

## Kreuzkupplungen

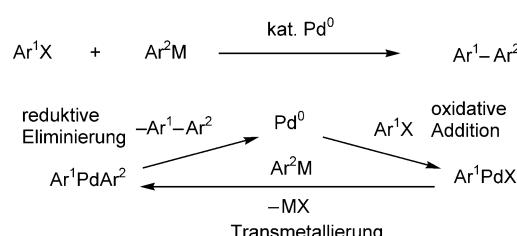
## Effiziente Katalysatorsysteme für die Suzuki-Miyaura-Kupplung durch rationales Ligandendesign

Masahiro Miura\*

## Stichwörter:

Biaryl-Verbindungen · Homogene Katalyse ·  
Kreuzkupplungen · Ligandendesign · Palladium

**Ü**bergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen zählen zu den leistungsfähigsten Methoden zum Aufbau von C-C-Bindungen.<sup>[1]</sup> Die palladiumkatalysierte Kupplung von Arylhalogeniden oder ihren synthetischen Äquivalenten (z.B. Aryl triflaten) mit Arylmetallreagentien ( $M = Mg, Zn, B, Sn, Si$  usw.) wird häufig in der Synthese von Biaryl-derivaten eingesetzt, deren Gerüststrukturen sich in einer Vielzahl von wichtigen Verbindungen einschließlich Naturstoffen und organischen funktionalen Materialien finden (Schema 1).<sup>[1-3]</sup>



Schema 1. Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit Arylmetallreagentien.

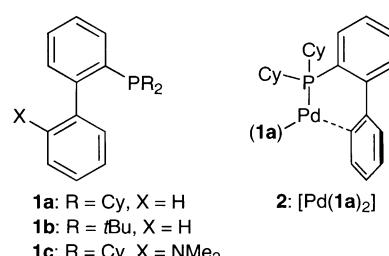
Für Kreuzkupplungen ist eine Reihe von sperrigen und elektronenreichen Phosphanen<sup>[4,5]</sup> und N-heterocyclischen Carbenliganden (NHCs)<sup>[5,6]</sup> entwickelt worden. Diese Liganden können koordinativ ungesättigte Monophosphan- oder Monocarbenkomplexe bilden und die katalytischen Schritte – oxidative Additionen, Transmetallierungen und

reduktive Eliminierungen – fördern. Auf diese Weise lassen sich verhältnismäßig unreaktive Arylchloride effektiv kuppln.<sup>[5,6]</sup> In den vergangenen Jahren wurden nun weitere beeindruckende Fortschritte im Ligandendesign erzielt, und die wichtigsten Entwicklungen, mit Schwerpunkt auf der Suzuki-Miyaura-Kupplung<sup>[7]</sup> mit Arylboronsäuren ( $M = B(OH)_2$ ), werden hier zusammengefasst. Die Suzuki-Miyaura-Kupplung war wegen ihrer Anwendungsbreite und niedrigen Toxizität bevorzugt Gegenstand dieser Studien. Einflüsse anderer Variablen, z.B. des Lösungsmittels und des Aktivators (oder der Base), werden in der Literatur behandelt.<sup>[7]</sup>

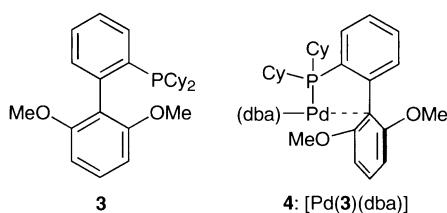
Sperrige Trialkylphosphane wie  $PCy_3$  und  $P(tBu)_3$  sind effektive Reagenzien in der aromatischen Suzuki-Miyaura-Kupplung<sup>[8]</sup> und in Aminierungen von Arylchloriden.<sup>[9]</sup> Insbesondere der  $P(tBu)_3$ -Ligand hat sich als vielseitig einsetzbar erwiesen. Ebenfalls gut geeignet sind Phosphane mit voluminösen Adamantylsubstituenten.<sup>[10]</sup> Des Weiteren konnten Buchwald et al. nachweisen, dass die Dialkyl(biphenyl-2-yl)phosphane **1a-c** potenziell aktive Katalysatoren bilden.<sup>[11]</sup>

Einer der Vorteile von Liganden mit Biphenylstruktur ist die Möglichkeit, die sterischen und elektronischen Eigenschaften durch Einführung passender Substituenten an den Benzolringen zu steuern oder diese durch andere aromatische oder heteroaromatische Ringe zu ersetzen. Entsprechend wurde eine Vielzahl von substituierten Dialkylbiphenylphosphanen<sup>[12]</sup> sowie Heteroaryl-<sup>[13]</sup> und Ferrocenylphosphanen<sup>[14]</sup> dieses Typs synthetisiert und in Kupplungen eingesetzt, wobei abhängig von der Struktur unterschiedliche katalytische Aktivitäten erzielt wurden.

Es wurde postuliert, dass eine Wechselwirkung des  $\pi$ -Systems der *ortho*-ständigen Arengruppe des Liganden mit dem Pd-Zentrum ein wichtiger Faktor für das hohe katalytische Leistungsvermögen von Dialkylbiphenylphosphankomplexen ist (neben Raumanspruch und Elektronenreichtum).<sup>[15]</sup> Tatsächlich liegt in  $[Pd(1a)_2]$  (**2**) laut NMR-Spektroskopie und Röntgenkristallographie eine  $\eta^1$ - $\pi$ -Wechselwirkung mit dem C2-Atom vor.<sup>[16]</sup> Allerdings kann diese Wechselwirkung eine Cyclopalladierung verursachen, was die Lebenszeit des Katalysators herabsetzt. Vorstellbar wäre es daher, dass zwei Substituenten in der 2'- und 6'-Position eine Metallierung verhindern und gleichzeitig den sterischen Anspruch des Liganden erhöhen. Gemäß diesem Ansatz synthetisierten Buchwald et al. den Dimethoxy-substituierten Liganden **3**.<sup>[17]</sup> Es wurde auch davon ausgegangen, dass die Methoxygruppen die Elektronendichte des Biphenylgerüsts erhöhen und dadurch den Pd-Komplex durch Wechselwirkung der freien Elektronenpaare mit dem Metallzentrum stabilisieren. Das Phosphan **3** erwies sich als ein



[\*] Prof. Dr. M. Miura  
Department of Applied Chemistry  
Faculty of Engineering, Osaka University  
Suita, Osaka 565-0871 (Japan)  
Fax: (+81) 6-6879-7362  
E-mail: miura@chem.eng.osaka-u.ac.jp

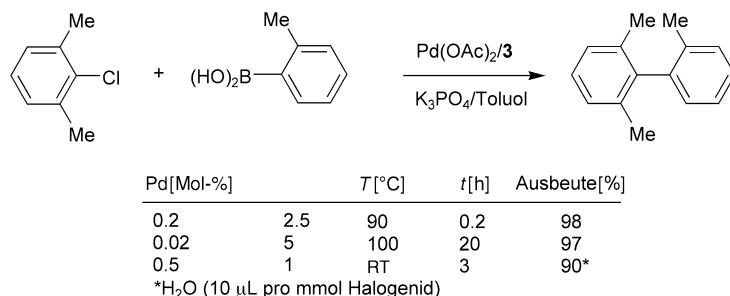


ausgezeichneter Ligand. Selbst sterisch überfrachtete Arylhalogenide oder Arylboronsäuren, die im Allgemeinen träge reagieren, konnten bei relativ niedrigen Pd-Beladungen effektiv umgesetzt werden. Von Bedeutung ist, dass im Kristallzustand von Komplex 4 (dba = Dibenzylidenaceton) eine ungewöhnliche  $\eta^1$ - $\pi$ -Wechselwirkung zwischen dem Pd-Zentrum und dem C1-Atom beobachtet wurde, die die Lebenszeit des Katalysators verlängern könnte.<sup>[18]</sup>

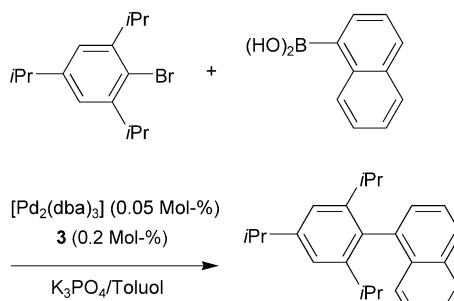
Einige repräsentative Reaktionen mit dem Liganden 3 sind im Folgenden zusammengefasst: Die Kupplung von 2,6-Dimethylchlorbenzol mit 2-Methylphenylboronsäure<sup>[18b, 11c]</sup> in Gegenwart von Pd (0.2 Mol-%) ergibt 2,2',6-Tri-methylbiphenyl in 98 % Ausbeute nach 2 h bei 90 °C. Die gleiche Reaktion kann auch bei Raumtemperatur geführt werden (Schema 2). Das extrem sperrige 2,4,6-Triisopropylbrombenzol und Naphthylboronsäure sind ebenfalls geeignete Substrate (Schema 3).

Nichtaktivierte Arylbromide kuppeln mit *ortho*-substituierten Phenylboronsäuren in hohen Ausbeuten in Gegenwart von Pd (10 ppm). Heteroarylchloride wie Chlorindol können ohne Schützung des N-Atoms eingesetzt werden. Bemerkenswerterweise ist der Ligand 3 auch in Reaktionen mit Alkylboronsäuren wirksam.

Fu et al. berichteten, dass PMe<sub>2</sub>(*i*Bu)<sub>2</sub> ein geeigneter Ligand für Reak-



**Schema 2.** Suzuki-Miyaura-Kupplung von 2,6-Dimethylchlorbenzol mit 2-Methylphenylboronsäure.



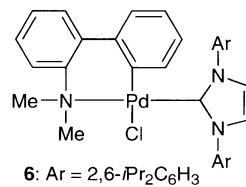
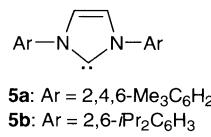
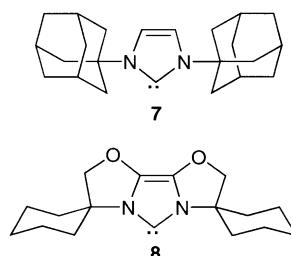
**Schema 3.** Suzuki-Miyaura-Kupplung von 2,4,6-Triisopropylbrombenzol mit 1-Naphthylboronsäure.

tionen mit Alkylbromiden ist, während die sperrigeren Phosphane PEt(*t*Bu)<sub>2</sub> und P(*t*Bu)<sub>3</sub> weniger wirksam sind.<sup>[19]</sup> Die oxidative Addition von Alkylbromiden an [Pd{PMe(*t*Bu)<sub>2</sub>}<sub>2</sub>] gelingt unter milden Bedingungen, sodass eine unerwünschte  $\beta$ -Eliminierung im Alkyl-palladium-Intermediat unterdrückt wird.

Über eine Anwendung von NHC-Liganden in der Suzuki-Miyaura-Kupplung wurde erstmals 1998 berichtet.<sup>[20]</sup> Es wurde beobachtet, dass Liganden mit zwei sperrigen Arylgruppen, wie **5a** (IMes) und **5b** (IPr), Reaktionen nicht-aktivierter Arylchloride fördern.<sup>[21, 22]</sup> Aufbauend auf dem Befund, dass diverse Palladacylen potenzielle Katalysa-

torvorstufen in der Mizoroki-Heck-Reaktion sind,<sup>[23]</sup> präparierten Nolan et al. kürzlich NHC-Komplexe von Palladacylen.<sup>[24]</sup> Es konnte gezeigt werden, dass der Komplex **6** (hergestellt aus **5b** und 2-Dimethylaminobiphenyl) Kupplungen zu Di- oder Tri-*ortho*-substituierten Biphenylverbindungen in hohen Ausbeuten katalysiert. Reaktionen mit 2 Mol-% **6** können bei Raumtemperatur in 50–75 min abgeschlossen sein.<sup>[24b]</sup> Es wurde vorgeschlagen, dass der Komplex **6** die 2-Dimethylaminobiphenyl-Einheit unter den Reaktionsbedingungen eliminiert und in den katalytisch aktiven Komplex [(IPr)Pd<sup>0</sup>] übergeht. Auch die zu **6** analogen Phosphankomplexe wurden hergestellt und in Reaktionen bei 100 °C untersucht.<sup>[25]</sup>

Herrmann et al. beschrieben den neuartigen Bisadamantyl-NHC-Liganden **7**.<sup>[26]</sup> Der Pd-Komplex von **7** (0.1–



3 Mol-% Pd-Beladung) katalysiert die Suzuki-Miyaura-Kupplung diverser 3- oder 4-substituierter Arylchloride mit Arylboronsäuren bei Raumtemperatur. Substrate mit *ortho*-Substituenten werden allerdings weniger toleriert, weshalb Glorius et al. einen NHC-Liganden mit einer flexiblen sperrigen Gruppe synthetisierten, die die Annäherung voluminöser Substrate an das Pd-Zentrum zulässt.<sup>[27]</sup> Wie erwartet, ermöglicht der Ligand **8** Kupplungen zu Di- oder Tri-*ortho*-substituierten Biarylverbindungen bei Raumtemperatur.

Wir haben in diesem Highlight jüngste Fortschritte im Ligandendesign, insbesondere für die Suzuki-Miyaura-Kupplung, geschildert. Die beschriebenen Konzepte können aber sicher auch auf andere palladiumkatalysierte Kupplungen angewendet werden, einschließlich solche, die unter C-H- und C-C-Spaltung ablaufen.<sup>[28]</sup> Des Weiteren

könnten die Ergebnisse auf andere Übergangsmetallkatalysatoren übertragbar sein. Die Tatsache, dass die Übergangsmetallkatalyse eine unentbehrliche Strategie in der organischen Synthese ist, stellt sicher, dass die weitere Erforschung von Liganden mit höheren Aktivitäten und einfacher Wiedergewinnung kontinuierlich fortgeführt wird.

- [1] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [2] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, 2. Aufl., Wiley, Chichester, 2004.
- [3] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [4] V. V. Grushin, H. Alper, *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 193.
- [5] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.
- [6] W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.
- [7] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; b) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11.
- [8] a) PCy<sub>3</sub>; W. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5575; b) P(tBu)<sub>3</sub>; A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387; A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- [9] a) PCy<sub>3</sub>; N. P. Reddy, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4807; b) P(tBu)<sub>3</sub>; M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617.

- [10] A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153.
- [11] a) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722; b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413; c) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.
- [12] a) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051; b) J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162; c) H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818.
- [13] A. Zapf, R. Jackstell, F. Rataboul, T. Riermeier, A. Monsees, C. Fuhrmann, N. Shaikh, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Commun.* **2004**, 38.
- [14] a) N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553; b) J. F. Jensen, M. Johannsen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3025; c) F. X. Roca, C. J. Richards, *Chem. Commun.* **2003**, 3002.
- [15] J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.
- [16] S. M. Reid, R. C. Boyle, J. T. Mauge, M. J. Fink, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7816.
- [17] S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinnelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.
- [18] Im Unterschied dazu wird bei dem verwandten Pd-Komplex mit 9-(2-Dicyclohexylphosphanylphenyl)phenanthren eine  $\eta^2$ - $\pi$ -Wechselwirkung mit C9 und C10 beobachtet. Der Komplex ist in Reaktionen mit sperrigen Arylbromiden wirksam.<sup>[12b]</sup>
- [19] a) J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662; b) I. D. Hills, M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5927; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749.
- [20] W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93.
- [21] a) C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804; b) G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 2866.
- [22] A. Fürstner, A. Leitner, *Synlett* **2001**, 290.
- [23] R. B. Bedford, *Chem. Commun.* **2003**, 1787.
- [24] a) M. S. Visiu, R. A. Kelly III, E. D. Stevens, F. Naud, M. Studer, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1479; b) O. Navarro, R. A. Kelly III, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16194.
- [25] A. Schnyder, A. F. Indolese, M. Studer, H.-U. Blaser, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3820; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3668.
- [26] C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhme, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1421; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1363.
- [27] G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3818; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3690.
- [28] a) M. Miura, M. Nomura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 211; b) T. Okazawa, S. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5286; c) Y. Terao, H. Wakui, M. Nomoto, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5236.