

## Biphenylsynthese

### Eisenkatalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplungen mit Kupferreagentien\*\*

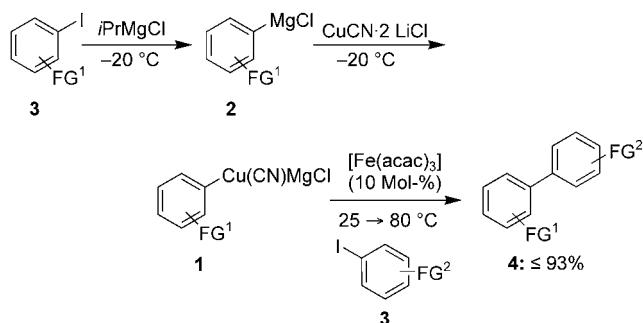
Ioannis Sapountzis, Wenwei Lin, Christiane C. Kofink, Christina Despotopoulou und Paul Knochel\*

Professor Michael Veith zum 60. Geburtstag gewidmet

Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen sind sehr leistungsfähige Reaktionen zur Knüpfung von C-C-Bindungen, insbesondere zwischen C(sp<sup>2</sup>)-Zentren, an denen typische S<sub>N</sub>2-Substitutionen nicht möglich sind.<sup>[1]</sup> Hierfür werden zumeist zuverlässige Palladium(0)-Katalysatoren eingesetzt;<sup>[1,2]</sup> als Liganden dienen vornehmlich sterisch gehinderte Phosphane.<sup>[3]</sup> Auch Nickel(0)-Komplexe finden nützliche Anwendungen, sie scheinen aber eine geringere Substratbreite zu haben.<sup>[4]</sup> Als Folge einer bahnbrechenden Arbeit von Kochi<sup>[5]</sup> wurden Eisenkatalysatoren in letzter Zeit sehr intensiv auf ihre Leistungsfähigkeit in Kreuzkupplungen erforscht.<sup>[6]</sup> Obwohl sehr effiziente Kreuzkupplungen zwischen einer Reihe von Alkylmagnesiumreagentien und Arylhalogeniden oder Arylsulfonaten gelangen, blieb die eisenkatalysierte Kreuzkupplung zweier Arylreste wegen der als Nebenreaktion auftretenden Homokupplung der Arylmagnesiumspezies problematisch.<sup>[6,7]</sup> Wir nehmen an, dass diese Homokupplung auf der Bildung eines Ferrat-Komplexes mit der hoch reaktiven Organomagnesiumverbindung beruht.<sup>[7]</sup> Deshalb transmetallierten wir die Arylmagnesiumspezies zu den entsprechenden Organozinkverbindungen, die weniger zur Bildung instabiler at-Komplexe neigen.<sup>[8]</sup> Unter verschiedenen Bedingungen wurden jedoch auch für die Arylzinkreaktienten keine eisenkatalysierten Kreuzkupplungen mit Arylhalogeniden beobachtet.

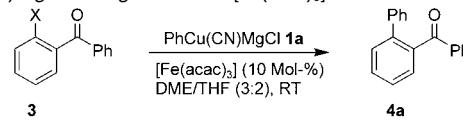
Deshalb wandten wir unsere Aufmerksamkeit anderen Klassen von Organometallverbindungen zu und fanden heraus, dass Organokupferverbindungen **1**,<sup>[9]</sup> die durch die Reaktion funktionalisierter Arylmagnesiumchloride **2**<sup>[10]</sup> mit CuCN·2LiCl<sup>[11]</sup> zugänglich sind, mit funktionalisierten Aryl-

halogeniden **3** in Gegenwart katalytischer Mengen an [Fe(acac)<sub>3</sub>] (10 Mol-%) in DME/THF (3:2) zwischen 25 und 80°C zu polyfunktionalisierten Biphenylen **4** reagieren (Schema 1, Tabelle 1 und 2).



**Schema 1.** Eisenkatalysierte Kreuzkupplung von Kupferreagentien **1** mit Aryliodiden **3**. FG<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et, OMe, OTf; FG<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Et, COPh, COMe, CN, CONR<sub>2</sub>.

**Tabelle 1:** Kreuzkupplungen von 2-substituierten Benzophenonen mit PhCu(CN)MgCl in Gegenwart von [Fe(acac)<sub>3</sub>].



Nr.	X	Umsatz [%] <sup>[a]</sup>
1	I	100 (< 5) <sup>[b]</sup> , (55) <sup>[c]</sup>
2	Br	86 (93) <sup>[d]</sup>
3	Cl	75 (77) <sup>[d]</sup>
4	OTf	35 (100) <sup>[e]</sup>
5	OTs	0

[a] Umsatz nach 30 min, bestimmt durch GC-Analyse; [b] Umsatz ohne [Fe(acac)<sub>3</sub>] nach 30 min; [c] Umsatz nach 48 h ohne [Fe(acac)<sub>3</sub>]; [d] Umsatz nach 18 h; [e] Umsatz nach 2 h in THF.

Bei der Verwendung von Organokupferreagentien **1** ist das Ausmaß der Homokupplung deutlich verringert, und die Kreuzkupplung erfolgt bereitwillig. Die Art der Abgangsgruppe des aromatischen Elektrophils **3** ist ebenfalls wichtig (Tabelle 1). So ist die Reaktion von PhCu(CN)MgCl (**1a**) mit 2-Iodbenzophenon (**3a**) bei 25°C innerhalb von 30 min vollständig. Ohne [Fe(acac)<sub>3</sub>] entstehen binnen 30 min nur 5% des Biphenyls **4a**, und nach 48 h Reaktionszeit beträgt der Umsatz nur ca. 54% (Nr. 1 in Tabelle 1). Das entsprechende Bromid (2-Brombenzophenon; Nr. 2) reagiert ebenfalls schnell, führt aber nach 30 min nur zu 86% Umsatz. Eine Reaktionszeit von 18 h verbessert den Umsatz nur geringfügig (93%). In ähnlicher Weise ergibt sich auch für 2-Chlorbenzophenon kein vollständiger Umsatz (75% nach 30 min, 77% nach 18 h). Substrate mit einem Triflatsubstituenten (X = OTf) reagieren deutlich langsamer, und für Tosylate (X = OTs) wird keine Reaktion beobachtet. Da 2-Chlorbenzophenon umgesetzt wird, schließt der Reaktionsmechanismus vermutlich keinen Halogen-Kupfer-Austausch ein.<sup>[12,13]</sup>

Interessanterweise beobachtet man bei der Umsetzung von Arylkupferverbindungen mit Arylhalogeniden eine umgekehrte Reaktivität wie bei Eisen(III)-katalysierten Reak-

[\*] Dr. I. Sapountzis, Dipl.-Chem. W. Lin, Dipl.-Chem. C. C. Kofink, C. Despotopoulou, Prof. Dr. P. Knochel  
Department Chemie  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13, Haus F  
81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2180-77680  
E-mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[\*\*] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und den Merck Research Laboratories (MSD) für ihre finanzielle Unterstützung. I.S. dankt Aventis Pharma (Frankfurt a. M.) für ein Forschungsstipendium. Wir danken ebenfalls der Chemetall GmbH (Frankfurt), der Wacker Chemie GmbH (München), der BASF AG (Ludwigshafen) sowie der Bayer Chemicals AG für ihre großzügigen Chemikalienspenden.

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

**Tabelle 2:** Eisenkatalysierte Kreuzkupplungen von funktionalisierten Arylkupferverbindungen **1** mit Aryliodiden **3** zu den Produkten **4**.

Nr.	Arylkupferreagens <b>1</b> <sup>[a]</sup>	Aryliodid <b>3</b>	Produkt <b>4</b>	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>
1	PhCu			93
2	PhCu			80
3	PhCu			86
4				75
5				68
6				86
7				76
8				72
9				58
10				50
11				62

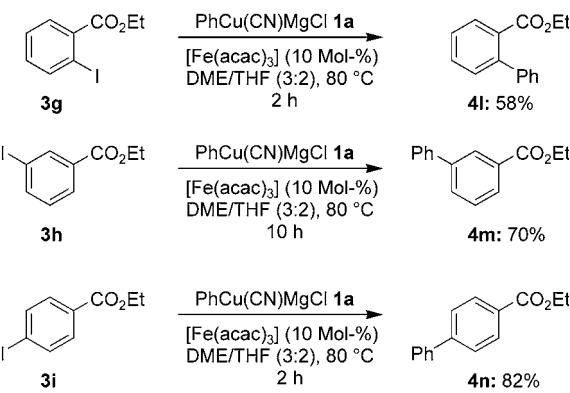
[a] Das Kupferreagens wird genauer als  $\text{ArCu}(\text{CN})\text{MgCl}$  beschrieben.  
[b] Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

tionen mit Alkylmagnesiumverbindungen, bei denen Aryliodide weniger gute Substrate sind als Arylbromide oder -chloride.<sup>[7]</sup>

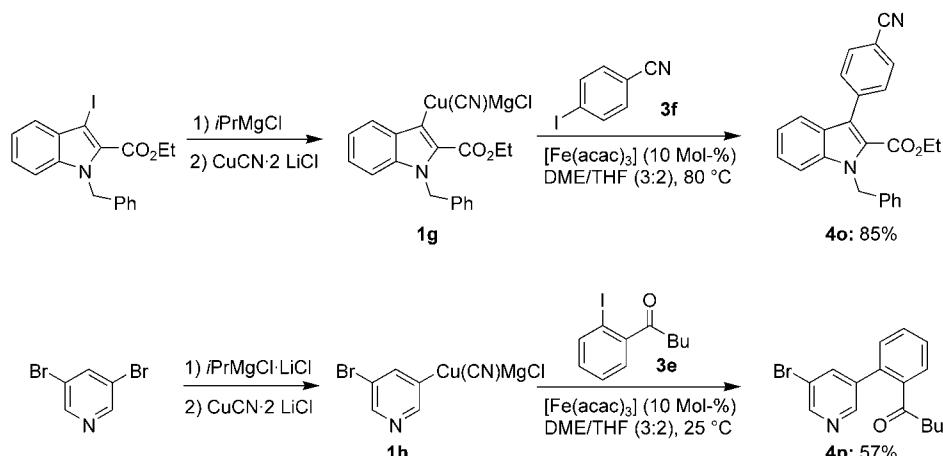
Wir haben die Anwendungsbreite der Aryl-Aryl-Kreuzkupplung untersucht und eine bemerkenswerte Chemoselektivität und Kompatibilität mit funktionellen Gruppen festgestellt. Die Reaktion von  $\text{PhCu}(\text{CN})\text{MgCl}$  (**1a**) mit 2-Iodbenzophenon (**3a**) ist besonders schnell (30 min), und das Keton **4a** kann in 93 % Ausbeute isoliert werden (Nr. 1 in Tabelle 2). 4-Iodbenzophenon (**3b**) ergibt bei 25 °C innerhalb von 4 h das gewünschte Keton **4b** in 80 % Ausbeute (Nr. 2). Bemerkenswerterweise reagiert (2-Iodphenyl)methylketon (**3c**) in der eisenkatalysierten Kreuzkupplung ohne jegliche konkurrierende Deprotonierung der Methylgruppe oder Addition an die Carbonylfunktion. Funktionalisierte Arylmagnesiumreagentien wie **1b**, **1c** oder **1d**, die eine Estergruppe in 2- oder 4-Position tragen, gehen ebenfalls innerhalb weniger Stunden die Kreuzkupplung zu den erwarteten Produkten **4d–f** ein (68–86 % Ausbeute, Nr. 4–6). Das sterisch gehinderte 2,2'-substituierte Biphenyl **4d** wird so in 75 % Ausbeute erhalten (Nr. 4). Auch das Grignard-Reagens **1e** mit einer Donorgruppe reagiert gut und ergibt das Keton **4g** in 76 % Ausbeute (Nr. 7). Verschiedene Aryliodide mit einer elektronenziehenden Cyan- (**3e**), Amido- (**3f**) oder Keto-Gruppe (**3b**) in 4-Position reagieren unter milden Bedingungen zu **4h–j** (50–70 % Ausbeute, Nr. 8–10). Erstaunlicherweise liefert das triflatsubstituierte Kupferreagens **1f** mit 2-Iodbenzoësäureethylester (**3g**) das Biphenyl **4k** in 62 % Ausbeute (Nr. 11).

Wir haben festgestellt, dass elektronenziehende Substituenten am Aryliodid die Kreuzkupplung beschleunigen, während Donorsubstituenten die Reaktion erheblich verlangsamen. So ergibt 4-Iodanisol bei 80 °C nach 12 h nur einen geringen Umsatz. Ein Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeit für die Kreuzkupplungen von 2-, 3- und 4-Iodbenzoësäureethylester (**3g–i**) mit  $\text{PhCu}(\text{CN})\text{MgCl}$  in Gegenwart von 10 Mol-%  $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$  zeigte, dass die 2- und 4-Iodbenzoësäureester **3g** und **3i** sehr viel schneller reagieren als der 3-substituierte Ester **3h**, der die fünfzehnmal längere Reaktionszeit für den vollständigen Umsatz benötigt (Schema 2). Daher sollte der nucleophile Angriff der katalytisch aktiven Spezies an **3g–i** der langsamste Schritt der Kreuzkupplung sein.<sup>[14]</sup>

Heterocyclische Verbindungen erwiesen sich ebenfalls als geeignet für diese Kreuzkupplung: Die Kupferreagentien **1g** und **1h** ergaben mit den Iodiden **3f** bzw. **3e** unter Standard-



**Schema 2:** Vergleich von 2-, 3- und 4-Iodbenzoësäureethylester in der eisenkatalysierten Kreuzkupplung.



**Schema 3.** Kreuzkupplungen mit heterocyclischen Kupferverbindungen.

reaktionsbedingungen das funktionalisierte Indol **4o** bzw. das Pyridinderivat **4p** (Schema 3).

Wir haben gezeigt, dass die eisenkatalysierte Kreuzkupplung von funktionalisierten Aryliodiden mit Heteroaryl- und Arylkupferverbindungen, die aus den entsprechenden Organomagnesiumverbindungen erhältlich sind, bereitwillig abläuft.<sup>[15]</sup> Elektronenarme elektrophile Iodide gehen dabei leichter die Kreuzkupplung ein. Diese neue Vorgehensweise bietet eine auch vom wirtschaftlichen Standpunkt aus interessante Alternative zu palladiumkatalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplungen. Darüber hinaus eröffnet die Kombination von Kupfer und Eisen neue Synthesemöglichkeiten, die wir zurzeit intensiv untersuchen.<sup>[16]</sup>

## Experimentelles

**4h** (allgemeine Arbeitsvorschrift): In einem 25-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum werden 4-Iodbenzoësäure-ethylester (855 mg, 3.10 mmol) und DME (5 mL) auf –20 °C gekühlt. *iPrMgCl* in THF (3.3 mL, 3.0 mmol, 0.90 M) wird zugegeben, und die Reaktionsmischung wird 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit einer Lösung von *CuCN·2LiCl* in THF (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M) versetzt und weitere 10 min gerührt. Eine Lösung von 4-Iodbenzonitril (**3e**; 229 mg, 1.00 mmol) und *[Fe(acac)3]* (35 mg, 0.10 mmol) in 3 mL DME wird auf einmal zugegeben, und es wird 3 h auf 80 °C erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet, und die Reaktionsmischung wird mit  $3 \times 40$  mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung/ $\text{NH}_3$  (9:1) (50 mL) und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter verminderter Druck ergab die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 9:1) **4h** als farblosen Feststoff (181 mg, 72 %).

Eingegangen am 16. September 2004  
Online veröffentlicht am 30. Dezember 2004

**Stichwörter:** Eisen · Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Kupfer · Magnesium

- [1] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diegedrich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, 1998; b) J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, 1995; c) *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide* (Hrsg.: N. Miyaura), *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219.
- [2] *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley-Interscience, New York, 2002.
- [3] a) C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2719; b) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6989; c) A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6343; d) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176; e) I. D. Hills, M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5927; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5749; f) A. C. Frisch, A. Zapf, O. Briel, B. Kayser, N. Shaikh, M. Beller, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 214, 231; g) A. Tewari, M. Hein, A. Zapf, M. Beller, *Synthesis* **2004**, 935; h) F. Rataboul, A. Zapf, R. Jackstell, S. Harkal, T. Riermeier, A. Monsees, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2983.
- [4] a) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 669; b) T.-Y. Luh, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 257; c) S. Sengupta, M. Leite, D. S. Raslan, C. Quesnelle, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4066; d) A. F. Indolese, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3513; e) E. Shirakawa, K. Yamasaki, T. Hiyama, *Synthesis* **1998**, 1544; f) A. Sophia, E. Karlström, K. Itami, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6950; g) J. Montgomery, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 467; h) R. Giovannini, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11186; i) B. H. Lipshutz, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 313; j) B. H. Lipshutz, G. Bulwo, F. Fernandez-Lazaro, S.-K. Kim, R. Lowe, P. Molland, K. L. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11664.
- [5] a) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487; b) M. Tamura, J. K. Kochi, *Synthesis* **1971**, 93, 303; c) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **1971**, 31, 289; d) M. Tamura, J. K. Kochi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3063; e) M. Tamura, J. K. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303; f) J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 351; g) S. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 599; h) R. S. Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 502; i) G. Molander, B. Rahn, D. C. Shubert, S. E. Bonde, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5449.
- [6] a) G. Cahiez, S. Marquais, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 669; b) G. Cahiez, S. Marquais, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1773; c) G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **1998**, 1199; d) K. Shinokubo, K. Oshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081; e) M. A. Fakhfakh, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadère, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 131; f) M. Hocek, H. Dvoráková, *J. Org. Chem.* **2003**,

- 68, 5773; g) B. Hölzer, R. W. Hoffmann, *Chem. Commun.* **2003**, 732; h) W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 1901; i) M. Hojo, Y. Murakami, H. Aihara, R. Sakuragi, Y. Baba, A. Hosomi, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 621; j) M. Nakamura, A. Hirai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 978; k) E. Alvarez, T. Cuvigny, C. H. du Penhoat, M. Julia, *Tetrahedron* **1998**, 54, 119; l) V. Finandane, G. Marchese, V. Martina, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4805.
- [7] a) A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856; b) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 308; c) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 308; d) G. Seidel, D. Laurich, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3950; e) B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3943; f) A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5355; g) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3686; h) T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1297; i) R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4045; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3955.
- [8] K. Reddy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1700.
- [9] a) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, 41, 135; b) R. J. K. Taylor, *Organocopper Reagents*, Oxford University Press, Oxford, **1994**; c) N. Krause, *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [10] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3316; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333; b) Übersicht: P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4302.
- [11] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.
- [12] C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3263.
- [13] Ohne Eisenkatalysator reagierte 2-Chlorbenzophenon nicht.
- [14] Wir haben die Iodbenzoësäureester **3g–i** ebenfalls in palladium- und nickelkatalysierten Kreuzkupplungen eingesetzt: Unter Palladiumkatalyse reagiert der 4-Iodester **3i** bedeutend schneller als **3g** und **3h**, wohingegen unter Nickelkatalyse der 3-Iodester **3h** am schnellsten reagiert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Mechanismen der nickel-, palladium- und eisenkatalysierten Kreuzkupplungen sehr verschieden sind, da die elektronischen und sterischen Eigenschaften der Substituenten diese in unterschiedlicher Weise beeinflussen (für Details siehe die Hintergrundinformationen).
- [15] Aus Aryllithiumspezies hergestellte Kupferreagentien können ebenfalls verwendet werden; die Reaktionen verlaufen in diesem Fall ein wenig schneller. Mit den Kupferspezies  $\text{ArCu}(\text{CN})\text{Li}$  tritt weniger Iod-Kupfer-Austausch auf.
- [16] Ein Patent zu diesen und ähnlichen Kreuzkupplungen wurde angemeldet.