlichen funktionellen Gruppen wie beispielsweise Nitro (**2p**), Alkoxycarbonyl (**2q** und **2r**) und selbst (nicht) enolisierbare Ketone (**2s** und **2t**) reagierten chemoselektiv in hohen Ausbeuten. Das sterisch überfrachtete Azobenzol **6ju** wurde bei 45 °C in 65 % Ausbeute erhalten. Das cyclopropylringenthaltende Substrat **2v** ergab das gewünschte Kupplungsprodukt **6av** in 79 % Ausbeute. Um die Anwendung der Methode weiter zu veranschaulichen, untersuchten wir am Ende das von der Aminosäure Tyrosin abgeleitete Aryltriflat **3w**, welches das Azobenzol (S)-**6aw** in 64 % Ausbeute erbrachte (grauer Kasten).

Angesichts der Tatsache, dass die Einführung von heteroaromatischen Motiven in Azoverbindungen keine einfache Aufgabe ist (siehe Abbildung S1), nahmen wir einige Heteroaryl bromide in unsere Untersuchung auf (Schema 5). Ohne die allgemeine Reaktionsvorschrift anpassen zu müssen, ging eine Vielzahl heterocyclischer Bromaromaten **8a–h** die Kupplung in hohen Ausbeuten ein. Azoverbindungen mit Pyridyl- (wie in **9ea**) und Thienyleinheiten (wie in **9eb** und **9kc**) wurden in Ausbeuten von 57 % bzw. 70 % erfolgreich isoliert. Wie die Substrate **8b** und **8c** zeigen, hatte die Position des Heteroatoms keinen nennenswerten Einfluss auf die Ausbeute. Benzanellierte Heteroaromaten **8d–h** wie z. B. ein Boc-geschütztes Indol (für **9bd**), ein Benzofuran

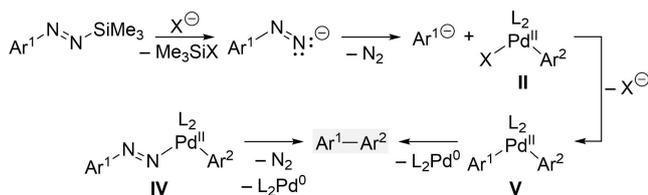
(für **9be**), ein Benzothiophen (für **9bf** und **9fh**) sowie ein Chinolin (für **9bg**) besaßen eine hohe Reaktivität und lieferten die dazugehörigen Heteroazobenzolderivate in sehr guten Ausbeuten.

Auf der Grundlage von allgemein akzeptierten Schlüsselschritten palladiumkatalysierter Kreuzkupplungsreaktionen^[22] wird ein Pd⁰/Pd^{II}-Katalysezyklus vorgeschlagen (Schema 6, oben). Die neue Arylierung beginnt wahrscheinlich mit der oxidativen Addition des Arylhalogenids an den reduzierten Präkatalysator **I** unter Bildung des Arylpalladium(II)-Halogenids **II**. Obwohl Hünig sowie Kosower eigentlich schon vor einem halben Jahrhundert gezeigt hatten, dass das *tert*-butylsubstituierte Diazenylanion an Carbonylverbindungen addiert werden kann,^[23] denken wir nicht, dass die Transmetallierung mit einem "freien" Diazenylanion einhergeht. Stattdessen ist die Palladium(II)-Zwischenstufe **II** an einer σ -Bindungsmetathese mit dem silylierten und somit maskierten Diazenylanion beteiligt. Der Übergangszustand **III** setzt dann den Aryl(diazenyl)palladium(II)-Komplex **IV** frei, welcher in der Folge eine reduktive Eliminierung eingeht und so das unsymmetrische Azobenzol erzeugt. Die Abspaltung von Distickstoff geschieht weder auf der Stufe von **IV** noch vor der Transmetallierung, d. h. **III**. Diese beiden Reaktionspfade ergäben das ungewollte Biaryl (grauer Kasten) über die dazu passende Diarylpalladium(II)-Spezies **V** (Schema 6, unten).^[16] Es muss an dieser Stelle betont werden, dass die Anwesenheit einer Base ausschlaggebend ist, und sich Cs₂CO₃ als optimal erwiesen hatte (vgl. Tabelle 1).

Plausibler Katalysezyklus ohne Verlust von Distickstoff



Mögliche Reaktionspfade der Biarylbildung unter Distickstoffabspaltung



Schema 6. Vorgeschlagener Katalysezyklus (oben) und konkurrierende Pfade unter Verlust von Distickstoff (unten). Ar = (Hetero)arylgruppe, X = (Pseudo)halogen.

Alles in allem entwickelten wir eine effiziente palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Diazenylanionäquivalenten und (Hetero)aryl(pseudo)halogeniden für den selektiven Aufbau von unsymmetrischen Azobenzolderivaten. Die neue Methode erfordert keinen Überschuss eines der beiden Kupplungspartner, und die Reaktionen werden routinemäßig mit 1.2 Äquivalenten des Diazenpronukleophils durchgeführt. Das ist auch deshalb möglich, weil unter den optimierten Reaktionsbedingungen kaum Distickstoff verloren wird, und daher die Bildung des unerwünschten Biarylproduktes nicht konkurriert. Die Vereinbarkeit mit funktionellen Gruppen in beiden Reaktanden ist hervorragend, wodurch die Synthese von neuen Azobenzolderivaten mit völlig unterschiedlichen Arylgruppen machbar ist.

Danksagung

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (Oe 249/23-1). M.O. ist der Einstein Stiftung Berlin für eine Stiftungsprofessur zu Dank verpflichtet. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie unterstützen, sind auf begründete Anfrage beim Autor erhältlich.

Stichwörter: Azoverbindungen · Chemo Selektivität · Kreuzkupplung · Palladium · Silicium

[1] E. Mitscherlich, *Ann. Pharm.* **1834**, *12*, 311–314.

[2] Für aktuelle Aufsätze siehe: a) F. A. Jerca, V. V. Jerca, R. Hoogenboom, *Nat. Chem. Rev.* **2022**, *6*, 51–69; b) H.-B. Cheng, S. Zhang, J. Qi, X.-J. Liang, J. Yoon, *Adv. Mater.* **2021**, *33*, 2007290; c) S. Crespi, N. A. Simeth, B. König, *Nat. Chem. Rev.* **2019**, *3*, 133–146; d) W. Szymański, J. M. Beierle, H. A. V. Kistemaker, W. A. Velema, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6114–6178; e) A. A. Beharry, G. A. Woolley, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4422–4437; f) M.-M. Russew, S. Hecht, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3348–3360; g) *Industrial Dyes: Chemistry, Properties, Applications* (Hrsg.: K. Hunger), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

[3] Für Aufsätze siehe: a) S. S. Kurup, S. Groysman, *Dalton Trans.* **2022**, *51*, 4577–4589; b) E. Merino, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3835–3853; c) K. Rück-Braun, S. Dietrich, S. Kempa, B. Prievisch, in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Bd. 31b* (Hrsg.: C. A. Ramsden, D. Bellus), Thieme, Stuttgart, **2007**, S. 1425–1537.

[4] Für die grundlegende Arbeit zur Azokupplung siehe: P. Griess, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *106*, 123–125.

- [5] Für grundlegende Arbeiten zur Baeyer–Mills-Reaktion siehe: a) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, *7*, 1638–1640; b) C. Mills, *J. Chem. Soc. Trans.* **1895**, *67*, 925–933; für eine neuere Untersuchung unter kontinuierlichem Durchfluss siehe: c) J. H. Griwatz, A. Kunz, H. A. Wegner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**, *18*, 781–787.
- [6] Für richtungweisende Beispiele siehe: a) D. Y. Curtin, J. A. Ursprung, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1221–1225; b) M. Barbero, I. Degani, S. Dughera, R. Fochi, P. Perracino, *Synthesis* **1998**, 1235–1237.
- [7] M. J. Hansen, M. M. Lerch, W. Szymanski, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13514–13518; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 13712–13716.
- [8] Für eine frühe Untersuchung zur oxidativen Kupplung von Anilinen für die Darstellung symmetrischer Azobenzole siehe: B. Ortiz, P. Villanueva, F. Walls, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2748–2750.
- [9] Ausgewählte Beispiele oxidativer Kupplungen von Anilinen für die Synthese von unsymmetrischen Azobenzolen: a) A. Grirrane, A. Corma, H. García, *Science* **2008**, *322*, 1661–1664; b) C. Zhang, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6174–6177; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6310–6313; c) Y. Takeda, S. Okumura, S. Minakata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7804–7808; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7924–7928; d) S. Cai, H. Rong, X. Yu, X. Liu, D. Wang, W. He, Y. Li, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 478–486; e) S. Singh, P. Chauhan, M. Ravi, I. Taneja, M. Wahajuddin, P. P. Yadav, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 61876–61880; f) M. Wang, J. Ma, M. Yu, Z. Zhang, F. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 1940–1945.
- [10] Für eine frühe Untersuchung der reduktiven Kupplung von Nitroaromaten für die Synthese symmetrischer Azobenzole siehe: R. O. Hutchins, D. W. Lamson, L. Rua, C. Milewski, B. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 803–806.
- [11] Ausgewählte Beispiele reduktiver Kupplungen von Nitroaromaten für die Synthese von unsymmetrischen Azobenzolen: a) L. Hu, X. Cao, L. Shi, F. Qi, Z. Guo, J. Lu, H. Gu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5640–5643; b) N. Sakai, S. Asama, S. Anai, T. Konakahara, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2027–2033; c) Y.-F. Zhang, M. Mellah, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8480–8486.
- [12] Y. Wang, R. Xie, L. Huang, Y.-N. Tian, S. Lv, X. Kong, S. Li, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5962–5967.
- [13] C. Chauvier, L. Finck, S. Hecht, M. Oestreich, *Organometallics* **2019**, *38*, 4679–4686.
- [14] a) C. Chauvier, L. Finck, E. Irran, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12337–12341; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 12436–12440; b) L. Finck, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 11061–11064.
- [15] Für eine Anwendung von *N*-*tert*-Butyl-*N'*-silyldiazenen als maskierte Base siehe: B. Neil, F. Lucien, L. Fensterbank, C. Chauvier, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 13085–13090.
- [16] M. Sudharsan, K. Thirumoorthy, M. Nethaji, D. Suresh, *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 9253–9261.
- [17] Y.-K. Lim, K.-S. Lee, C.-G. Cho, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 979–982.
- [18] a) J. P. Wolfe, J. Ahman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367–6370; b) G. Mann, J. F. Hartwig, M. S. Driver, C. Fernández-Rivas, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 827–828; Aufsatz: c) P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.
- [19] Für eine Kreuzkupplung von *N*-Silyliminen und Arylbromiden unter Palladiumkatalyse siehe: J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 343–345; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 347–349.
- [20] M.-N. Birkholz (née Gensow), Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099–1118.
- [21] Z.-B. Dong, G. Manolikakes, L. Shi, P. Knochel, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 248–253.
- [22] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More* (Hrsg.: A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**; b) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley, New York, **2002**.
- [23] a) S. Hünig, G. Büttner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 451–453; *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 465–467; b) T. Tsuji, E. M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1992–1999; c) E. M. Kosower, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 193–198.

Manuskript erhalten: 25. Juli 2022

Akzeptierte Fassung online: 12. August 2022

Endgültige Fassung online: 29. August 2022