

# „Befreite“ Suzuki-Reaktion: Kupplung in Wasser bei hoher Temperatur ohne Übergangsmetallreagens

Chao-Jun Li\*

## Stichwörter:

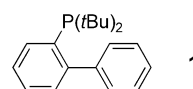
C-C-Kupplungen · Mikrowellen-induzierte Reaktionen · Reaktionsmechanismen · Suzuki-Kupplungen · Wasserchemie

Seit der Entdeckung der Ullmann-Reaktion vor über 100 Jahren<sup>[1]</sup> spielt die metallvermittelte und -katalysierte Aryl-Aryl-Kupplung eine wichtige Rolle bei der Synthese von Naturstoffen, pharmazeutischen und agrochemischen Produkten, Spezialchemikalien und organischen Photo- und elektronischen Materialien.<sup>[2]</sup> Die Einführung der Palladium-katalysierten Stille-,<sup>[3]</sup> Suzuki-,<sup>[4]</sup> und Kumada-Tamao-Hiyama-Kupplungen<sup>[5]</sup> trug entscheidend zu den Fortschritten bei der Synthese von Bi- und Polyarylverbindungen bei. Wegen der hohen Stabilität von Borverbindungen, ihrer niedrigen Toxizität und einer breiten Toleranz gegen funktionelle Gruppen ist die Suzuki-Reaktion von Arylboronsäuren mit Arylhalogeniden die wichtigste Methode zur Herstellung von Aryl-Aryl-Kupplungsprodukten.

In ihrer ursprünglichen Form wurde die Suzuki-Reaktion – sie wurde erstmals Anfang der 80er Jahre beschrieben – in Benzol unter einer inerten Atmosphäre und in Gegenwart von 3 Mol-%  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  als Katalysator ausgeführt (Schema 1).<sup>[6]</sup> Die Reaktion tolerierte eine Vielfalt funktioneller Gruppen, darunter Halogen- und Carbonylfunktionen, war in ihrer Anwendung aber durch die hohe Luftempfindlichkeit von

$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  und die Verwendung von toxischem Benzol als Lösungsmittel eingeschränkt. Die Luftempfindlichkeit des Katalysators erschwert dessen Wiedergewinnung, was zusammen mit der relativ hohen Beladung die Verfahrenskosten erhöht. Bedenklich ist auch eine Verunreinigung des Produkts durch den Katalysator (wenn auch in nur winzigen Mengen), vor allem bei der Produktion von Pharmazeutika. Aus wirtschaftlichen Gründen und aus einem gesteigerten Umweltbewusstsein heraus<sup>[7]</sup> wurde in der Folge ein hoher Aufwand in die Verbesserung des Verfahrens investiert.

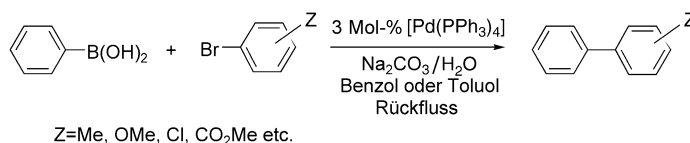
In jüngeren Studien wurde in erster Linie versucht, die Aktivität des Katalysators zu steigern und die nötige Katalysatormenge zu reduzieren; die Ansätze umfassen den Einsatz von Additiven, die Modifizierung des Katalysators und die Verwendung anderer Lösungsmittel. Ein bedeutender Fortschritt, der durch die Einführung aktiverer Katalysatoren möglich wurde, war die Ausdehnung der Suzuki-Reaktion auf nichtaktivierte Arylchloride, worüber unter anderem die Forschungsgruppen von Buchwald,<sup>[8]</sup> Fu<sup>[9]</sup> und Herrmann<sup>[10]</sup> berichtet haben. Entscheidend für die Steigerung der katalytischen Aktivität war die Verwendung elektronenreicher Liganden wie **1**; davon abgeleitete Katalysatoren führen selbst mit nichtaktivierten Arylchlori-



den bei Raumtemperatur zu hervorragenden Ausbeuten an Suzuki-Produkten.<sup>[8]</sup>

Ein anderer Forschungsschwerpunkt war die Suche nach umweltverträglichen Reaktionsmedien. Suzuki-Reaktionen in überkritischem  $\text{CO}_2$ ,<sup>[11]</sup> in ionischen Flüssigkeiten,<sup>[12]</sup> ohne Lösungsmittel<sup>[13]</sup> und in Wasser<sup>[14]</sup> wurden entwickelt. Insbesondere die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel für chemische Reaktionen ist aus wirtschaftlicher und Umweltsicht vorteilhaft.<sup>[15]</sup> Über den in Wasser leicht einzustellenden pH-Wert kann außerdem die Geschwindigkeit der Suzuki-Reaktion exakt gesteuert werden. Es wurde gezeigt, dass Suzuki-Reaktionen in Wasser oft besser verlaufen, wenn keine Phosphanliganden zugesetzt werden,<sup>[16]</sup> und dass sie unempfindlicher gegen Luft sind.<sup>[17]</sup> Mechanistischen Untersuchungen zufolge wird die Reaktion durch Bildung von Borat-Zwischenstufen (z. B. durch Zugabe einer Base oder eines Fluoridsalzes) erleichtert.<sup>[18]</sup> Badone et al. berichteten, dass eine durch „ligandenfreies“ Palladiumacetat katalysierte Suzuki-Kupplung durch Zugabe von einem Äquivalent Tetrabutylammoniumbromid

[\*] Prof. C.-J. Li  
Department of Chemistry  
McGill University  
801 Sherbrooke St. West, Montreal,  
PQ H3A2K6 (Kanada)  
und  
Department of Chemistry  
Tulane University  
New Orleans, LA 70118 (USA)  
Fax: (+1) 504-865-5596  
E-mail: cjli@tulane.edu

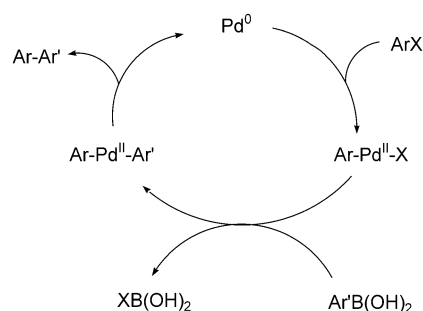


**Schema 1.** Suzuki-Kupplung von Phenylboronsäure mit Arylbromiden.

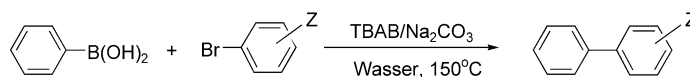
(TBAB) in Wasser stark beschleunigt wird.<sup>[19]</sup> Interessanterweise zeigte sich, dass Arylbromide unter diesen Bedingungen reaktiver sind als Aryliodide. Es wird angenommen, dass TBAB als Phasentransferkatalysator wirkt und die Bildung der Borat-Zwischenstufe  $\text{Ar-B(OH)}_3^-$  erleichtert.

Die Anwendungsbreite der Suzuki-Reaktion kann durch den Einsatz der Mikrowellenmethode deutlich vergrößert werden. Larhed und Halleberg berichteten über eine mikrowellenbeschleunigte Suzuki-Kupplung in wässrigem 1,2-Dimethoxyethan (DME),<sup>[20]</sup> und Schotten et al. zeigten, dass die Suzuki-Reaktion durch „ligandenfreies“ Palladiumacetat katalysiert werden kann, wobei Poly(ethylenglycol) als lösliches Trägermaterial und Phasentransferkatalysator wirkt.<sup>[21]</sup> Die Reaktionsdauer verkürzte sich durch die Bestrahlung mit Mikrowellen von 2 h auf 2–4 min. Dass Mikrowellenbestrahlung zu einer raschen Suzuki-Kupplung von Natriumtetraphenylborat in Wasser oder Methylformamid führt, zeigten Villemin et al.<sup>[22]</sup> Leadbeater und Marco beschrieben die Kupplung einer Vielzahl von Arylhalogeniden, darunter Arylchloriden, mit Phenylboronsäure in Wasser mit Palladiumacetat als Katalysator und TBAB als Additiv, wobei mit Mikrowellen erhitzt wurde.<sup>[23]</sup>

Der üblicherweise akzeptierte Mechanismus der Suzuki-Reaktion (und verwandter Aryl-Aryl-Kupplungen) umfasst eine Sequenz aus oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung, wobei die oxidative Addition oft der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist (Schema 2).<sup>[4]</sup> Leadbeater und Marco berichteten nun kürzlich, dass die Kupplung von Boronsäure mit Arylhalogeniden in heißem



**Schema 2.** Mechanismus der Suzuki-Reaktion.



Z=Me, OMe, Cl, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CHO, COMe, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R etc.

**Schema 3.** Suzuki-Kupplung von Phenylboronsäure mit Arylbromiden.

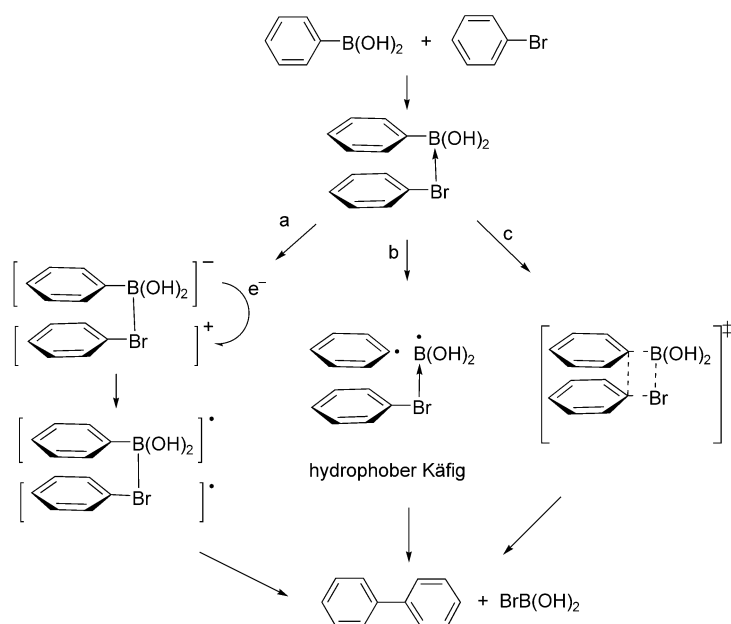
Wasser in Gegenwart von TBAB *ohne* Palladium oder ein anderes Übergangsmetall abläuft – eine überraschende Entdeckung angesichts des breiten Konsens, der über den Mechanismus der Suzuki-Reaktion herrscht (Schema 3).<sup>[24]</sup> Die höchsten Ausbeuten wurden bei 150 °C in einer abgeschmolzenen Ampulle bei einem Verhältnis Arylbromid/Boronsäure von 1:1.3 erhalten. Dass die Boronsäure im Überschuss eingesetzt werden musste, wurde mit ihrer teilweisen Protodeborierung zu Benzol erklärt. Arylbromide mit Elektronendonator- oder Elektronenakzeptor-Substituenten wurden unter diesen Bedingungen rasch umgesetzt. Mit Arylbromiden ergaben sich bessere Ausbeuten als mit Aryliodiden, während Arylchloride unter den gewählten Bedingungen nicht reagierten. Auch sterisch anspruchsvolle Arylbromide wurden mit guten Ausbeuten gekuppelt. Die Reaktion erwies sich als regiospezifisch sowohl bezüglich des Arylbromids als auch der Boronsäure; z.B. lieferte die Reaktion von 4-Bromacetophenon mit 4-Methylphenylboronsäure das gewünschte Kupplungsprodukt in ausgezeichneter Ausbeute. Durch 5-minütiges Erhitzen mit Mikrowellen wurden ähnliche Ausbeuten erhalten wie durch 5-stündiges konventionelles Erhitzen mit 4-Bromacetophenon. Bei nichtaktivierten und deaktivierten Arylbromiden wird bei konventionellem Erhitzen auch nach 16 h keine Umsetzung beobachtet. Es wurden neue Glasgeräte, Apparate und Reagentien eingesetzt, um zu beweisen, dass die Reaktion tatsächlich metallfrei verläuft. In der ungereinigten Reaktionsmischung wurde bis zur Nachweisgrenze von 0.1 ppm kein Palladium detektiert. Durch Atomabsorptionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-AAS) wurden auch keine anderen Metalle nachgewiesen, die als Katalysatoren infrage kämen (Nachweisgrenze 0.5–1 ppm).

Diese unerwarteten Ergebnisse decken sich allem Anschein nach nicht mit

dem bislang akzeptierten Mechanismus von Aryl-Aryl-Kupplungen unter Beteiligung von Arylhalogeniden, wonach ein Übergangsmetall benötigt wird, um die starke  $\text{sp}^2$ -Aryl-C-X-Bindung aufzubrechen – eine direkte  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Arylhalogeniden ist eher unwahrscheinlich, worauf auch die geringere Reaktivität der Aryliodide hinweist. (Allerdings basieren die meisten Mechanismen organischer Reaktionen auf Untersuchungen in organischen Lösungsmitteln.) Anzumerken ist, dass Mikrowellenbestrahlung zu einer fokussierten Erhitzung führt,<sup>[25]</sup> was für den Reaktionsverlauf aber vermutlich nicht ausschlaggebend ist.

Es dürfte noch zu früh sein, um den exakten Mechanismus dieser neuen Reaktion zu formulieren, einige Spekulationen lassen sich aber anstellen. Eine Möglichkeit wäre, dass die Reaktion nach einem Radikalmechanismus abläuft (Schema 4). Im Medium Wasser könnte als Ergebnis des hydrophoben Effekts eine verstärkte Ordnung durch  $\pi$ -Stapelung auftreten.<sup>[26]</sup> Dabei würde ein interner Elektronentransfer über ein Diradikal (Weg a) oder die Bildung eines externen Diradikals innerhalb des Substrat-„Käfigs“ (Weg b) zur Produktbildung führen. Außerdem vorstellbar wäre die Metathese einer  $\sigma$ -Bindung eines Boratkomplexes (Weg c). Zweifellos sind weitere Untersuchungen nötig, um den mechanistischen Ablauf der Kupplung zu verstehen. Bei einem allgemeinen Reaktivitätstyp ergäben sich vielversprechende Perspektiven, auch andere bislang Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen unter ähnlichen Bedingungen ohne Zusatz von Übergangsmetallreagentien durchführen zu können (ein aus Umweltgründen oft geäußertes Anliegen).

Dass die Suzuki-Reaktion in heißem Wasser ohne Übergangsmetallreagens ausgeführt werden kann, ist eine weitere ungewöhnliche Entdeckung im Zusammenhang mit organischen Reaktionen in Wasser. Die Studien zeigen, wie



**Schema 4.** Mögliche Reaktionspfade für die Suzuki-Reaktion ohne Übergangsmetall-Katalysator in Wasser bei hoher Temperatur.

glänzend sich der Versuch auszahlen kann, andere als konventionelle organische Medien und Standardbedingungen anzuwenden. Allerdings müssen die Ergebnisse durch weitere Experimente erhärtet werden. Unkonventionelle Wege werden in der Chemie aber nicht beschränkt, um die traditionelle Chemie preiszugeben, sondern um unsere Kenntnisse und synthetischen Möglichkeiten zu erweitern: So wird es immer einen Bedarf für Übergangsmetall-katalysierte Suzuki-Reaktionen geben, weil die Reaktion breit anwendbar, chemo- und regioselektiv ist, milde Bedingungen ausreichen und funktionelle Gruppen toleriert werden.

- [1] F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174–2185.
- [2] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359–1470.
- [3] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508–524.
- [4] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- [5] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 845–853.
- [6] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513–519.
- [7] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [8] D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722–9723; J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2570–2573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2413–2416.
- [9] A. F. Little, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3586–3587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387–3388.

- [10] W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23–41.
- [11] R. S. Gordon, A. B. Holmes, *Chem. Commun.* **2002**, 640–641.
- [12] C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, *Chem. Commun.* **2000**, 1249–1250.
- [13] G. W. Kabalka, R. M. Pagni, C. M. Hair, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1423–1425.
- [14] A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4324–4330; J. P. Genêt, E. Blart, M. Savignac, *Synlett* **1992**, 715–717; N. A. Bumagin, V. V. Bykov, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14437–14450.
- [15] C. J. Li, T. H. Chan, *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, New York, **1997**; *Organic Synthesis in Water* (Hrsg.: P. A. Grieco), Thomson Science, Glasgow, **1998**; *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis, Concepts and Applications* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [16] T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5034–5037.
- [17] S. Venkatraman, C. J. Li, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1133–1135; S. Venkatraman, T. S. Huang, C. J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 399–405.
- [18] G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8151–8156.
- [19] D. Badone, M. Baroni, R. Cardamone, A. Ielmini, U. Guzzi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7170–7173.
- [20] M. Larhed, A. Halleberg, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9582–9584.
- [21] C. G. Blettner, W. A. König, W. Stenzel, T. Schotten, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3885–3890.
- [22] D. Villemin, M. J. Gómez-Escalonilla, J. F. Saint-Clair, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 635–637.
- [23] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2973–2976.
- [24] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Angew. Chem.* **2003**, 42, 1407–1409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1407–1409.
- [25] R. S. Varma in *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, Kap. 6, S. 181–218.
- [26] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159–164.