

Phenanthrolinliganden in Aryl-Palladium-Hydrazinato-Komplexen: Katalysatoren für die effiziente Kupplung von Azoverbindungen mit Arylborsäuren**

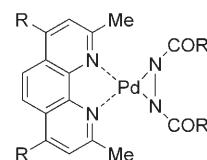
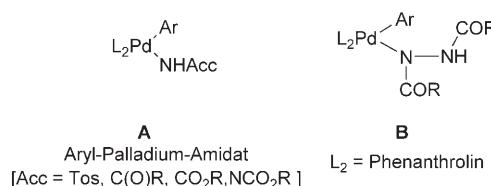
Kilian Muñiz* und Alvaro Iglesias

Professor Ekkehart Winterfeldt zum 75. Geburtstag gewidmet

Palladium-katalysierte Kupplungen haben in der modernen Synthese eine überragende Bedeutung. Neben der breit entwickelten Methodik der C-C-Bindungsknüpfung^[1] sind in den vergangenen Jahren auch Verfahren zur C-Heteroatom-Knüpfung entwickelt worden.^[2] Insbesondere die als Buchwald-Hartwig-Kupplung bekannte Synthese von Anilinderivaten über die Kupplung von Aminen an Arylhalogenide, -triflate und -tosylate verfügt über eine große Anwendungsbreite,^[3,4] die neben den etablierten Aryl-Kupplungen kürzlich auch um Vinylkupplungen erweitert wurde.^[5]

Obwohl derartige Kupplungen hinsichtlich einfacher Amine als optimiert gelten dürfen, stehen generelle Verfahren für die Kupplung mit Amiden immer noch aus und sind Gegenstand der Forschung. Insbesondere die selektive Bildung der erforderlichen Aryl-Palladium-Amidat-Komplexe **A** (Schema 1) als unmittelbare Vorstufen für die reduktive Eliminierung von N-arylierten Amiden ist ein erhebliches Problem bei der Entwicklung von effizienten Katalysen. Katalyseexperimente von Yin und Buchwald^[6] und stöchiometrische Studien von Hartwig und Mitarbeitern^[7] an einem Xantphos-Komplex (Xantphos = 9,9-Dimethyl-4,5-bis(di-phenylphosphanyl)xanthen) haben kürzlich gezeigt, dass hohe Temperaturen von bis zu 110 °C für diesen Schritt benötigt werden. Wir beschreiben hier eine Methode zur katalytischen Bildung von Aryl-Stickstoff-Bindungen aus einem intermediären Palladium-Amidat-Komplex **B** mit Phenanthrolinliganden (Schema 1).

Vor kurzem synthetisierten wir die Palladiaziridine **1a–c** und identifizierten sie als Schlüsselintermediate in der katalysierten Reduktion von Azoverbindungen unter homogenen Bedingungen, wobei die Protonolyse der beiden Pd-N-



- 1a** ($R = \text{Ph}$, $R' = \text{OEt}$)
1b ($R = \text{Ph}$, $R' = \text{O}i\text{Pr}$)
1c ($R = \text{Ph}$, $R' = \text{O}i\text{Bu}$)
1d ($R = \text{Ph}$, $R' = \text{OBn}$)
1e ($R = \text{Ph}$, $R' = 1\text{-Piperidinyl}$)
1f ($R = \text{H}$, $R' = \text{O}i\text{Pr}$)

Schema 1. Aryl-Palladium-Amidato-Komplexe **A** und **B** als Schlüsselintermediate und Palladiaziridine **1a–f**.

Bindungen der entscheidende Schritt ist.^[8] Hinsichtlich einer weitergehenden Untersuchung des Reaktionsverhaltens von Palladiaziridinen erwarteten wir, dass der gespannte Pd-N-N-Dreiring in den Komplexen **1** in der Lage sein sollte, mit Arylierungsreagentien wie Phenylboronsäure oder Phenyltributylstannan zu den entsprechenden η^1 -Hydrazinato-Verbindungen **B** zu reagieren. Derartige Komplexe sollten reduktive Eliminierungen eingehen können und auf diesem Wege arylierte Hydrazine liefern. Da der ursprüngliche Komplex **1** aus dem dabei entstehenden Palladium(0)-Komplex durch Anlagerung eines Azodicarboxylats regeneriert werden kann,^[8] sollte auf diesem Wege die Entwicklung einer katalysierten Umsetzung von Azodicarbonsäureestern zu arylierten Hydrazinen im Rahmen einer generellen Kupplung aus Aryl-Palladium-Amidaten realisierbar sein^[9] und damit weiterführende katalytische Funktionalisierungen von N-N-Mehrachbindungen ermöglicht werden.^[10] Dieses Konzept erwies sich in der Tat als tragfähig für die Entwicklung eines neuen katalytischen Prozesses.

Nach einigen Optimierungen wurde gefunden, dass ein katalytischer Phenyltransfer auf freie Azodicarbonsäureester tatsächlich mit hohen Ausbeuten abläuft, wenn man in Gegenwart von 5 Mol-% vorab hergestelltem Palladiaziridin **1** als Katalysator arbeitet (Tabelle 1). Die Wahl eines aproti-

[*] Prof. Dr. K. Muñiz, A. Iglesias

Institut de Chimie, UMR 7177, Université Louis Pasteur
4 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg Cedex (Frankreich)
Fax: (+33) 390 245 193
E-Mail: muniz@chimie.u-strasbg.fr

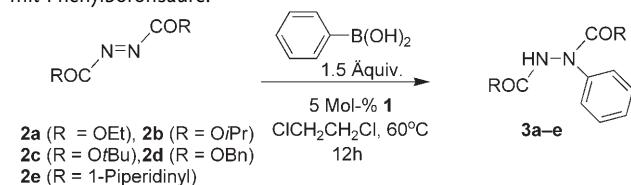
und

Kekulé-Institut für Organische Chemie, Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, der Otto-Röhm-Gedächtnisstiftung, der DFG (SFB 624) und der ANR unterstützt. A.I. dankt der Fundación La Caixa-DAAD für ein Promotionsstipendium.

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

Tabelle 1: Palladiumkatalysierte Kupplung von Azodicarbonsäureestern mit Phenylboronsäure.



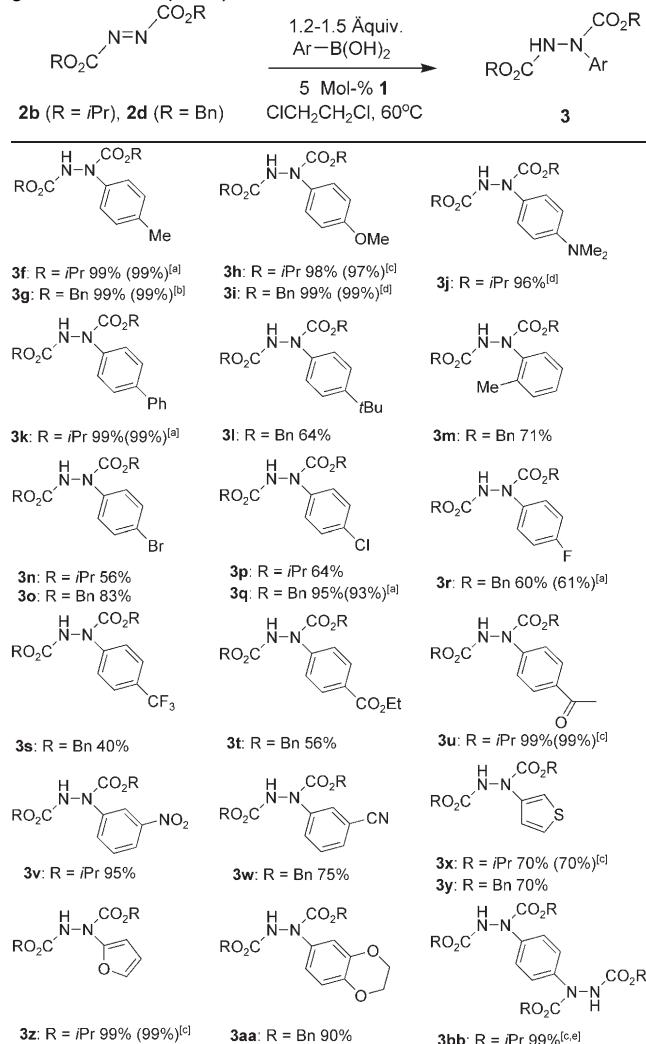
| Substrat | Produkt | Ausbeute [%] ^[a] |
|--------------------------|-----------|-----------------------------|
| 2a | 3a | 92 (88) |
| 2b ^[b] | 3b | 97 (94) |
| 2b ^[c] | 3b | 98 |
| 2b ^[d] | 3b | 97 (90) |
| 2b ^[d] | 3b | 98 (94) |
| 2c | 3c | 82 (78) |
| 2d | 3d | 94 (94) |
| 2e | 3e | 88 |

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt bei quantitativer Umsatz (> 99% Bildung von **3** laut GC-Kontrolle). Ausbeuten basieren auf 1-mmol-Ansätzen und sind auf 1.05 mmol maximale Ausbeute berechnet. Werte in Klammern beziehen sich auf Reaktionen bei Raumtemperatur. [b] Reaktion mit 1 Mol-% Katalysator (max. Ausbeute 1.01 mmol). [c] Reaktion mit *in situ* aus [(Bathocuproin)Pd(dba)] erzeugtem Katalysator (max. Ausbeute 1 mmol). [d] Reaktion mit **1f**.

schen Lösungsmittels ist hierbei entscheidend, und 1,2-Dichlorethan ergab die besten Ergebnisse. Eine Temperatur von 60°C ist bereits ausreichend für einen vollständigen Umsatz innerhalb von 12 Stunden. Die Reaktion läuft auch bei Raumtemperatur ab, wenn die Reaktionszeit auf 20 Stunden verlängert wird. Selbst bei einer Katalysatorbeladung von nur 1 Mol-% wird nach 48 h eine quantitative Produktbildung festgestellt. Das Palladiaziridin kann auch unmittelbar *in situ* aus [(Bathocuproin)Pd(dba)] (dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton) ohne Verlust an katalytischer Aktivität gebildet werden. Dies ermöglicht einen einfachen Zugang zum Katalysator ohne vorherige Isolierung von **1**. Der Katalysator **1f** mit Neocuproin-Ligand ist gleichermaßen effizient. Das neue Amid-Derivat **1e** ergab ebenfalls eine saubere Reaktion und erweitert die Bandbreite der Palladiaziridinstrukturen und der eigentlichen Katalyse um Harnstoff-Derivate.

Die beobachtete Reaktivität gründet sich wesentlich auf die verwendeten Phenanthrolinliganden Bathocuproin und Neocuproin.^[11,12] Konventionelle Bisphosphan-, Monophosphoran- oder NHC-ligierte Palladiumkomplexe (NHC = N-heterocyclisches Carben) sind in der untersuchten Reaktion vollkommen ineffizient und führen lediglich zur Bildung von Biphenyl.^[13] Unter den gewählten Bedingungen ist die Reaktion von großer Bandbreite. Für drei repräsentative Palladiaziridin-Katalysatoren **1b**, **1d** und **1f** gibt Tabelle 2 eine Übersicht über die Arylierung von Azoverbindungen, die unter Standardbedingungen durchweg selektiven Aryltransfer ergeben und vollkommen nebenproduktfrei verlaufen. Als Azoverbindungen wurden die beiden Ester **2b** und **2d** ausgewählt, von denen das Benzyllderivat im Regelfall die besseren Ausbeuten lieferte. Hinsichtlich der Arylgruppierung wurden außer der Phenylboronsäure achtzehn weitere Derivate inklusive eines *ortho*-Substitutionsmusters getestet,

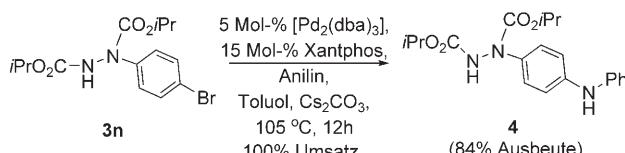
Tabelle 2: Produkte der Palladium-katalysierten Kupplung von Azodicarbonsäureestern mit Arylboronsäuren im 1-mmol-Maßstab (Ausbeuten an isoliertem Produkt bei quantitativer Umsatz (> 99% Bildung von **3** laut GC-Kontrolle), berechnet auf 1.05 mmol maximale Ausbeute für Reaktionen mit vorab hergestelltem Katalysator und 1.0 mmol mit *in situ* generiertem Katalysator).



[a] Mit *in situ* generiertem Katalysator. [b] Reaktion bei Raumtemperatur. [c] Mit Neocuproin-Katalysator **1f**. [d] 3 h Reaktionszeit. [e] In DMF als Lösungsmittel. Verhältnis Diboronsäure/**2b** = 1:2.2.

die allesamt in guten bis vollständigen Ausbeuten reagierten. Im Allgemeinen geben elektronenreiche Substituenten eine schnellere Reaktion, und die Reaktion kann bereits bei Raumtemperatur verlaufen. Neben elektronenreichen und -neutralen Arylsubstituenten werden zudem Halogene, elektronenziehende Substituenten in *para*- und *meta*-Position sowie Heterocyclen wie Thiophen und Furan problemlos akzeptiert. 1,4-Phenyldiboronsäure liefert das Biskupplungsprodukt **3bb** in quantitativer Ausbeute, wobei aus Löslichkeitgründen in DMF gearbeitet wurde. Insgesamt verlaufen die Reaktionen unter milden Bedingungen ohne Absolutbedingungen. Der für Kreuzkupplungen häufig gefundene Fall einer Abhängigkeit von der Base besteht hier nicht, was die Bildung von Abfallsalzen minimiert.

Im Falle von 4-Chlor- und 4-Bromphenylboronsäure blieben die jeweiligen Aryl-Halogen-Bindungen während der Kupplungskatalyse intakt. Dieser Befund belegt, dass eine mögliche Buchwald-Hartwig-Kupplung unter den gewählten Bedingungen des Phenanthrolin-Palladium-Katalysators nicht konkurrenzfähig ist. Wird dagegen das Produkt **3n** in einer nachfolgenden Reaktion einer konventionellen Buchwald-Hartwig-Kupplung mit Anilin in Gegenwart eines Xantphos-Palladium-Katalysators unterzogen,^[14] so erhält man ausschließlich die Anilin-Übertragung zum Diaminobenzol-Derivat **4** (Schema 2). Diese Reaktion verdeutlicht den entscheidenden Einfluss des Chelatliganden auf den Verlauf der Kupplungsreaktion, der eine gezielte Reaktivitätsdifferenzierung ermöglicht.

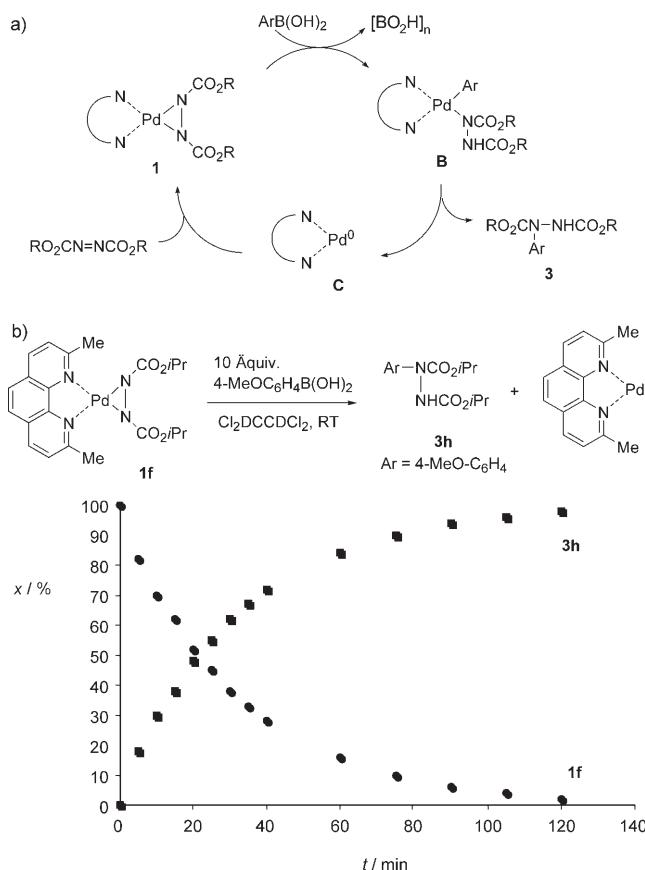


Ein Katalyzyklus zur mechanistischen Erklärung der C-N-Kupplung von Azodicarbonsäureestern mit Arylboronsäuren wird in Abbildung 1a vorgeschlagen. Die Reaktion beginnt mit der Arylübertragung aus der Boronsäure auf das Palladiumzentrum unter gleichzeitiger Öffnung des Palladadiaziridins, wodurch Komplex **B** entsteht. Eine reduktive Eliminierung des monoarylierten Hydrazins **3** aus dem Amidatkomplex **B** führt zum Palladium(0)-Komplex **C**. Angesichts der erwähnten Schwierigkeiten bei sp²-Kohlenstoff-Amid-Kupplungen in klassischen Buchwald-Hartwig-Reaktionen ist der spontane Ablauf dieses Schrittes von erheblicher Bedeutung.

Zudem finden unter den von uns gewählten Bedingungen keine Hydridaustauschprozesse auf der Stufe von **B** statt, da in keinem Fall die Bildung von N,N'-bisarylierten Hydraziden beobachtet wurde. Somit muss es sich bei **B** um ein kurzlebiges Intermediat handeln. Erste NMR-Mechanismusstudien für die Reaktion von **1f** mit 10 Äquivalenten Boronsäure unter Katalysebedingungen (30°C , $c = 0.2\text{ M}$) in Tetrachlorethan zeigen eine glatte Umsetzung zu **3h** innerhalb von 2 h (Abbildung 1b). Unter diesen Bedingungen wird der intermediäre Komplex **B** nicht beobachtet. Dies spricht erneut dafür, dass die reduktive Eliminierung von **3** aus **B** schnell verläuft.^[15]

Aus Komplex **C** wird schließlich das Palladadiaziridin durch Koordination von freiem Azodicarbonsäureester regeneriert. Dadurch dient die Azoverbindung neben ihrer Rolle als Vorstufe des Hydrazidprodukts auch als Reoxidationsmittel für das Palladium. Dies ist eine wesentliche Vereinfachung gegenüber verwandten oxidativen Kupplungen wie der oxidativen Heck-Reaktion mit Boronsäuren und Alkenen, bei denen die Reoxidation mit molekularem Sauerstoff zusätzliche Additive erfordert.^[16]

Wir haben ein selektives, mildes und effizientes Verfahren zur Palladium-katalysierten Kupplung von Arylboronsäuren



an Azoverbindungen unter Bildung von *N*-Arylhydraziden entwickelt. Der Schlüsselschritt ist die erste allgemeine reduktive C-N-Bindungsbildung aus einem Palladium-Amidat-Komplex. Der Verlauf dieser Reaktionen, die bereits bei Raumtemperatur erfolgen können, hängt in starkem Maße von den beteiligten Liganden ab, und Phenanthrolinderivate sind gegenwärtig in diesem Prozess konkurrenzlos. Wir erwarten jedoch, dass diese Liganden breitere Verwendung in der direkten Funktionalisierung von Amiden finden werden, und untersuchen derartige Reaktionen zurzeit.

Eingegangen am 22. Januar 2007,
veränderte Fassung am 15. Mai 2007
Online veröffentlicht am 19. Juli 2007

Stichwörter: Amide · Arylboronsäuren · C-N-Kupplungen · Hydrazine · Palladium

[1] Übersichten: a) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, 2004; b) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E.-i. Negishi), Wiley, New York, 2002; c) *Top. Curr. Chem.* 2002, 219 (Hrsg.: N. Miyaura); d) *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

- [2] a) A. R. Murci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 133; b) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2090; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046; c) J. F. Hartwig, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1936; d) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 852; e) B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599.
- [3] Übersichten: a) J. F. Hartwig, *Synlett* **2006**, 1283; b) S. L. Buchwald, C. Mauger, G. Mignani, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 23; c) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805.
- [4] Eine ausführliche mechanistische Untersuchung: S. Shekhar, P. Rynberg, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3584.
- [5] Übersicht: J. Barluenga, C. Valdés, *Chem. Commun.* **2005**, 4891.
- [6] a) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6043; b) J. Yin, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1101.
- [7] K.-i. Fujita, M. Yamashita, F. Puschmann, M. Martinez Alvarez-Falcon, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9044.
- [8] K. Muñiz, M. Nieger, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2305.
- [9] Zur Problematik einer Pd-katalysierten Amidierung mit einfachen Hydrazinen, Hydraziden und Carbamat-geschützten Hydrazinen siehe Lit. [3a].
- [10] a) R. R. Schrock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 17087; b) M. Hidai, Y. Mizobe, *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 358.
- [11] Zur Rolle von Phenanthrolinliganden in Heck-Kupplungen siehe: a) W. Cabri, L. Candiani, A. Bedeschi, A. Santi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7421; b) M. M. S. Andappan, P. Nilsson, M. Larhed, *Chem. Commun.* **2004**, 218; c) M. M. S. Andappan, P. Nilsson, H. v. Schenck, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5212.
- [12] Zu mechanistisch nicht verwandten, unkatalysierten Umsetzungen von metallierten Arenen mit Azodicarbonsäureestern siehe: a) R. Velarde-Ortiz, A. Guijarro, R. D. Rieke, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9157, zit. Lit.; b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Veerendhar, R. S. Rao, K. Nagaiah, *Chem. Lett.* **2002**, 318; c) mechanistisch nicht verwandte Kupfer-katalysierte Variante: T. Uemura, N. Chatani, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8631.
- [13] Derartige Aryl-Aryl-Kupplungen sind bekannt unter Verwendung von Sauerstoff als Oxidationsmittel: a) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11–59; b) C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakmini, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6829; c) unveröffentlichte Kontrollexperimente unserer Arbeitsgruppe belegen, dass dppf- und Binap-ligierte Pallada-diaziridine zwei Aryreste aus Arylboronsäuren addieren und freies 1,2-Dicarbamoylhydrazin abspalten. In diesen Verläufen dienen Azodicarbonsäureester also als einfaches Reoxidationsmittel für Palladium, vergleichbar dem Sauerstoff in der aeroben Variante.
- [14] K. W. Anderson, M. Mendez-Perez, J. Priego, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9563.
- [15] Ausführliche mechanistische Untersuchungen zur Detektion von Intermediaten des Typs **B** sowie Syntheseansätze zu deren Isolierung sind gegenwärtig im Gange.
- [16] a) Y. c. Jung, R. K. Mishra, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2231; b) C. H. Yoon, K. S. Yoo, S. W. Yi, R. K. Mishra, K. W. Jung, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4037, zit. Lit.