

## Eine bequeme und allgemein anwendbare Methode für Pd-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplungen von Arylchloriden und Arylboronsäuren\*\*

Adam F. Littke und Gregory C. Fu\*

*In memoriam George Büchi*

Die Suzuki-Reaktion ist eine äußerst wirksame Methode für die Kreuzkupplung von Arylbromiden, -iodiden und -triflaten mit Arylboronsäuren.<sup>[1]</sup> Im Vergleich zur Stille-Kreuzkupplung<sup>[2]</sup> hat die Suzuki-Reaktion die praktischen Vorteile, daß die borhaltigen Nebenprodukte im Unterschied zu den zinnhaltigen des Stille-Verfahrens nicht toxisch sind und vom gewünschten Produkt leicht abgetrennt werden können.<sup>[3]</sup> Zur Zeit ist der Anwendungsbereich der Suzuki-Reaktion dahingehend eingeschränkt, daß sie nicht mit Arylchloriden als Substraten durchgeführt werden kann. Obwohl einige Berichte über Suzuki-Reaktionen elektronenärmer Arylchloride vorliegen,<sup>[4–6]</sup> gibt es nach unserem Wissen nur einen Bericht über die Kupplung eines elektronisch neutralen oder elektronenreichen Arylchlorids (41 % Ausbeute).<sup>[5i]</sup> Angesichts der besseren Verfügbarkeit und der geringeren Kosten von Arylchloriden im Vergleich zu denen von Arylbromiden und -iodiden<sup>[4a]</sup> ist es umso bedeutender, diese methodische Lücke zu schließen. Im folgenden beschreiben wir eine Lösung des Problems: die Entwicklung von Bedingungen, unter denen Suzuki-Kreuzkupplungen einer Reihe elektronisch und sterisch unterschiedlicher Arylchloride und Arylboronsäuren mit handelsüblichen Reagentien in exzellenten Ausbeuten verlaufen (siehe Tabelle 3).

In ersten Versuchen stellten wir fest, daß 4-Chlortoluol und Phenylboronsäure in Gegenwart von 1.5 % [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (dba = Dibenzylidenaceton), 3.6 % PtBu<sub>3</sub> und 2 Äquiv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Dioxan, 80 °C; 86 % GC-Ausbeute nach 5.0 h; Tabelle 1, Nr. 9) gekuppelt werden. Eine niedrige Kupplungsausbeute oder keine Kupplung erhielten wir ohne Phosphan (Nr. 1) oder in Gegenwart von Triarylphosphananen (Nr. 2–5) und chelatisierenden Phosphananen (Nr. 6, 7). Von den bislang untersuchten Liganden ist PCy<sub>3</sub> nahezu ebenso wirksam wie PtBu<sub>3</sub> (Nr. 8, 9). Mit PtBu<sub>3</sub> als Ligand scheint ein Phosphan-Pd-Verhältnis zwischen 1 und 1.5 optimal zu sein, was darauf schließen läßt, daß der aktive Pd-Katalysator nur einen PtBu<sub>3</sub>-

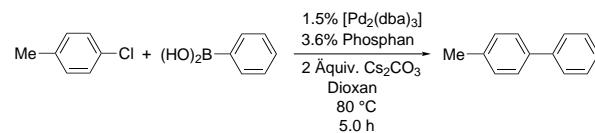
[\*] Prof. Dr. G. C. Fu, A. F. Littke

Department of Chemistry  
Massachusetts Institute of Technology  
Cambridge, Massachusetts 02139 (USA)  
Fax: (+1) 617-258-7500  
E-mail: gcf@mit.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Alfred P. Sloan Foundation, der American Cancer Society, Bristol-Myers Squibb, der Camille and Henry Dreyfus Foundation, Eli Lilly, Firmenich, Glaxo Wellcome, der National Science Foundation (Young Investigator Award, mit Mitteln von Merck, Pharmacia & Upjohn, DuPont, Bayer und Novartis), dem Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (Diplomanden-Forschungsstipendium für A.F.L.), Pfizer und Procter & Gamble Research Corporation gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1. Wirkung des Phosphans auf die Pd-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplung von Arylchloriden.



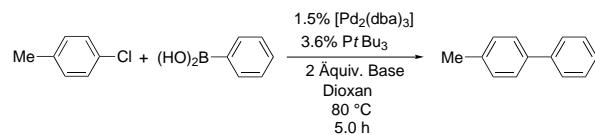
| Nr. | Phosphan                       | Ausb. [%] <sup>[c]</sup> | Nr. | Phosphan  | Ausb. [%] <sup>[c]</sup> |
|-----|--------------------------------|--------------------------|-----|---|--------------------------|
| 1   | –                              | 0                        | 6   | Ph <sub>3</sub> P(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> PPh <sub>3</sub> | 0                        |
| 2   | PPh <sub>3</sub>               | 0                        | 7   | Cy <sub>2</sub> P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> PCy <sub>2</sub> | 0                        |
| 3   | BINAP <sup>[a]</sup>           | 0                        | 8   | PCy <sub>3</sub>  | 75                       |
| 4   | dppf <sup>[b]</sup>            | 0                        | 9   | PrBu <sub>3</sub>   | 86                       |
| 5   | P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> | 10                       |     |   |                          |

[a] BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl. [b] dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen. [c] Gaschromatographisch bestimmt.

Liganden enthält. Wir nehmen daher an, daß der sterische Anspruch und der elektronenreiche Charakter von PtBu<sub>3</sub> für diese unvorhergesehene Reaktivität entscheidend sind.<sup>[4, 7]</sup>

Unter den Basen, die in Tabelle 2 aufgelistet sind, erwies sich Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als die am besten geeignete (Nr. 6).<sup>[8, 9]</sup> Ohne eine Base (Nr. 1) oder in Gegenwart anderer Basen, die gewöhnlich in Suzuki-Reaktionen eingesetzt werden (Nr. 2–5),

Tabelle 2. Wirkung der Base auf die Pd-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplung von Arylchloriden.



| Nr. | Base                            | Ausb. [%] <sup>[a]</sup> | Nr. | Base                            | Ausb. [%] <sup>[a]</sup> |
|-----|---------------------------------|--------------------------|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 1   | –                               | 3                        | 4   | NEt <sub>3</sub>                | 50                       |
| 2   | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 23                       | 5   | K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>  | 83                       |
| 3   | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 29                       | 6   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 86                       |

[a] Gaschromatographisch bestimmt.

verläuft die Kreuzkupplung weniger effizient. Anders als bei den meisten Suzuki-Kreuzkupplungen<sup>[1]</sup> benötigt man für unser Verfahren nur ein Äquivalent der Base (95 % GC-Ausbeute nach 5 h mit 1.2 Äquivalente Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Unter den bisher untersuchten Pd-Ausgangsverbindungen (z. B. Pd(OAc)<sub>2</sub>) und Lösungsmitteln (z. B. THF) sind [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] und Dioxan die besten.

Eine große Zahl elektronisch und strukturell unterschiedlicher Arylchloride und Arylboronsäuren kann unter diesen Bedingungen (1.5 % [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], 3.6 % PtBu<sub>3</sub>, 1.2 Äquiv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) sehr effizient gekuppelt werden.<sup>[10]</sup> So reagieren, was das Arylchlorid angeht, sowohl das elektronisch neutrale 4-Chlortoluol als auch das elektronenarme 4-Chloracetophenon mit PhB(OH)<sub>2</sub> zum Biarylprodukt in ausgezeichneten Ausbeuten (Tabelle 3, Nr. 1, 2). Noch bemerkenswerter ist, daß sogar extrem elektronenreiche Arylchloride, einschließlich 4-Chloranisol und 4-Chloranilin, in Gegenwart dieses Katalysatorsystems glatt mit PhB(OH)<sub>2</sub> kuppeln (Nr. 3, 4).

Die Kreuzkupplung verläuft auch ungeachtet des elektronischen Charakters der Boronsäurekomponente glatt. Von

Tabelle 3. Anwendungsbereich der  $[Pd_2(dba)_3]/PtBu_3/Cs_2CO_3$ -katalysierten Suzuki-Kreuzkupplung von Arylchloriden.

| Nr. | X                 | Y                 | Ausb. [%] |
|-----|-------------------|-------------------|-----------|
| 1   | 4-Me              | H                 | 87        |
| 2   | 4-MeCO            | H                 | 91        |
| 3   | 4-MeO             | H                 | 89        |
| 4   | 4-NH <sub>2</sub> | H                 | 92        |
| 5   | 4-Me              | 4-CF <sub>3</sub> | 86        |
| 6   | 4-Me              | 4-OMe             | 82        |
| 7   | 2-Me              | H                 | 90        |
| 8   | 2-Me              | 2-Me              | 87        |

elektronenreichen Boronsäuren ist bekannt, daß sie in anderen Suzuki-Reaktionen weniger reaktive Partner sind.<sup>[1]</sup> Mit unserem Katalysatorsystem kuppeln unter ähnlichen Reaktionsbedingungen Trifluormethyl- und Methoxy-substituierte Benzolboronsäuren mit 4-Chlortoluol (Nr. 5: 5 h bei 80°C; Nr. 6: 9 h bei 80°C) zu den gewünschten Biarylen in ausgezeichneten Ausbeuten.

Ein *ortho*-Substituent am Arylhalogenid und an der Arylboronsäure hat keinen nachteiligen Einfluß auf die  $[Pd_2(dba)_3]/PtBu_3$ -katalysierte Kreuzkupplung (Nr. 7, 8). So erhält man nach sieben Stunden bei 80°C das sterisch gehinderte 2,2'-Dimethyl-1,1'-biphenyl in 87% Ausbeute.

Wir haben damit eine allgemein anwendbare Methode zur Suzuki-Kreuzkupplung von Arylchloriden mit Arylboronsäuren entwickelt. Mit unserem Katalysatorsystem aus leicht erhältlichen Komponenten (1.5%  $[Pd_2(dba)_3]$ , 3.6%  $PtBu_3$ , 1.2 Äquiv.  $Cs_2CO_3$ ) kann ein breites Spektrum von Substraten effizient zu den gewünschten Biarylen in ausgezeichneten Ausbeuten gekuppelt werden. Wegen der guten Verfügbarkeit der Arylchloride und der relativen toxischen Unbedenklichkeit der borhaltigen Nebenprodukte der Suzuki-Reaktionen ist davon auszugehen, daß diese Methode in der organischen Synthese weitverbreiteten Einsatz finden wird.<sup>[11]</sup>

Eingegangen am 18. August 1998 [Z12301]

**Stichwörter:** Homogene Katalyse • Kreuzkupplung • Palladium • Suzuki-Reaktionen

- [1] Übersichtsartikel: N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [2] Übersichtsartikel: V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652.
- [3] Zur Toxizität von Triorganozinnverbindungen: a) S. J. De Mora, *Tributyltin: Case Study of an Environmental Contaminant*, Cambridge University Press, Cambridge, **1996**; b) I. J. Boyer, *Toxicology* **1989**, *55*, 253–298.
- [4] Die geringe Reaktivität der Arylchloride bei Kreuzkupplungen schreibt man im allgemeinen ihrer Abneigung zu, oxidativ an  $Pd^0$  zu addieren. Arylhalogenide mit einer elektronenziehenden Gruppe addieren bereitwilliger oxidativ an  $Pd^0$  als die entsprechenden nicht-substituierten Arylhalogenide; a) V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047–1062; b) Lit. [1, 2].
- [5] a) S. Gronowitz, A.-B. Hörfeldt, V. Kristjansson, T. Musil, *Chem. Scr.* **1986**, *26*, 305–309; b) W. J. Thompson, J. H. Jones, P. A. Lyle, J. E. Thies, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2052–2055; c) M. B. Mitchell, P. J.

Wallbank, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2273–2276; d) M. Uemura, H. Nishimura, K. Kamikawa, K. Nakayama, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1909–1912; e) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Ofele, C. Grossmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992–1993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848–1849; f) S. Saito, M. Sakai, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2993–2996; g) W. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5575–5578; h) W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93–96; i) F. Firooznia, C. Gude, K. Chan, Y. Satoh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3985–3988.

- [6] Ni-katalysierte Kreuzkupplungen von Arylchloriden und Arylboronsäuren: a) S. Saito, S. Oh-tani, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8024–8030; b) A. F. Indolese, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3513–3516; c) Lit. [5i].
- [7] a) Erhöhte Reaktivität bei Pd-katalysierten Kreuzkupplungen mit  $PtBu_3$  als Ligand: M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617–620; T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367–2370; b) Einsatz elektronenreicher Phosphane bei Pd-katalysierten Kreuzkupplungen: M. Portnoy, D. Milstein, *Organometallics* **1993**, *12*, 1655–1664; M. Portnoy, D. Milstein, *Organometallics* **1993**, *12*, 1665–1673; M. Portnoy, Y. Ben-David, D. Milstein, *Organometallics* **1993**, *12*, 4734–4735; N. P. Reddy, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4807–4810; Lit. [4a].
- [8] a) Einsatz von  $Cs_2CO_3$  bei Suzuki-Reaktionen: H. E. Katz, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3932–3934; C. R. Johnson, M. P. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014–11015; b) Einsatz von  $Cs_2CO_3$  bei anderen Pd-katalysierten Kreuzkupplungen: J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6359–6362; T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura; M. Nomura, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1820–1822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740–1742.
- [9] Vor kurzem stellten wir fest, daß auch CsF eine äußerst wirkungsvolle Base ist.
- [10] Experimentelle Standardbedingungen: Unter Stickstoff werden eine Lösung des Arylchlorids (0.833 mmol; in 0.5–0.7 mL Dioxan) und eine Lösung von  $PtBu_3$  (0.030 mmol; in 0.3 mL Dioxan) nacheinander in ein Schlenk-Rohr mit  $[Pd_2(dba)_3]$  (0.0125 mmol), Boronsäure (0.875 mmol) und  $Cs_2CO_3$  (1.00 mmol) überführt. Die Mischung wird bei 80°C 5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit  $Et_2O$  verdünnt, durch Celite filtriert, eingeeckt und Flash-chromatographisch gereinigt.
- [11] Anmerkung bei der Korrektur (2. November 1998): Buchwald et al. haben kürzlich eine vielseitige Methode zur Suzuki-Kreuzkupplung von Arylchloriden beschrieben: D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722–9723.

## Gehorcht Ethendithion ( $S=C=C=S$ ) der Hundschen Regel?\*\*

Ngai Ling Ma und Ming Wah Wong\*

Eine der grundlegenden Regeln, die die elektronische Struktur von Molekülen bestimmen, ist die Hundsche Regel der maximalen Multiplizität. Um die Coulomb-Abstoßung zu minimieren, treten zwei Elektronen in einem Paar entarteter Orbitale bevorzugt ungepaart auf. Daher nimmt bei einem Molekül wie  $O_2$  die Stabilität der drei niedrigsten elektronischen Zustände in der Reihe  $^3\Sigma_g^- > ^1\Delta_g > ^1\Sigma_g^+$  ab.

[\*] Prof. Dr. M. W. Wong, Dr. N. L. Ma  
Department of Chemistry  
National University of Singapore  
Kent Ridge, Singapore 119260 (Singapur)  
Fax: (+65) 7791691  
E-mail: chmwaw@nus.edu.sg

[\*\*] M.W.W. dankt der National University of Singapore für die finanzielle Unterstützung (Grant 970620).