

Kreuzkupplungen

DOI: 10.1002/ange.200501860


Effiziente Aryl-(Hetero-)Aryl-Kupplungen mittels Aktivierung von C-Cl- und C-F-Bindungen durch den Einsatz von Nickelkomplexen luftstabiler Phosphanoxide**

Lutz Ackermann, Robert Born, Julia H. Spatz und Daniel Meyer*

Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen von organischen Magnesiumverbindungen^[1–4] sind verlässliche Werkzeuge für die Synthese unsymmetrisch substituierter Biaryle,

[*] Dr. L. Ackermann, R. Born, J. H. Spatz, D. Meyer
Ludwig-Maximilians-Universität München
Department Chemie und Biochemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-218-077-425
E-mail: Lutz.Ackermann@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken Prof. Paul Knochel, der DFG (Emmy Noether-Programm), dem Fonds der Chemischen Industrie 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.

wertvoller Synthesebausteine für Naturstoffe, flüssigkristalline Verbindungen, Polymere und Liganden.^[5] Hauptsächlich werden Iod- und Bromarene sowie seit kürzerer Zeit Chlorarene^[6] als Elektrophile eingesetzt. Die katalytische Aktivierung unreaktiver C-F-Bindungen ist dagegen aufgrund der Stärke der C-F-Bindung ein äußerst schwieriger Prozess.^[7,8] Die Aktivierung von C-F-Bindungen ist generell von großer Bedeutung, weil sie zum Verständnis der Reaktivität sehr stabiler Bindungen beiträgt und weil die selektive Synthese teilweise fluorierter Verbindungen noch immer eine interessante Aufgabe ist.

Herrmann zeigte in eleganten Studien, dass effiziente nickelkatalysierte^[9] Kreuzkupplungen von elektronisch nicht-aktivierten Fluorarenen mit aromatischen Grignard-Reagentien^[10] bei Raumtemperatur durchgeführt werden können,^[11] sofern geeignete stabilisierende Liganden eingesetzt werden.^[12,13] Kürzlich nutzten wir modulare luftstabile Dioxo- und Diaminophosphanoxide in palladiumkatalysierten Suzuki-Kreuzkupplungen von Chlorarenen mit Boronsäuren.^[14] Hier berichten wir über den Einsatz luftstabiler Phosphanoxide als Präliganden^[15] für die Aktivierung von C-Cl- und C-F-Bindungen^[16] in nickelkatalysierten Kreuzkupplungen.

Die katalytische Aktivität verschiedener Präliganden wurde zunächst in der Kumada-Kreuzkupplung des elektronisch desaktivierten 4-Chloranisols (**1a**) mit Phenylmagnesiumchlorid (**2a**) bei Raumtemperatur getestet (Tabelle 1 und Hintergrundinformationen).^[17] Das Diaminophosphanoxid **7** führte dabei zu einer effizienteren Katalyse als das entsprechende Diaminophosphanchlorid **6**^[14] (Tabelle 1, Einträge 1 und 2), allerdings wurden ebenfalls erhebliche Mengen an unerwünschtem Homokupplungsprodukt **5a** gebildet. Vergleichbare Ergebnisse wurden mit den Dioxophosphanoxiden **8** und **9** erhalten (Tabelle 1, Einträge 3 und 4). Eine selektivere Reaktion wurde mit den sterisch anspruchsvollen Phosphanoxiden **10** und insbesondere **11** erzielt, die aromatische Substituenten am Stickstoffatom tragen (Tabelle 1, Einträge 5 und 6). Auch hier führte das zu **11** analoge Phosphanchlorid **12** zu einer weniger effizienten und weniger selektiven Katalyse (Tabelle 1, Eintrag 7).

Dankwardt zeigte kürzlich, dass ein sterisch überfrachtetes Phosphit effiziente nickelkatalysierte Kumada-Kreuzkupplungen bei erhöhter Temperatur ermöglicht;^[11] allerdings zeigten weder das entsprechende Phosphit **13** (Tabelle 1, Eintrag 8) noch Arylphosphonat **14**^[18] (Tabelle 1, Eintrag 9) eine dem Phosphanoxid **11** vergleichbare Reaktivität. Alkylsubstituierte sekundäre Phosphanoxide ergaben einen quantitativen Umsatz des Elektrophils **1a** (Tabelle 1, Einträge 11 und 12). Das sterisch gehinderte 1-adamantylsubstituierte Derivat **17**^[19] lieferte eine besonders selektive Umsetzung (Tabelle 1, Eintrag 12).^[20] Die ausgezeichnete katalytische Aktivität, die mit sekundären Phosphanoxiden erzielt wurde, ist vermutlich auf die Bildung und Deprotonierung von Nickelkomplexen der entsprechenden Phosphinigen Säure zurückzuführen, die einen anionischen elektronenreichen P-gebundenen Liganden aufweisen.^[21]

Mithilfe des vom Phosphanoxid **11** abgeleiteten Katalysators konnten repräsentative elektronenreiche Chlorarene effizient bei Raumtemperatur umgesetzt werden (Tabelle 2),

Tabelle 1: Ligandenoptimierungsstudien.^[a]

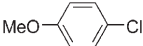
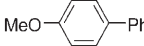
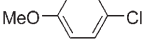
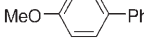

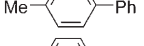
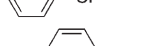
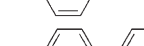
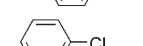
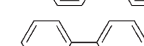


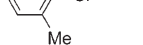
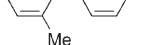

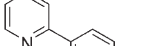
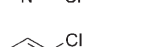
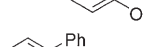


| Eintrag | L | t [h] | 1a/3a/4a/5a | |
|---------|------------------------------|-------|-------------|------------|
| 1 | | 6 | 24 | 16:76:1:6 |
| 2 | | 7 | 1 | 4:85:1:10 |
| 3 | (EtO) ₂ PHO | 8 | 1 | /:89:1:10 |
| 4 | | 9 | 1 | /:91:1:7 |
| 5 | | 10 | 1 | /:96:/:4 |
| 6 | | 11 | 1 | /:97:/:3 |
| 7 | | 12 | 1 | 41:45:9:5 |
| 8 | | 13 | 1 | 65:22:10:3 |
| 9 | | 14 | 1 | 66:29:2:2 |
| 10 | Ph ₂ PHO | 15 | 1 | /:89:1:9 |
| 11 | <i>t</i> Bu ₂ PHO | 16 | 1 | /:97:/:3 |
| 12 | | 17 | 1 | /:99:/:1 |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1a** (1.00 mmol), **2a** (1.50 mmol), [Ni(acac)₂] (3 Mol-%), L (3 Mol-%), THF (2 mL); GC-Ausbeute; acac = Acetylacetonat, Ar = 4-MeOC₆H₄.

und auch die Funktionalisierung von Chlorpyridinen verlief in hohen Ausbeuten (Tabelle 2, Einträge 8–10).

Die Katalysatorsysteme der luftstabilen Phosphanoxide **11**, **16** und **17** untersuchten wir als Präliganden für die Kreuzkupplung des Fluorarens **18a** (Tabelle 3, Einträge 1–3). Interessanterweise zeigte das Diaminophosphanoxid **11** die beste katalytische Aktivität bei der Aktivierung dieser C-F-

Tabelle 2: Kumada-Kreuzkupplung von Chlorarenen bei Raumtemperatur.^[a]

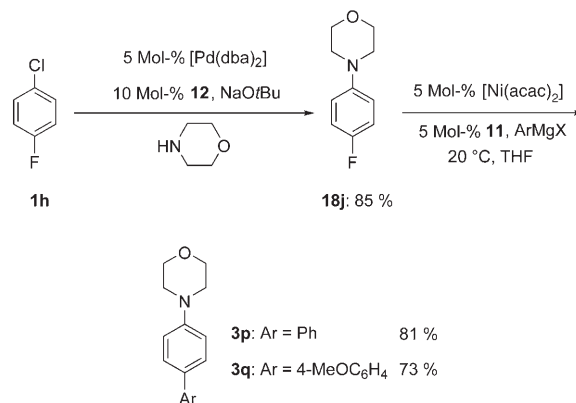
| $\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \quad \text{1}$ | | $\text{XMg}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^2 \quad \text{2}$ | | $\text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^2 \quad \text{3}$ | |
|--|--|---|---|---|--------------|
| | | 3 Mol-% [Ni(acac) ₂] 3 Mol-% 11 THF, 20 °C, 5–21 h | | | |
| Eintrag | Chloraren | Grignard-Reagents | | Produkt | Ausb. [%] |
| 1 |  | 1a | ClMgPh | 2a  | 3a 97 |
| 2 ^[b] |  | 1a | ClMgPh | 2a  | 3a 99 |
| 3 |  | 1b | ClMgPh | 2a  | 3b 92 |
| 4 |  | 1c | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b  | 3a 97 |
| 5 |  | 1b | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b  | 3c 97 |
| 6 |  | 1d | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b  | 3d 99 |
| 7 |  | 1e | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b  | 3e 89 |
| 8 |  | 1f | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b  | 3f 87 |
| 9 |  | 1g | ClMgPh | 2a  | 3g 85 |
| 10 |  | 1g | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b  | 3h 85 |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1** (1.00 mmol), **2** (1.50 mmol), [Ni(acac)₂] (3 Mol-%), **11** (3 Mol-%), THF (2 mL), 20 °C; Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] **17** (3 Mol-%) anstelle von **11**.

Bindung (Tabelle 3, Eintrag 1). Hocheffiziente katalytische Umsetzungen wurden mit diesem Präliganden selbst bei Raumtemperatur mit verschiedenen Grignard-Reagentien erzielt (Tabelle 3, Einträge 1, 4 und 5). Diese Ergebnisse lassen auf eine bessere Reaktivität schließen, als sie beim Einsatz bekannter Vorschriften für die nickelkatalysierte Kreuzkupplung von Fluorarenen bei Raumtemperatur gefunden wurde.^[12] Heteroarene (Tabelle 3, Einträge 7–10) führten in hohen Ausbeuten zu den jeweiligen Produkten.^[13a] Auch die Synthese von Derivaten eines Terphenyls (Tabelle 3, Einträge 11 und 12) und eines aminosubstituierten Biaryls (Tabelle 3, Eintrag 13) sowie die Umsetzung des sterisch anspruchsvolleren Fluornaphthalins **18h** (Tabelle 3, Einträge 14 und 15) wurden durch den Einsatz von Phosphanoxid **11** möglich. Das elektronenarme perfluorierte **18i** wurde dagegen nicht umgesetzt.

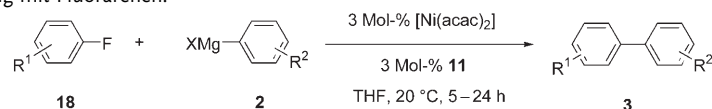
Abschließend konnte das Substrat **1h** durch die Kombination einer palladiumkatalysierten Aminierung^[14] und einer nickelkatalysierten Kumada-Kreuzkupplung des erhaltenen elektronenreichen Fluorarens **18j** regioselektiv funktionalisiert werden (Schema 1).

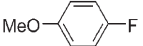
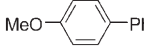
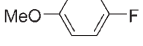
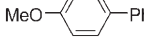
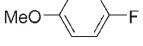
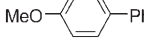

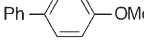
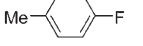
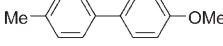
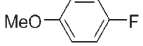
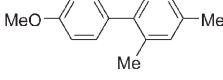

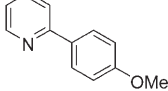

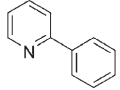



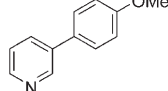
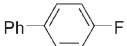
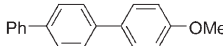
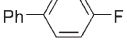
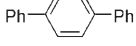
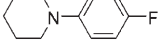
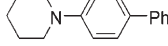



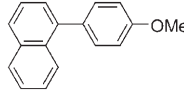
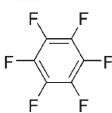
Wir haben hier über den ersten Einsatz von Komplexen luftstabiler sekundärer Phosphanoxide für die Aktivierung von C-F-Bindungen in Fluorarenen berichtet. Insbesondere



Schema 1. Selektive Funktionalisierung des Arens **1h**; dba = *trans*, *trans*-Dibenzylidenacetone.

der Komplex des sterisch anspruchsvollen Präliganden **11** zeigte eine verbesserte Reaktivität im Vergleich zu den Reaktivitäten, die bei Verwendung bekannter Vorschriften für die nickelkatalysierte Kreuzkupplung von Fluorarenen bei Raumtemperatur erhalten wurden.

Tabelle 3: Kumada-Kreuzkupplung mit Fluorarenen.^[a]


| Eintrag | Fluoraren | | Grignard-Reagens | | Produkt | Ausb. [%] |
|-------------------|---|------------|---|-----------|--|--------------|
| 1 |  | 18a | ClMgPh | 2a |  | 3a 80 |
| 2 ^[b] |  | 18a | ClMgPh | 2a |  | 3a 55 |
| 3 ^[c] |  | 18a | ClMgPh | 2a |  | 3a 64 |
| 4 |  | 18b | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b |  | 3a 88 |
| 5 ^[d] |  | 18c | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b |  | 3c 88 |
| 6 ^[c] |  | 18b | 4-BrMgMes | 2c |  | 3i 88 |
| 7 |  | 18d | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b |  | 3f 90 |
| 8 |  | 18d | ClMgPh | 2a |  | 3j 63 |
| 9 |  | 18e | ClMgPh | 2a |  | 3g 72 |
| 10 |  | 18e | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b |  | 3h 95 |
| 11 |  | 18f | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b |  | 3k 88 |
| 12 |  | 18f | ClMgPh | 2a |  | 3l 89 |
| 13 ^[e] |  | 18g | ClMgPh | 2a |  | 3m 61 |
| 14 |  | 18h | ClMgPh | 2a |  | 3n 84 |
| 15 |  | 18h | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b |  | 3o 94 |
| 16 |  | 18i | 4-BrMgC ₆ H ₄ OMe | 2b | — | — |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **18** (1.00 mmol), **2** (1.50 mmol), [Ni(acac)₂] (3 Mol-%), **11** (3 Mol-%), THF (2 mL), 20 °C; Ausbeute an isoliertem Produkt; Mes = 2,4,6-Me₃C₆H₂. [b] **16** (3 Mol-%) anstelle von **11**. [c] **17** (3 Mol-%) anstelle von **11**. [d] [Ni(acac)₂] (5 Mol-%), **11** (5 Mol-%). [e] [Ni(acac)₂] (8 Mol-%), **11** (8 Mol-%).

Experimentelles

Repräsentative Synthesevorschrift zur nickelkatalysierten Kreuzkupplung von Fluorarenen (Tabelle 3, Eintrag 15): Eine Lösung von [Ni(acac)₂] (7 mg, 0.03 mmol, 3 Mol-%) und **11** (13 mg, 0.03 mmol, 3 Mol-%) in trockenem THF (0.5 mL) wurde 10 min bei Raumtemperatur unter N₂ gerührt. **18h** (148 mg, 1.01 mmol) wurde zugegeben,

und die erhaltene Lösung wurde 5 min gerührt. Daraufhin wurde mit **2b** (0.5 M in THF, 3.0 mL, 1.50 mmol) versetzt. Die erhaltene Lösung wurde bei Raumtemperatur 15 h gerührt. Et₂O (75 mL) und H₂O (75 mL) wurden zugegeben, und die abgetrennte wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 × 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedunstet.

Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O, 300:1→200:1→150:1→100:1) lieferte **3o** in Form eines leicht gelblichen Feststoffes (223 mg, 94%)

Eingegangen am 29. Mai 2005

Online veröffentlicht am 17. Oktober 2005

Stichwörter: C-C-Kupplungen · C-F-Bindungsaktivierung · Grignard-Reaktionen · Nickel · Phosphanoxide

- [1] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.
- [2] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144.
- [3] K. Tamao, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 23–26.
- [4] P. Knochel, I. Sapountzis, N. Gommermann in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 671–698.
- [5] A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [6] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211.
- [7] T. G. Richmond, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3378–3380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3241–3244.
- [8] T. Braun, R. N. Perutz, *Chem. Commun.* **2002**, 2749–2757.
- [9] T. Takahashi, K. Kanno in *Modern Organonickel Chemistry* (Hrsg.: Y. Tamaru), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 41–55.
- [10] Für unselektive Kupplungen mit einem aliphatischen Grignard-Reagens siehe: Y. Kiso, K. Tamao, M. Kumada, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *50*, C12–C14.
- [11] Eine kürzlich veröffentlichte Studie zu thermischen und mikrowelleninduzierten Reaktionen: J. W. Dankwardt, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 932–938.
- [12] V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, T. Weskamp, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3500–3503; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3387–3389.
- [13] Siehe auch: a) F. Mongin, L. Mojovic, B. Guillet, F. Trecourt, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8991–8994; b) K. Lamm, M. Stollenz, M. Meier, H. Görls, B. Walther, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *681*, 24–36.
- [14] L. Ackermann, R. Born, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2497–2500; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2444–2447.
- [15] N. V. Dubrovina, A. Börner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6007–6010; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5883–5886.
- [16] Für den Einsatz alkylsubstituierter Phosphanoxide in nickelkatalysierten Kreuzkupplungen mit Chlorarenen siehe: a) G. Y. Li, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1561–1564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513–1516; b) G. Y. Li, W. J. Marshall, *Organometallics* **2002**, *21*, 590–591.
- [17] Für eine detaillierte Evaluierung einer Vielzahl von Präliganden siehe Hintergrundinformationen in: V. P. W. Böhm, T. Weskamp, C. W. K. Gstöttmayr, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1672–1674; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1602–1604.
- [18] Das entsprechende Arylphosphonat des Phosphanoxids **11** konnte nicht nach Standardsynthesevorschriften erhalten werden, was den sterischen Anspruch des Präliganden **11** hervorhebt. Eine praktische Vorschrift für die Synthese von Arylphosphonaten: L. J. Gooßen, M. K. Dezfali, *Synlett* **2005**, 445–448, zit. Lit.
- [19] J. R. Goerlich, A. Fischer, P. G. Jonas, R. Schmutzler, *Z. Naturforsch. B* **1994**, *49*, 801–811, zit. Lit.
- [20] Für den Einsatz in C-H-Bindungsaktivierungsreaktionen mit Chlorarenen siehe: L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123–3125.
- [21] Für die Synthese von Nickelkomplexen einer Phosphinigen Säure, ausgehend von [Ni(acac)₂] und Phosphanoxid **15**, siehe: B. Walther, H. Hartung, M. Maschmeier, U. Baumeister, B. Messbauer, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1988**, *566*, 121–130.