

Katalytische Kreuzkupplungen

Modulare Diamino- und Dioxophosphanoxide und -chloride als Liganden in übergangsmetallkatalysierten C-C- und C-N-Kupplungen von Arylchloriden**

Lutz Ackermann* und Robert Born

Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen^[1] wie die Suzuki-Reaktion^[2] und die Buchwald-Hartwig-Aminierung^[3] gelten als verlässliche Methoden in der präparativen organischen Chemie. Aryliodide und aktivierte Arylbromide können bei diesen Verfahren unter Einsatz einfacher Palladiumsalze umgesetzt werden, die besser zugänglichen Arylchloride hingegen erfordern Katalysatoren mit stabilisierenden Liganden.^[4] Das Ligandendesign konzentrierte sich hauptsächlich auf elektronenreiche alkylsubstituierte tertiäre Phosphane,^[1,4,5] eine alternative Strategie verwendet alkylsubstituierte sekundäre Phosphanoxide.^[6,7] Deren Synthese geht von den entsprechenden metallierten Verbindungen aus,^[6,8] was die Flexibilität dieses Zugangs einschränkt. Demgegenüber sind heteroatomsubstituierte Phosphanoxide leicht aus Diaminen, Diolen oder Aminoalkoholen erhältlich.^[9,10] Folgerichtig bestand unser Ansatz darin, von Diaminen oder Diolen abgeleitete Phosphanoxide als Liganden für Kreuzkupplungen von Arylchloriden zu testen.^[11,12] Wir berichten hier über den erstmaligen Einsatz preiswerter luftstabiler Diaminophosphanoxide in palladiumkatalysierten Suzuki-Reaktionen von Arylchloriden sowie über bislang nicht beschriebene Anwendungen eines Diaminophosphanchlorids^[13] in palladium- und nickelkatalysierten C-C- und C-N-Kupplungen.

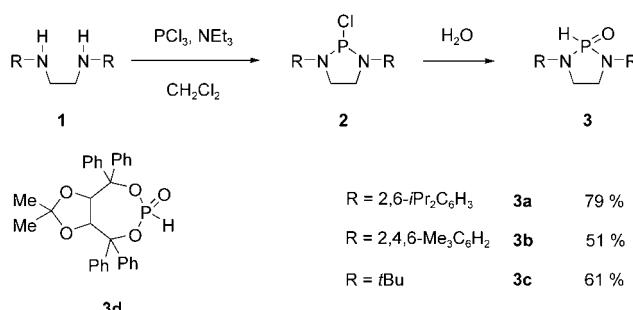
Wir synthetisierten drei sterisch gehinderte, luftstabile Phosphanoxide **3** direkt ausgehend von PCl_3 und dem entsprechenden Diamin in einem Eintopfverfahren (Schema 1). Die Reaktivität von Komplexen dieser Diaminophosphanoxide **3a–c** sowie des Taddol-Derivats **3d** wurde in der palladiumkatalysierten Suzuki-Reaktion von 4-Chlorbenzotrifluorid (**4a**) mit Phenylboronsäure (**5a**) erprobt (Tabelle 1). In vorbereitenden Experimenten erwiesen sich bei Verwendung des di(isopropyl)phenylsubstituierten Liganden **3a** THF und $\text{KO}t\text{Bu}$ unter einer Vielzahl von Lösungsmitteln und Basen als überlegen. Die Reaktion lief bereits bei Umgebungstemperatur ab (Eintrag 2), ein quantitativer Umsatz von **4a** wurde aber nur in Gegenwart von 5 Mol-%

[*] Dr. L. Ackermann, R. Born
Ludwig-Maximilians-Universität München
Department Chemie und Biochemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77425
E-mail: lutz.ackermann@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken Professor Paul Knochel, der DFG (Emmy Noether-Programm) und der Ludwig-Maximilians-Universität für großzügige Unterstützung.



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



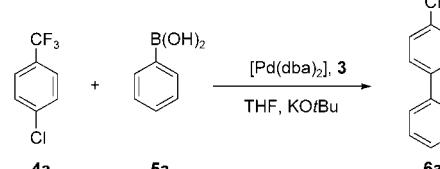
Schema 1. Synthese der Diaminophosphonoxide **3**.

des Palladiumkatalysators erzielt (Einträge 3 und 4). Mit Mesitylgruppen als Substituenten an den Stickstoffatomen wurde ein geringerer Umsatz erhalten (Eintrag 5). Eine signifikante Verbesserung der katalytischen Aktivität wurde durch den Einsatz des sterisch gehinderten Liganden **3c** (Eintrag 6) oder des Taddol-Derivats **3d** (Eintrag 7) erreicht.

Mit dem optimierten Katalysatorsystem wurden repräsentative elektronenreiche Arylchloride umgesetzt (Tabelle 2). Zusätzlich ermöglichte der Katalysator die Synthese *ortho*-substituierter Biaryle (Einträge 3–5) und die Funktionalisierung von Heteroarylchloriden (Einträge 8 und 9) mit guten bis exzellenten Ausbeuten an isoliertem Produkt.

Die Anwendung des Diaminophosphonoxids **3c** auf palladiumkatalysierte Buchwald-Hartwig-Aminierungen führte zu unbefriedigenden Ergebnissen, wobei hauptsächlich die entsprechenden hydrodehalogenierten Produkte erhalten wurden. Jedoch fanden wir im Verlauf von Untersuchungen zur In-situ-Erzeugung der Liganden, dass ein aus Phosphanchlorid **2c** und $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ erzeugter Komplex^[14] eine effiziente Aminierung von Arylchloriden ermöglicht (Tabelle 3). Das Verfahren ist auf verschiedene Amine **7** (Einträge 1–4 und 12) und diverse substituierte Arylchloride **4** (Einträge 1 und 5–8) einschließlich des desaktivierten 4-Chloranisols (**4h**) (Eintrag 8) anwendbar. Die analogen Arylbromide **4m** und **4n** wurden quantitativ umgesetzt, ergaben aber wegen einer Reduktion der Arylhalogenide nur wenig bessere Ausbeuten an isoliertem Produkt (Einträge 10 und 11). Es ist erwähnenswert, dass der Einsatz von Chlorid **2c** eine effiziente Umsetzung des desaktivierten Chloranisols **4h** in palladium- und nickelkatalysierten Reaktionen er-

Tabelle 1: Luftstabile Phosphinoxide **3** in Suzuki-Kreuzkupplungen.^[a]

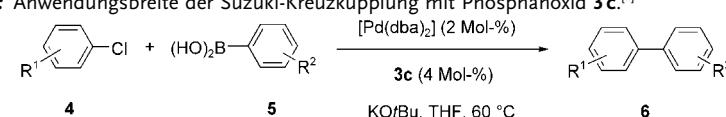


Eintr.	Ligand	$[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ [mol %]	t [h]	T [°C]	Ausb. [%] ^[b]
1	–	2.0	12	60	< 2
2	3a	5.0	14	20	83
3	3a	5.0	2	60	97
4	3a	2.0	18	60	68
5	3b	5.0	16	60	(12) ^[c]
6	3c	2.0	3	60	94
7	3d	2.0	11	60	92

[a] Reaktionsbedingungen: **4a** (1.0 mmol), **5a** (1.5 mmol), KOtBu (3.0 mmol), $[\text{Pd}(\text{dba})_2]/3 = 1:2$, THF (5 mL); dba = Dibenzylidenaceton.

[b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bestimmt durch Gaschromatographie.

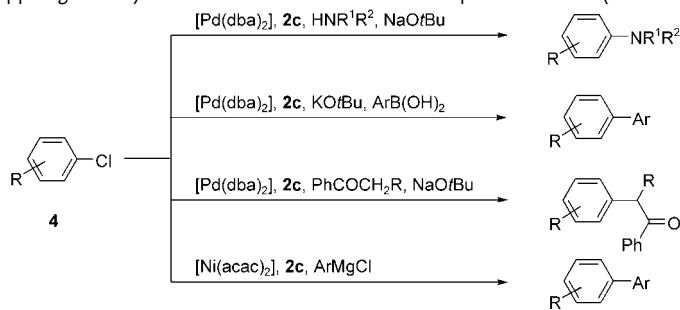
Tabelle 2: Anwendungsbreite der Suzuki-Kreuzkupplung mit Phosphinoxid **3c**.^[a]



Eintr.	Arylchlorid	Boronsäure	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1	4b	5a	6b	75
2	4c	5a	6c	78
3	4d	5a	6d	70
4	4e	5b	6e	93
5	4f	5b	6f	95
6	4g	5a	6g	81
7	4h	5a	6h	70
8	4i	5a	6i	88
9	4j	5a	6j	94

[a] Reaktionsbedingungen: **4** (1.0 mmol), **5** (1.5 mmol), KOtBu (3.0 mmol), $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (2 Mol-%), **3c** (4 Mol-%), THF (5 mL). [b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Tabelle 3: Übergangsmetallkatalysierte Kupplung von Arylchloriden **4** unter Einsatz von Phosphanchlorid **2c** (siehe Schema 1; R = *t*Bu).^[a]



Eintr.	Arylhalogenid	Pronucleophil	t [h]	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	Eintr.	Arylhalogenid	Pronucleophil	t [h]	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1			3		82	10			1		83
2			3		81	11			1		68
3			2		80	12			20		62 ^[d]
4			12		59	13			15		89
5			5		81	14			20		62
6			16		75	15			2		91
7			5		81	16			24		60
8			6		63	17			24		64
9			8		62 ^[c]						

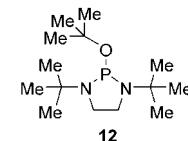
[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: Aminierung: **4** (1.0 mmol), **7** (1.2 mmol), NaOtBu (1.3 mmol), [Pd(dba)₂] (5 Mol-%), **2c** (10 Mol-%), Toluol (2.5 mL), 105 °C. Ketonarylierung: **4** (1.0 mmol), **8** (1.2 mmol), NaOtBu (1.3 mmol), [Pd(dba)₂] (2 Mol-%), **2c** (4 Mol-%), Toluol (2.5 mL), 105 °C. Kumada-Reaktion: **4** (1.0 mmol), **9** (1.5 mmol), [Ni(acac)₂] (3 Mol-%), **2c** (3 Mol-%) in THF (5 mL), 20 °C. Suzuki-Reaktion: **4** (1.0 mmol), **5** (1.5 mmol), KOtBu (3.0 mmol), [Pd(dba)₂] (5 Mol-%), **2c** (10 Mol-%), THF (5 mL), 60 °C. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Mit **12** (10 Mol-%) anstelle von **2c**. [d] Umsatz, bestimmt durch GC-Analyse.

mögliche, z.B. in einer Suzuki-Reaktion (Eintrag 14), einer Buchwald-Arylierung des Ketons **8** (Eintrag 16) und einer nickelkatalysierten Kumada-Kreuzkupplung mit Grignard-Reagens **9** (Eintrag 17). Während Pyridin **6i** mit exzellenter Ausbeute erhalten wurde (Eintrag 15), war die Synthese eines vierfach *ortho*-substituierten Biaryls nicht möglich.^[5a,15]

Um die Funktionsweise des Katalysators in Aminierungsreaktionen aufzuklären, wurden NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Zugabe des Phosphanchlorids **2c** zu einer Lösung von [Pd(dba)₂] in Toluol lieferte eine Verbindung mit einer Singulett-Tieffeldresonanz bei $\delta = 308.7$ ppm im ³¹P-NMR-Spektrum, was auf die Bildung

einer Phospheniumspezies hindeutet.^[14] Durch Zugabe eines Überschusses an NaOtBu zu dieser Mischung wurde Phosphen **12** ($\delta = 110.3$ ppm) zusammen mit einer Verbindung gebildet, die eine Resonanz bei $\delta = 115.2$ ppm zeigte. Diese Spezies wurde ebenfalls selektiv in der Reaktion von **12** mit [Pd(dba)₂] gebildet.

In der Aminierungsreaktion von Arylchlorid **4h** zeigte das System **12**/[Pd(dba)₂] eine katalytische Aktivität, die mit der von **2c**/[Pd(dba)₂] vergleichbar ist (Einträge 8 und 9). Unseres Wissens nach handelt es sich um einen beispiellosen



Einsatz von hochmodularen Diaminophosphanliganden in palladiumkatalysierten Aminierungsreaktionen desaktivierter Arylchloride.^[11]

Zusammenfassend haben wir den Einsatz von luftstabilen Diamino- und Dioxophosphanoxiden als Liganden in palladiumkatalysierten Suzuki-Reaktionen von Arylchloriden beschrieben. Die bislang nicht beschriebene Verwendung eines Diaminophosphanchlorids als Ligandenvorstufe in palladium- und nickelkatalysierten C-C- und C-N-Kupplungen von Arylchloriden wurde ebenfalls demonstriert. Derzeitige Studien beschäftigen sich mit einer Weiterentwicklung der bestehenden Systeme.

Experimentelles

Repräsentative Synthesevorschrift zur palladiumkatalysierten Aminierung unter Verwendung von Phosphanchlorid **2c** (Tabelle 3, Eintrag 8): Eine Lösung von $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (29 mg, 0.05 mmol, 5 Mol-%) und **2c** (23 mg, 0.10 mmol, 10 Mol-%) in Toluol (2.5 mL) wurde unter N_2 10 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zusatz von NaOtBu (125 mg, 1.3 mmol), Morphinol (**7a**) (105 mg, 1.2 mmol) und 4-Chloranisol (**4h**) (142 mg, 1.00 mmol) wurde die Mischung bei 105°C 6 h gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Et_2O (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl -Lösung (50 mL) versetzt und die abgetrennte wässrige Phase mit Et_2O (2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/ Et_2O , 4:1→2:1) des verbleibenden Öls lieferte **10h** (121 mg, 63 %) in Form eines weißen Feststoffs.

Eingegangen am 20. Oktober 2004
Online veröffentlicht am 16. März 2005

Stichwörter: Kreuzkupplungen · Nickel · Palladium · Phosphanchlorid · Phosphanliganden

- [1] a) *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2004; b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, 2. Aufl., Wiley, Chichester, 2004.
- [2] a) M. Miura, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2251–2253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2201–2203; b) A. Suzuki in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, 2002, S. 53–106.
- [3] a) J. F. Hartwig in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, 2002, S. 107–168; b) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125–146.
- [4] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211.
- [5] Beispiele: a) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Marinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1907–1912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871–1876; b) J. P. Stambuli, R. Kuwano, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4940–4942; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4746–4748; c) F. Rataboul, A. Zapf, R. Jackstell, S. Harkal, T. Riermeier, A. Monsees, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2983–2990; d) M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617–620, zit. Lit.; e) Anwendung N-heterocyclischer Carbene: W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342–1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309.
- [6] a) G. Y. Li, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1561–1564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513–1516; b) G. Y. Li, US Patent 6124462, 2000.

- [7] Ausgewählte Anwendungen: a) C. Wolf, R. Lerebours, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1147–1150; b) W. Yang, Y. Wang, J. R. Corte, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3131–3134; c) J. W. Han, J. C. Castro, K. Burgess, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9359–9362; d) G. Y. Li, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 63–68; e) G. Y. Li, W. J. Marshall, *Organometallics* **2002**, *21*, 590–591; f) G. Y. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3643–3650; g) G. Y. Li, G. Zheng, A. F. Noonan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677–8681.
- [8] Ein kombinatorischer Ansatz: G. Y. Li, P. J. Fagan, P. L. Watson, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1140–1143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1106–1109.
- [9] Ein Beispiel: A. de la Cruz, K. J. Koeller, N. P. Rath, C. D. Spilling, I. C. F. Vasconcelos, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10513–10524.
- [10] Neuere Beispiele zum Einsatz in der homogenen Katalyse: a) T. Nemoto, T. Matsumoto, T. Masuda, T. Hitomi, K. Hatano, Y. Hamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3690–3691; b) X. Linghu, J. R. Potnick, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3070–3071.
- [11] Verkade berichtete kürzlich über palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen von Arylchloriden unter Einsatz eines Triaminophosphans mit bicyclischem Gerüst: a) J. You, J. G. Verkade, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5205–5207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5051–5053; b) J. G. Verkade, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *233*, 1–44; c) Diskussion der σ -Donoreigenschaften von Diaminophosphanen: M. L. Clarke, D. L. Cole-Hamilton, A. M. Z. Slawin, J. D. Woollins, *Chem. Commun.* **2000**, 2065–2066.
- [12] Zu einem einzelnen Bericht über den Einsatz in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen von Arylbromiden, siehe: R. B. Bedford, S. L. Hazelwood, M. E. Limmert, J. M. Brown, S. Ramdeehul, A. R. Cowley, S. J. Coles, M. B. Hursthause, *Organometallics* **2003**, *22*, 1364–1371.
- [13] Kürzlich wurde ein Patent aktenkundig, das den Einsatz von Dialkylphosphanchloriden in Aminierungs- und Suzuki-Reaktionen beschreibt: G. Y. Li, US Patent Application 20040147392, 29. Juli, 2004.
- [14] a) Ein Beispiel für eine oxidative Addition eines Chlordiazaphospholans, bei der ein Phospheniumkomplex erhalten wurde: D. Gudat, A. Haghverdi, M. Nieger, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*–618, 383–394; siehe auch: b) H. Nakazawa, *Adv. Organomet. Chem.* **2004**, *50*, 107–143; c) D. Gudat, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *163*, 71–106.
- [15] G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195–15201, zit. Lit.