

# Palladium-katalysierte Kupplung von Ammoniak und Hydroxid mit Arylhalogeniden: die direkte Synthese von primären Anilinen und Phenolen

Michael C. Willis\*

### Stichwörter:

Aminierungen · Arene · Homogene Katalyse · Palladium · Veretherungen

Im letzten Jahrzehnt entwickelten sich Palladium-katalysierte C-N- und C-O-verknüpfende Kreuzkupplungen mit Arylhalogeniden zu leistungsstarken Synthesewerkzeugen.<sup>[1]</sup> Beide Verfahren haben einen derart hohen Entwicklungsstand erreicht, dass sie eine effiziente Verknüpfung einer großen Auswahl an Kupplungspartnern ermöglichen. Beispielsweise sind Aminierungen bekannt, die solch unterschiedliche Nucleophile wie primäre und sekundäre Amine, Amide, Carbamate, Aniline, Azole, Harnstoffe und Hydrazone einsetzen. Auch Veretherungen wurden beschrieben, allerdings mit eingeschränkterem Anwendungsbereich, die primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole, Phenole und Silanole umfassen. Beide Verfahren sind mit einer Reihe von Aren-Komponenten durchführbar, und sogar Kupplungen an üblicherweise problematische Arylchloride sind inzwischen alltäglich. Die Fortschritte im Katalysatordesign haben zum einen die Verwirklichung von Reaktionen mit einem derart großen Anwendungsbereich ermöglicht und waren zum anderen essenziell für die erreichten niedrigen Katalysatorbeladungen und milden Reaktionsbedingungen. Während immer komplexere Moleküle mithilfe dieser Methoden gestaltet werden können, ist

die Nutzung der konzeptionell einfachsten N- und O-basierten nucleophilen Kupplungspartner – Ammoniak bzw. Wasser – weiterhin eine große Herausforderung.

Ammoniak ist einer der Basisrohstoffe der Chemie, und sein geringer Preis und seine einfache Verfügbarkeit machen ihn zu einer äußerst attraktiven Quelle von Stickstoff in der Synthese.<sup>[2]</sup> Mit Ammoniak als Kupplungspartner bei Palladium-katalysierten Aminierungen wäre die direkte Synthese wertvoller primärer Aniline aus einfachen Arylhalogeniden möglich. Der beträchtliche Reiz dieser Transformation führte zur Entwicklung vieler Kupplungspartner, die Syntheseäquivalente für Ammoniak sind; Allyl-,<sup>[3]</sup> Benzyl-,<sup>[1]</sup> und Silylamine,<sup>[4]</sup> Imine<sup>[5]</sup> und Amide<sup>[1]</sup> wurden sämtlich zu diesem Zweck eingesetzt. Trotz des Erfolgs dieser Systeme beeinträchtigen die Notwendigkeit eines Entschützungsschrittes in der Gesamttransformation und in einigen Fällen der hohe Preis des Reagens ihre Brauchbarkeit.

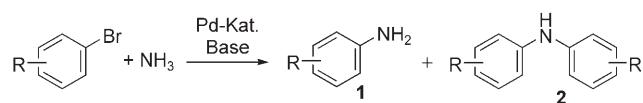
Der direkte Einsatz von Ammoniak ist aus mehreren Gründen schwierig: 1) Ammoniak ist ein hervorragender Ligand für viele Metalle und bindet häufig besser an das Metall als die Liganden, die zur Bildung des aktiven Katalysatorsystems nötig sind. 2) Die Stabilität von Amido-Metall-Komple-

yen erschwert auch die entscheidende reduktive Eliminierung, die zur C-N-Bindungsbildung führt. 3) Selbst bei einer erfolgreichen Aminierung mit Ammoniak ist das Produkt der Reaktion, ein primäres Amin wie **1**, höchstwahrscheinlich selbst ein ausgezeichneter Kupplungspartner, was zur Bildung von Di- und Triarylaminen führt (Schema 1).<sup>[6]</sup>

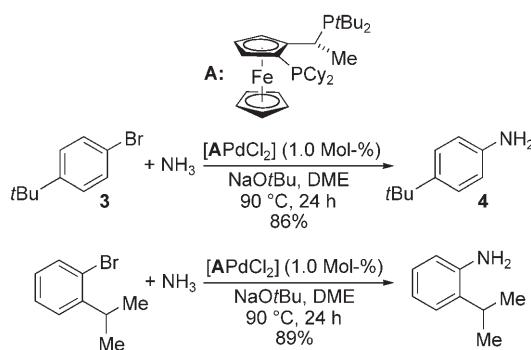
Die Verwendung von Wasser als Nucleophil bei Palladium-katalysierten Veretherungen ist ähnlich attraktiv wie die Ammoniakchemie und würde Phenole direkt aus Arylhalogeniden zugänglich machen. Die Schwierigkeiten, eine solche Umsetzung zu verwirklichen, entsprechen denen der auf Ammoniak basierenden Transformation, mit der Bildung von Diarylethern als erheblichem Problem. Indirekte Methoden zur Verwirklichung der Umwandlung nutzen tertiäre Alkohole und Silanole als Kupplungspartner.<sup>[7]</sup> Die Arbeitsgruppen von Hartwig und Buchwald bewiesen nun vor kurzem, dass die beträchtlichen Probleme bei der Verwendung von Ammoniak und Wasser als Kupplungspartner mittels Ligandendesign zu bewältigen sind.

Die Arbeitsgruppe von Hartwig zeigte, dass selektive Kupplungsreaktionen zwischen Arylhalogeniden und Ammoniak erreicht werden können, wenn Katalysatoren eingesetzt werden,

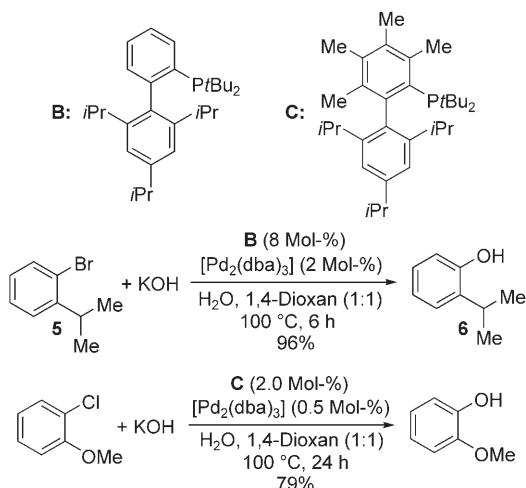
[\*] Dr. M. C. Willis  
Department of Chemistry  
University of Oxford  
Chemical Research Laboratory  
Mansfield Road  
Oxford, OX1 3TA (Großbritannien)  
Fax: (+44) 1865-285-002  
E-Mail: michael.willis@chem.ox.ac.uk



**Schema 1.** Bildung des gewünschten Anilins **1** und des unerwünschten diarylierten Produkts **2**.



**Schema 2.** Erfolgreiche Monoarylierungen von Ammoniak. Cy = Cyclohexyl, DME = Dimethoxyethan.



**Schema 3.** Erfolgreiche Monoarylierungen von Hydroxid. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton.

die den sperrigen, Ferrocen-basierten Liganden **A** enthalten (Schema 2).<sup>[8]</sup> So liefert die Reaktion zwischen dem nicht gehinderten Arylbromid **3** und Ammoniak (80 psi) bei 90 °C in Gegenwart von 1 Mol-%  $[\text{APdCl}_2]$  und der starken Base NaOtBu das Anilin **4** in 86% Ausbeute. Wichtig hierbei ist, dass nur wenige Prozent des Diarylamins zu beobachten waren (Verhältnis 17:1 von mono- zu digekuppeltem Material). Wie das zweite Beispiel in Schema 2 demonstriert, toleriert das Verfahren auch stark gehinderte Arylbromide. Die Autoren stellten zudem fest, dass auch Arylchloride und -iodide gute Kupplungspartner in dieser Reaktion sind.

Weil die Verwendung von gasförmigem Ammoniak nicht in jeder Situation praktikabel ist, testeten die Autoren auch festes Lithiumamid und bewiesen, dass es in diesen Kupplungsreaktionen bequem einsetzbar ist. Zwar war die Selektivität der Monoarylierung in die-

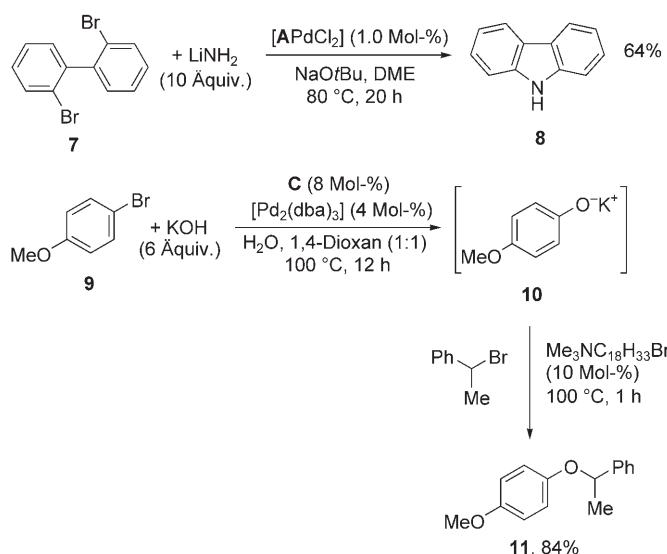
sen modifizierten Reaktionen manchmal niedriger als jene der Diarylierung (8:1 bis >50:1), aber in jedem Fall präparativ brauchbar, wobei die gehinderten Arylhalogenide selektiver reagierten. Hauptfaktor für den Erfolg dieser Reaktionen sind die gehinderten, fest gebundenen chelatisierten Intermediäte, die aus der Anwendung des sterisch anspruchsvollen Diphosphanliganden hervorgehen.

Die Buchwald-Arbeitsgruppe entwickelte eine Reihe von sperrigen, elektronenreichen Monophosphanen, die wirksame Katalysatoren für Kupplungen zwischen Arylhalogeniden und Phenolen liefern.<sup>[9]</sup> Kürzlich wiesen sie nach, dass mit diesen Liganden auch wirkungsvolle Katalysatoren für die Kupplung von Kaliumhydroxid mit Arylhalogeniden erhältlich sind.<sup>[10]</sup> Zum Beispiel gelang mit einem Katalysator, der den sterisch anspruchsvollen Biphenylliganden **B** enthält, die Um-

wandlung des Arylbromids **5** in das Phenol **6** in 96% Ausbeute nach 6 h (Schema 3). Durchgeführt wurden die Reaktionen in 1:1 Wasser/Dioxan bei 100 °C. Wie das zweite Beispiel in Schema 3 veranschaulicht, lassen sich auch Arylchloride einsetzen. In diesem Fall wurde der sperrigere Ligand **C** verwendet, der stabilere Katalysatoren liefert und damit niedrigere Katalysatorbeladungen ermöglicht. Als entscheidender Schritt wurde die für die C-O-Bindungsbildung verantwortliche reduktive Eliminierung identifiziert. Durch geeignete Kombination des Liganden, **B** oder **C**, mit dem eingesetzten Substrat waren die Autoren in der Lage, eine große Auswahl an Arylbromiden und -chloriden effizient in die entsprechenden Phenolderivate zu überführen.

Eine der zu lösenden Hauptschwierigkeiten war es, sowohl die Ammoniak- als auch die Hydroxid-Kupplungsreaktionen auf der Stufe der Monoarylierung anzuhalten; die Tatsache, dass die Monoarylierungsprodukte unmittelbar für eine kontrollierte und präparativ sinnvolle zweite Transformation genutzt werden können, bietet allerdings viele spannende Möglichkeiten zur Entwicklung weiterer Reaktionen. Beide Arbeitsgruppen haben diese Chance bereits ergriffen. Die Arbeitsgruppe von Hartwig zeigte, dass ausgehend vom Dibrombiphenyl **7** direkt das Carbazol **8** in einer Ausbeute von 64% über einen Tandem-Aminierungsweg synthetisiert werden kann (Schema 4).

Die Gruppe von Buchwald entwickelte ein Tandem-Verfahren, das auf einer Hydroxidkupplung, gefolgt von der Alkylierung mit einem Alkylhalogenid beruht. In der Summe wird ein Arylhalogenid in einen Alkylarylether überführt. Die Reaktion des Arylhalogenids **9** mit Kaliumhydroxid beispielsweise führt zur Phenoxid-Zwischenstufe **10**. Zugabe eines sekundären Alkylhalogenids in Gegenwart des Phasentransferkatalysators Cetyltrimethylammoniumbromid liefert schließlich den Alkylarylether **11** in einer Gesamtausbeute von 84%. Diese neue Methode zur Synthese von Alkylarylethern vermeidet das Problem einer unerwünschten  $\beta$ -Hydrideliminierung, der man häufig bei sekundären Alkoholen in Palladium-katalysierten Veretherungen mit Arylhalogeniden begegnet. Außer-



**Schema 4.** N- und O-basierte Kaskadenreaktionen.

dem wurde eine zweite auf einer Hydroxidkupplung als erstem Schritt basierende Kaskadensequenz entwickelt. Die Kupplung von Kaliumhydroxid mit (2-Chloraryl)alkinen lieferte Phenol-Intermediate, die unter den Reaktionsbedingungen zu Benzofuranen cyclisierten.

Diese jüngsten Entwicklungen der Arbeitsgruppen von Hartwig und Buchwald bieten eine Lösung für zwei der am längsten bestehenden Probleme der Verfahren zur Palladium-katalysierten Heteroatomkupplung. Dabei haben beide Arbeitsgruppen nicht nur direkte Methoden für diese konzeptionell einfachen Transformationen entwickelt, sondern auch die potenzielle Eignung dieser neuen Reaktionen für den Aufbau von Reaktionskaskaden demonstriert. Der Erfolg beider Verfahren beruht auf der Anwendung von

Ligandsystemen, die gezielt zur Überwindung spezifischer Probleme entwickelt wurden, die als reaktivitätsbegrenzend erkannt worden waren. Noch sind Palladium-katalysierte C-S-Verknüpfungen mit Arylhalogeniden weniger weit entwickelt als die entsprechenden C-N- und C-O-Varianten, neue Bemühungen auf diesem Gebiet erbrachten jedoch erhebliche Fortschritte,<sup>[11]</sup> und es wurden indirekte Methoden beschrieben, die eine Transformation entsprechend der Kupplung von Schwefelwasserstoff verwirklichen.<sup>[12]</sup> Steht eine direkte Kupplung von H<sub>2</sub>S bevor?

Online veröffentlicht am 12. März 2007

[1] Übersichten zu Pd-katalysierten C-N- und C-O-Kreuzkupplungen mit

Arylhalogeniden: a) J. F. Hartwig in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. I* (Hrsg: E. I. Negishi), Wiley-Interscience, New York, **2002**, S. 1051 und 1097; b) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131; c) D. Prim, J.-M. Campagne, D. Joseph, B. Andrioletti, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041.

- [2] D. M. Roundhill, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1.
- [3] S. Jaime-Figueroa, Y. Liu, J. M. Muhowski, D. G. Putman, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1313.
- [4] a) S. Lee, M. Jørgensen, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2729; b) X. Huang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3417; c) D.-Y. Lee, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1169.
- [5] J. P. Wolfe, J. Åhman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367.
- [6] Zur Cu-katalysierten Aminierung von Arylhalogeniden mit Ammoniak als Nucleophil siehe: F. Lang, D. Zewge, I. N. Houpis, R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3251.
- [7] a) G. Mann, C. Incarvito, A. L. Rheinhold, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224; b) N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553.
- [8] Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028.
- [9] C. H. Burgos, T. E. Bader, X. Huang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4427; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4321.
- [10] K. W. Anderson, T. Ikawa, R. E. Tundel, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694.
- [11] Zum Beispiel: a) T. Itoh, T. Mase, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587; b) M. A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180.
- [12] a) M. Kreis, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 313; b) T. Itoh, T. Mase, *Org. Chem.* **2006**, *71*, 2203.