

Kupplungen von Monoorganozinn-Verbindungen: eine „radikale“ Abwandlung der ursprünglichen Stille-Reaktion

Antonio M. Echavarren*

Stichwörter:

Kreuzkupplungen · Nickel · Palladium ·
Reaktionsmechanismen · Stannane

Die Stille-Kreuzkupplung von Tetraorganostannanen R_4Sn mit organischen Elektrophilen ist eine der zuverlässigsten Methoden zum selektiven Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen,^[1] speziell von C_{sp^2} - C_{sp^2} -Bindungen.^[2-4] Ein Nachteil dieser Methode besteht allerdings darin, dass nur einer der vier Substituenten R auf das organische Elektrophil übertragen wird. Außerdem ist das Triorganozinnhalogenid R_3SnX , das in stöchiometrischen Mengen als Begleitprodukt entsteht, giftig und manchmal schwer vom erwünschten Produkt abzutrennen.

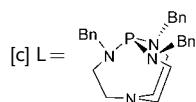
Dank neuerer Entwicklungen bei Kreuzkupplungsmethoden können Stille-Reaktionen heute unter sehr milden Bedingungen ausgeführt werden.^[2,3] Besonders deutlich wird dies, wenn man die wirksamsten derzeit bekannten Methoden zur Kupplung von Arylbromiden mit der 1987 von Stille et al. beschriebenen Originalprozedur vergleicht (Tabelle 1).^[5] Fu und Mitarbeiter entdeckten, dass Palladiumkomplexe mit voluminösen Phosphanliganden, wie $[Pd_2(dba)_3]/PtBu_3$ oder $[Pd(PtBu_3)_2]$, ausgezeichnete Katalysatoren zur Kupplung von Arylbromiden bei Raumtemperatur sind.^[6] Verkade und Mitarbeiter entwickelten eine Synthese mit

Tabelle 1: Vergleich der wirksamsten Methoden zur Stille-Kupplung von Arylbromiden und -chloriden.^[a]

$R'-C_6H_4-X + R-SnBu_3 \xrightarrow[F^-]{[Pd]/L} R'-C_6H_4-R$ <p>X = Cl, Br</p>		
Methode	Ar-Br	Ar-Cl
Stille et al. ^[5]	$[Pd(PPh_3)_4]$ (2%), Toluol, 110 °C	–
Fu et al. ^[6]	$[Pd_2(dba)_3]$ (0.5–1.5%), $PtBu_3$ (1.1–3.3 %), ^[b] Toluol oder NMP, RT, (CsF, 2.2 Äquiv. für R=Ar)	wie für Ar-Br, aber in Dioxan bei 100 °C mit CsF (2.2 Äquiv.)
Verkade et al. ^[7]	$[Pd_2(dba)_3]$ (1.5%), $L^{[c]}$ (3%), CsF (2.2 Äquiv.), THF, RT	wie für Ar-Br, aber in Dioxan bei 110 °C
Baldwin et al. ^[8]	$PdCl_2$ (2%), $PtBu_3$ (4%), CuI (4%), CsF (2 Äquiv.), DMF, 45 °C	wie für Ar-Br, aber bei 100 °C

[a] Bn = Benzyl, dba = Dibenzylidenacetone, NMP = *N*-Methylpyrrolidon, DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

[b] $[Pd(PtBu_3)_2]$ konnte ebenfalls als Katalysator eingesetzt werden.

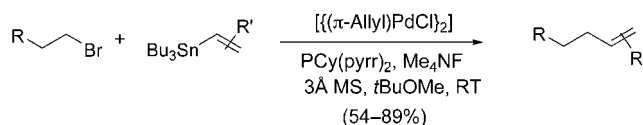


ähnlichen Bedingungen und Proazaphosphatranen als P-Liganden.^[7] Schließlich fanden Baldwin und Mitar-

beiter einen synergistischen Effekt des Fluorid-Ions und des Kupfer(I)-Kations, der es ermöglicht, Arylbromide unter milden Bedingungen zu koppeln.^[8] Die Kupplung von Arylchloriden, den reaktionsträgsten unter den gängigen Arylelektrophilen,^[9] verlangt jedoch nach wie vor relativ energische Bedingungen.

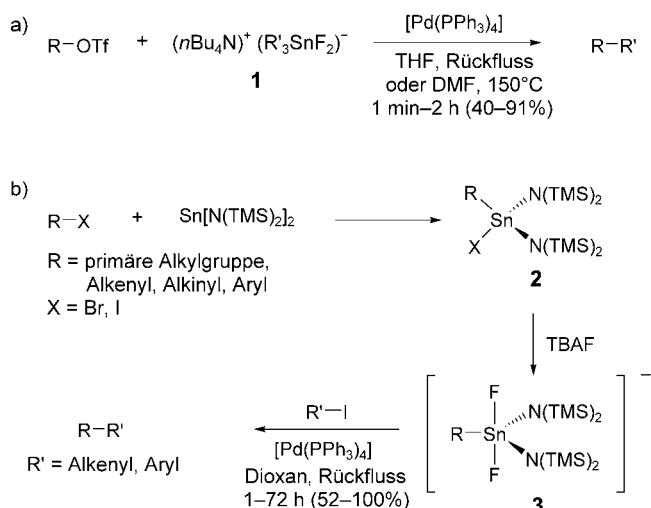
Diese neuartigen Methoden zur Kupplung von Arylchloriden haben einen Teil ihres Erfolges der Einführung von Fluoridsalzen als Additiven zu verdanken, da das Fluorid-Ion die Reaktivität des Stannans erhöht. Fu und Mitarbeiter fanden, dass die Aktivierung durch Fluorid-Ionen auch der entscheidende Faktor bei der Kupplung von Stannanen mit primären Alkylbromiden mit β -Wasserstoffatomen ist (Schema 1)^[10] – ein bedeutender Fortschritt auf diesem Gebiet.^[11,12] Die Wirkung des Fluorid-Ions beruht vermutlich darauf, dass es eine fünf-

fach koordinierte Spezies erzeugen kann, deren Reaktivität im Transmetallierungsschritt erhöht ist. Dieser Effekt



Schema 1. Cy = Cyclohexyl, pyrr = Pyrrolidinyl, MS = Molekularsieb.

[*] Prof. Dr. A. M. Echavarren
Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)
43007 Tarragona (Spanien)
und
Departamento de Química Orgánica
Universidad Autónoma de Madrid
(Spanien)
Fax: (+34) 977-920-225
E-mail: aechavarren@iciq.es



Schema 2. a) Siehe Lit. [13]; Tf = Trifluormethansulfonyl. b) Siehe Lit. [14]; TMS = Trimethylsilyl.

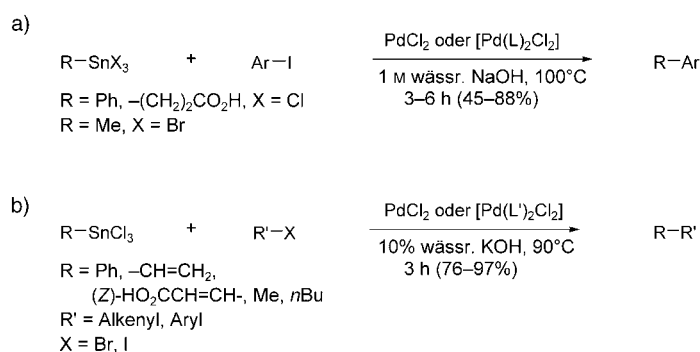
wurde durch García Martínez et al. anhand der hypervalenten Difluorostannat-Reagentien **1** nachgewiesen, die leicht aus Triorganostannylfluoriden zugänglich sind (Schema 2 a).^[13]

Fouquet et al. berichteten, dass Monoalkylstannane **2**, die in situ aus RX und $\text{Sn}[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{N}]_2$ erzeugt wurden, durch Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zu Difluorokomplexen **3** aktiviert werden, die mit Alkenyl- oder Aryliodiden reagieren (Schema 2 b).^[14] Entdeckt worden war der beschleunigende Effekt des Fluorid-Ions aus TBAF in der Stille-Kupplung zuvor durch Fugami et al.,^[15] die über den selektiven Aryltransfer in der Palladium-katalysierten Reaktion von Di-*n*-butyl-*p*-tolylstannylchlorid und *p*-Iodanisol zum 4-Methoxy-4'-methylbiphenyl berichteten. Thiele und Mitchell beschrieben kürzlich Palladium-katalysierte Alkenylübertragungen von einem Alkenyl(di-*n*-butyl)stannylchlorid oder -bromid in Gegenwart eines Überschusses von TBAF in allerdings mäßigen Ausbeuten.^[16]

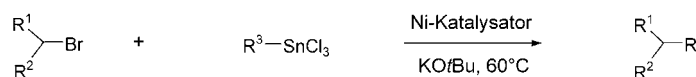
Bumagin und Mitarbeitern^[17] sowie Collum und Mitarbeitern^[17] gelangen Stille-Kupplungen mit Monoorganozinn-Verbindungen RSnX_3 (Schema 3). Die Reaktionen wurden unter basischen Bedingungen in wässrigen Lösungen bei 90–100 °C mit PdCl_2 oder bevorzugt mit Palladiumkomplexen wasserlöslicher Phosphane durchgeführt.^[19]

Bei Studien zur Kreuzkupplung von Alkylhalogeniden^[20,21] erwiesen sich Ni-

ckel-Katalysatoren als besonders wirksam.^[22] Aufbauend auf diesem Befund entwickelten Fu et al. eine Kupplung



Schema 3. a) Siehe Lit. [17]; L = $\text{Ph}_2\text{P}(m\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})$. b) Siehe Lit. [18]; L' = $\text{PhP}(m\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})_2$.



Schema 4.

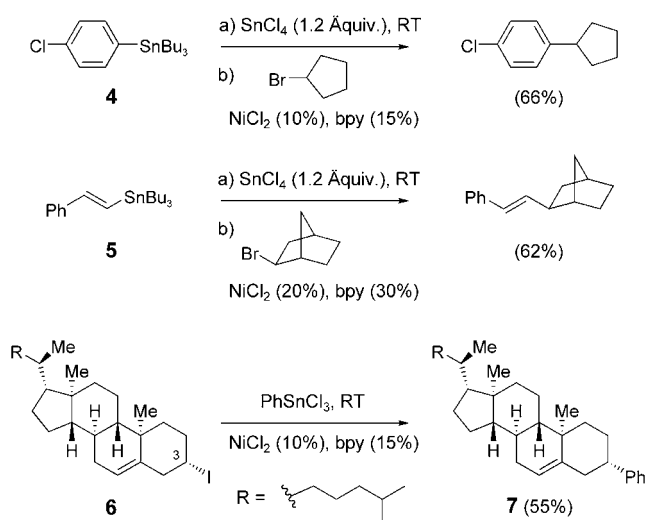
Tabelle 2: Nickel-katalysierte Kreuzkupplungen von sekundären Alkylbromiden mit Ar-M-Reagentien.^[a]

$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{C}-\text{Br} \end{array} + \text{Ar-M} \xrightarrow{\text{Ni-Katalysator}} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{C}-\text{Ar} \end{array}$				
Nr.	M	Ni-Katalysator	Additiv	Solvens
1 ^[20b]	B(OH) ₂	[Ni(cod) ₂] (4%), bphen (8%)	KOtBu (1.6 Äquiv.)	sBuOH
2 ^[20c]	SiF ₃	NiBr ₂ ·diglyme (6.5%), bphen (7.5%)	CsF (3.8 Äquiv.)	DMSO
3 ^[22]	SnCl ₃	NiCl ₂ (10%), bpy (15%)	KOtBu (7 Äquiv.)	tBuOH/iBuOH (1:1)

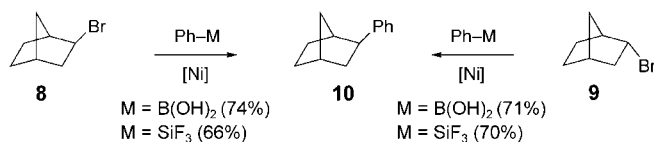
[a] cod = 1,5-Cyclooctadien, bphen = 4,7-Diphenylphenanthrolin (Bathophenanthrolin), diglyme = Diethylen glycoldimethylether, DMSO = Dimethylsulfoxid, bpy = 2,2'-Bipyridin.

von sekundären Alkylbromiden mit Monoorganostannanen RSnCl_3 , die sich erheblich von der konventionellen Stille-Reaktion unterscheidet (Schema 4).^[23] In diesem Fall wird das Stannan mit KOtBu aktiviert. Als Begleitprodukte entstehen ungiftige anorganische Zinnspezies, die leicht abgetrennt werden können. Diese und verwandte Methoden sind als wichtige Fortschritte für die Synthese anzusehen.

Nickel-katalysierte Kupplungen mit verschiedenen Ar-M-Reagentien sind in Tabelle 2 gegenübergestellt.^[22] Die Suzuki-Kupplung (Eintrag 1) kommt zwar mit nur 4 Mol-% Katalysator aus,^[21b] dafür gelingt die Stannan-Reaktion (Eintrag 3) mit einem Katalysator aus Bipyridin und NiCl_2 ,^[23] einer weniger empfindlichen und weit billigeren Nickelquelle als $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$. Ein weiterer Vorteil dieser Kupplung ist die einfache Herstellung der Monoorganostannane RSnCl_3 durch Austauschreaktionen



Scheme 5.



Scheme 6. [Ni] = Nickel-Katalysator.

von kommerziellen Tetraorganostannanen wie **4** und **5** mit SnCl_4 (Schema 5).^[23]

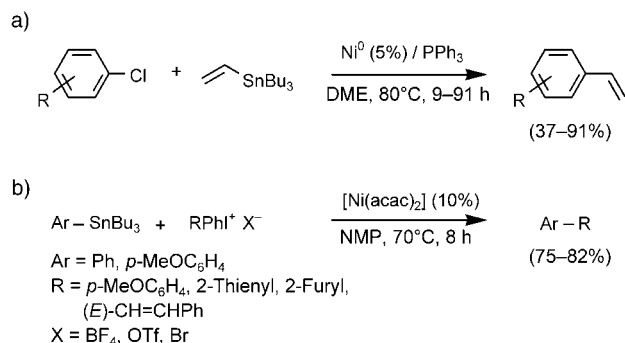
Die Kupplung des Cholesteryl iodids **6** mit PhSnCl_3 zum phenylierten Produkt **7** verlief unter Konfigurationserhaltung (Schema 5). Es wäre interessant zu untersuchen, ob das C-3-Epimer von **6**, dessen Abgangsgruppe axial angeordnet ist, ebenfalls unter Konfigurationserhaltung reagiert. Dazu sollte angemerkt werden, dass die Suzuki- und Hiyama-Kupplungen von *exo*- (**8**) und *endo*-2-Bromnorbornen (**9**) selektiv das *exo*-Produkt ergeben (Schema 6).^[21b,c] Diese und andere Ergebnisse^[23] deuten auf einen radikalischen Mechanismus mit Beteiligung von Nickel(II)-Spezies im oxidativen Additionsschritt hin. Gestützt wird dieser Vorschlag durch den jüngsten Befund, dass der Nickel(II)-Komplex **11** der aktive Katalysator in

der Kupplung von *n*-Pentylzinkbromid mit Alkylbromiden und -iodiden ist.^[24]

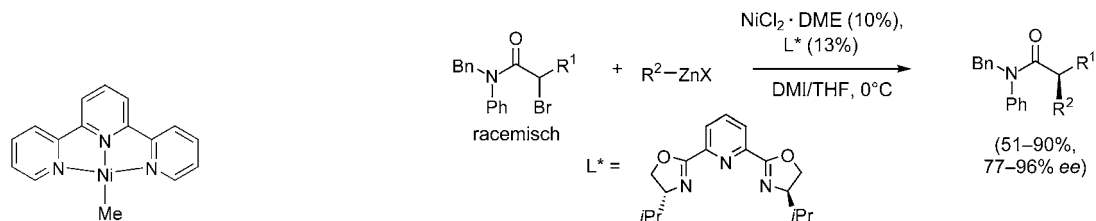
Über die Verwendung von Nickel-Katalysatoren in Stille-Kupplungen hat-

ten bereits Shirakawa et al. bei der Synthese von Styrol-Derivaten aus Arylchloriden berichtet (Schema 7 a).^[25,26] Der reaktive Nickel(0)-Katalysator, vermutlich $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4]$, wurde aus $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ (acac = Acetylacetonat) und PPh_3 durch Reduktion mit $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ präpariert. Arylbromide reagieren ebenfalls in Gegenwart dieses Katalysators mit Alkenyl-, Allyl- und Alkynylstannanen. Auch Stannane können Nickel(II) in situ reduzieren, wie die in Schema 7b gezeigte Kupplung von hypervalenten Iodoniumsalzen mit Aryl-(tri-*n*-butyl)zinn belegt.^[27] Aryl-Aryl-Kupplungen in Gegenwart von Nickel-Katalysatoren wurden auch mit Arylboronsäuren als Substraten beschrieben.^[28]

Die ursprünglichen Syntheseprotokolle nach Stille sind in den Nickel-katalysierten Reaktionen von Monoorganozinn-Verbindungen kaum wiederzuerkennen.^[23] Diese Kupplungen werfen wichtige Fragen zum Mechanismus auf und weisen den Weg hin zu asymmetrischen Kupplungen sekundärer Alkylhalogenide durch Katalysatoren mit chiralen Liganden. Unlängst berichteten Fisher und Fu bereits über asymmetrische Nickel-katalysierte Negishi-Kupplungen von α -Bromamiden (Schema 8).^[29] Ebenfalls absehbar sind neue Nickel-katalysierte Verfahren zur C_{sp^2} -



Scheme 7. a) Siehe Lit. [24]; DME = 1,2-Dimethoxyethan. b) Siehe Lit. [26].



Scheme 8. DMI = Dimethylimidazolidin-2-on.

C_{sp^2} - und C_{sp^2} - C_{sp^3} -Verknüpfung mit Monoorganozinn-Verbindungen $R\text{SnX}_3$ oder verwandten Reagentien.

Online veröffentlicht am 1. Juni 2005

- [1] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524.
- [2] V. Farina, V. Krishnamurthy, W. K. Scott, *Organic Reactions*, Vol. 50, Wiley, New York, **1997**.
- [3] T. N. Mitchell in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Kap. 3.
- [4] P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808–4839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734.
- [5] D. R. McKean, G. Parrinello, A. F. Renaldo, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 422–424.
- [6] a) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2568–2570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2411–2413; b) A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343–6348.
- [7] a) W. Su, S. Urgaonkar, J. G. Verkade, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1421–1424; b) W. Su, S. Urgaonkar, P. A. McLaughlin, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16433–16439.
- [8] S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1152–1156; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132–1136.
- [9] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211.
- [10] a) K. Menzel, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3718–3719; b) H. Tang, K. Menzel, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5233–5236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5079–5082.
- [11] A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680–695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674–688.
- [12] Grundlegende Untersuchungen zur Kupplung zwischen Stannanen und sekundären Alkylbromiden mit Wasserstoffatomen in β -Stellung: R. Sustmann, T. Lau, M. Zipp, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5207–5210.
- [13] a) A. García Martínez, J. Osío Barcina, A. de Fresno Cerezo, L. R. Subramanian, *Synlett* **1994**, 1047–1048; b) A. García Martínez, J. Osío Barcina, M. R. Colorado Heras, Á. de Fresno Cerezo, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1377–1378; c) A. García Martínez, J. Osío Barcina, M. R. Colorado Heras, Á. de Fresno Cerezo, *Organometallics* **2001**, *20*, 1020–1023.
- [14] a) E. Fouquet, M. Pereyre, A. L. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5242–5243; b) E. Fouquet, A. L. Rodriguez, *Synlett* **1998**, 1323–1324; c) A. Herve, A. L. Rodriguez, E. Fouquet, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1953–1956.
- [15] K. Fugami, S. Ohnuma, M. Kameyama, T. Saotome, M. Kosugi, *Synlett* **1999**, 63–64.
- [16] C. M. Thiele, T. N. Mitchell, *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, *18*, 83–85.
- [17] A. I. Roshchin, N. A. Bumagin, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 125–128.
- [18] R. Rai, K. B. Aubrecht, D. B. Collum, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3111–3114.
- [19] Zu Palladium-katalysierten Kupplungen von ArGeCl_3 mit ArX unter wässrig-basischen Bedingungen: T. Enokido, K. Fugami, M. Endo, M. Kameyama, M. Kosugi, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1685–1688.
- [20] a) A. Devasagayaraj, T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2952–2954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2723–2725; b) R. Giovannini, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11186–11187; c) M. Piber, A. E. Jensen, M. Rottländer, P. Knochel, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1323–1326; d) R. Giovannini, T. Stüdemann, A. Devasagayaraj, G. Dussin, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3544–3553; e) A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79–85.
- [21] a) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726–14727; b) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340–1341; c) D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788–7789.
- [22] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525–1532.
- [23] D. A. Powell, T. Maki, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 510–511.
- [24] T. J. Anderson, G. D. Jones, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8100–8101.
- [25] a) E. Shirakawa, K. Yamasaki, T. Hi-yama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2449–2450; b) E. Shirakawa, K. Yamasaki, T. Hi-yama, *Synthesis* **1998**, 1544–1549.
- [26] Zur Kupplung von $(\eta^3\text{-Allyl})$ nickel-Intermediaten mit Alkynylzinn-Verbindungen: D.-M. Cui, N. Hashimoto, S. Ikeda, Y. Sato, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5752–5756.
- [27] S.-K. Kang, H.-C. Ryu, S.-W. Lee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2661–2663.
- [28] Z.-Y. Tang, Q.-S. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3058–3059.
- [29] C. Fisher, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4594–4595.