

Katalytische C-C-, C-N- und C-O-Ullmann-Kupplungen

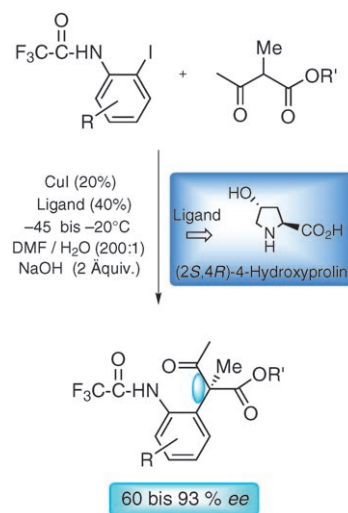
Florian Monnier* und Marc Taillefer*

Arylierungen · Enantioselektivität ·
Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Kupfer

Seit mehr als einem Jahrhundert sind kupferkatalysierte Arylierungen von Nucleophilen (Ullmann-, Ullmann-Goldberg- und Ullmann-Hurtley-Kondensationen) als äußerst nützliche Methoden für die Bildung von C(Aryl)-N-, C(Aryl)-C- und C(Aryl)-O-Bindungen bekannt.^[1] Diese Reaktionen sind Bestandteil vieler industrieller Anwendungen, z. B. bei der Synthese von Zwischenstufen und Endprodukten in den Lebenswissenschaften und bei Polymerisationen. Allerdings konnte bis 2000 nicht das volle Potenzial der Ullmann-Kondensationen ausgeschöpft werden: Häufig waren drastische Reaktionsbedingungen notwendig, die Substratauswahl war begrenzt und die Ausbeuten waren mäßig, was die präparative Bandbreite einschränkte. Die Kondensationen wurden bei Temperaturen bis zu 210 °C durchgeführt, oft in Gegenwart stöchiometrischer Mengen der Kupferreagentien und normalerweise mit aktivierten Halogenarenen.^[1] Allerdings demonstrierten einige bahnbrechende Untersuchungen, dass die Reaktion schneller verläuft, wenn die Arylierung in Gegenwart eines organischen Additivs durchgeführt wird.^[2] Es wurde angenommen, dass die Additive die Löslichkeit des Kupferkatalysators erhöhen, ihre genaue Wirkung wurde jedoch nicht aufgeklärt. 2001 erzielten zwei Arbeitsgruppen schließlich bedeutende Fortschritte, indem sie vielseitige und sehr effiziente Kupfer-Ligand-Systeme (für die C-C-, C-N- oder C-O-Kupplung) entwickelten,^[3] die die Verwendung katalytischer Mengen des Metalls unter milden Bedingungen (90–110 °C) ermöglichten. Diese Untersuchungen fachten das Interesse an katalytischen Reaktionen des Ullmann-Typs wieder an. Viele Arbeitsgruppen haben bereits weitere Kupfer-Ligand-Systeme entwickelt, um die Vielseitigkeit und Effizienz der Kupplungsreaktionen zu verbessern. Wir stellen hier aktuelle Entwicklungen bei enantio- und chemoselektiven Reaktionen unter Verwendung eines Kupferkatalysators vor.

Ma und Mitarbeiter berichteten kürzlich von einer Cu^I-katalysierten asymmetrischen Kupplung von 2-Iodtrifluoracetaniliden mit 2-Methylacetoacetaten in Gegenwart von (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin, das sowohl als Ligand wie auch als

chirale Quelle fungiert (Schema 1).^[4a] Diese Methode liefert 2,2-Arylmethylacetoacetate unter Bildung enantiomerenreiner quartärer α -Arylzentren. Die asymmetrischen Pro-

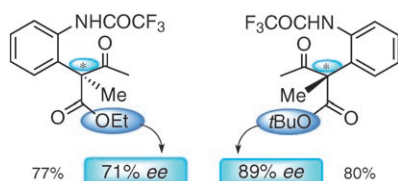


Schema 1. CuI-katalysierte enantioselektive Kupplung von 2-Iodtrifluoracetaniliden mit 2-Alkylacetoacetaten.

dukte wurden nach 3–36 h in DMF mit Spuren von Wasser in Gegenwart von NaOH bei sehr niedrigen Temperaturen (–45 bis –20 °C) in guten Ausbeuten erhalten (Schema 1). Dieser Beitrag ist aus zwei Gründen bemerkenswert: Die effektive Reaktionstemperatur ist die niedrigste bisher für eine Ullmann-Kupplung verwendete. (Die niedrigste Temperatur, die vordem für C-O-,^[4b,g] C-N-,^[4c,f,g] und C-C-Kupplungen^[4e] verwendet wurde, war Raumtemperatur.) Diese niedrige Temperatur trägt möglicherweise zum zweiten bedeutenden Merkmal bei: Die Reaktion ist das erste Beispiel einer katalytischen asymmetrischen C-C-Ullmann-Kupplung. Die Autoren zeigten, dass die *ee*-Werte der Produkte von den Eigenschaften der Esterfunktion im 2-Alkylacetoacetat abhängen (Schema 2): Ein großer β -Ketoester, z. B. eine CO₂tBu-Gruppe, liefert bis zu 89 % *ee*, wogegen die weniger gehinderte CO₂Et-Gruppe nur bis zu 71 % *ee* ergibt.

Wichtig für die Gesamteffizienz des Systems sind auch die elektronischen Eigenschaften der Iodarene. Die Autoren setzten unterschiedlich substituierte Iodarene ein und beobachteten, dass Elektronendonoren am aromatischen Ring zu hohen Umsätzen und Enantiomerenüberschüssen führen

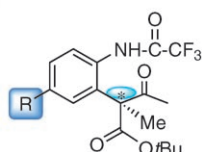
[*] Dr. F. Monnier, Dr. M. Taillefer
CNRS, UMR 5253
Institut Charles Gerhardt Montpellier
Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés
ENSCMontpellier
8, rue de l'Ecole Normale, 34296 Montpellier Cedex 5 (France)
Fax: (+33) 4-6714-4319
E-Mail: florian.monnier@enscm.fr
marc.taillefer@enscm.fr



Schema 2. Einfluss der Größe der Esterfunktion auf den Enantiomerenüberschuss.

(Schema 3). Substrate mit Elektronenakzeptoren ergaben hingegen entweder niedrige Ausbeuten bei den verwendeten Temperaturen (-45°C , Bildung von Nebenprodukten durch

R	Ausb./%	ee/%	T/°C
Me	79	93	-45
CH ₂ OH	77	91	-45
OMe	78	87	-45
F	81	83	-30
I	79	81	-20
CO ₂ Me	29	60	-45



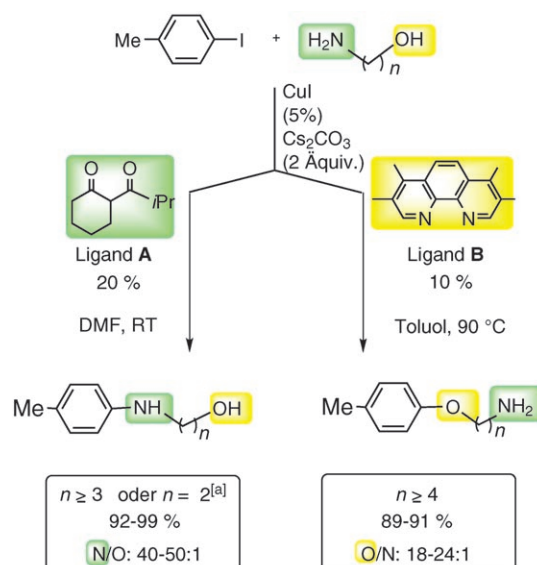
Schema 3. Einfluss des Substituenten R auf die katalytische Aktivität und den Enantiomerenüberschuss.

Homokupplung) oder erforderten höhere Temperaturen (-20 bis -30°C) für zufrieden stellende Ausbeuten. Wie erwartet, führen höhere Temperaturen offensichtlich zu niedrigerer Enantiomerenreinheit. Schließlich zeigten die Autoren auch die Bedeutung des Liganden bei der Reaktion auf: So scheint der OH-Substituent am Prolinring entscheidend für eine gute Enantioselektivität und Ausbeute zu sein. Allerdings wird der Einfluss des Liganden bisher nicht gut verstanden.

Die Effizienz dieses katalytischen Systems wurde auf eine gute Abstimmung der oben diskutierten Parameter zurückgeführt. Als entscheidend wird von den Autoren das Vorhandensein eines *ortho*-Substituenten im Iodaren gesehen, der durch Bildung einer Chelatbindung zwischen dem Sauerstoffatom ($\text{NH}-\text{C}=\text{O}$) und dem Kupferzentrum bei der Stabilisierung von Zwischenstufen im katalytischen Zyklus mitwirken könnte.^[4b,d] Die Reaktion von Ma et al. ist eine der ersten metallkatalysierten asymmetrischen α -Arylierungen eines β -Ketoesters. Einige Beispiele katalytischer asymmetrischer α -Arylierungen von Enolaten wurden bereits beschrieben, diese wurden jedoch unter Verwendung von Pd-^[5a] oder Ni-Vorstufen^[5b,c] durchgeführt.

Ungeachtet seiner Bedeutung für die asymmetrische Katalyse ist das System von Ma et al. in seiner Anwendung eingeschränkt: Erstens setzt es bisher nur Iodarene effizient um, während die preisgünstigeren Bromarene die entsprechenden Kupplungsprodukte in mäßigen Ausbeuten (43 %) und Enantiomerenüberschüssen (37 % ee) liefern. Zweitens ist ein chelatbildender Substituent in *ortho*-Position erforderlich, wie die Autoren bereits in einer früheren Publikation über eine C-O-Bindungsbildung mithilfe eines verwandten Systems berichteten.^[4b]

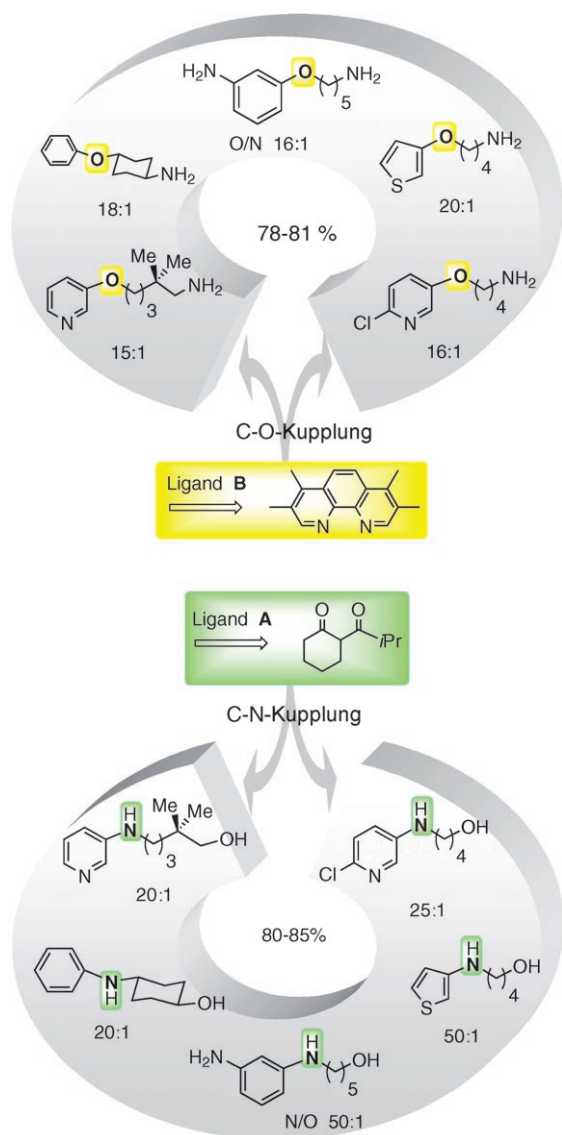
2002 hatten Job und Buchwald einige interessante Syntheserouten beschrieben, die die selektive kupferkatalysierte N- oder O-Arylierung von β -Aminoalkoholen durch Iodarene in Abwesenheit jeglicher zusätzlicher Liganden ermöglichen.^[6] Allerdings ließen sich mit dieser Reaktion keine längeren Aminoalkohole kuppeln, was ihre Anwendungsbreite stark einschränkte. Nach Buchwald und Mitarbeitern könnte der Grund hierfür sein, dass die längeren Aminoalkohole nicht als Ligand für die Kupfersalze wirken können, während die β -Aminoalkohole dazu in der Lage sind. Die Autoren postulierten, dass der Zusatz von Liganden diese Einschränkung aufheben könne und bestätigten diese Hypothese schließlich 2007, indem sie effiziente Kupfer-Liganden-Systeme entwickelten, mit denen die N- oder O-Arylierung von längeren Aminoalkoholen durch Iodarene chemoselektiv erfolgt (Schema 4: Experiment mit Iodtoluol).^[7]



Schema 4. N- und O-Arylierung von Aminoalkoholen. [a] Ohne Ligand.

In den untersuchten Reaktionen wurden bei Verwendung des β -Diketons **A** als Ligand Aminoalkohole variabler Größe bevorzugt N-aryliert; damit sind β -Diketone effiziente Liganden^[4c,8] für die N-Arylierung aliphatischer Amine. Der Phenanthrolinligand **B** lieferte hingegen das O-Arylierungsprodukt; Liganden vom Typ **B** sind also geeignet für die O-Arylierung und O-Vinylierung von Phenolen oder aliphatischen Alkoholen^[9]. Die selektive N-Arylierung von Aminoalkoholen konnte wie erwartet bei 25°C durchgeführt werden^[4c]. Beim Einsatz von Aminoalkoholen mit C_3 – C_6 -Abstandhaltern (Schema 4, $n = 3$ – 6) wurden die Produkte in ausgezeichneten Ausbeuten (96–99 %) und mit Chemoselektivitäten von bis zu 45:1 (Kupplungsverhältnis N/O) erhalten. Für Ethanolamin (C_2 -Abstandhalter) wurde hingegen nur eine niedrige Chemoselektivität erreicht. Wie aber früher bereits berichtet wurde, kann Ethanolamin ohne Liganden effizient und selektiv am N-Atom aryliert werden (92 %; 40:1).^[7] Gute Ausbeuten bei der O-Arylierung von Aminoalkoholen wurden für Abstandhalter aus mindestens vier

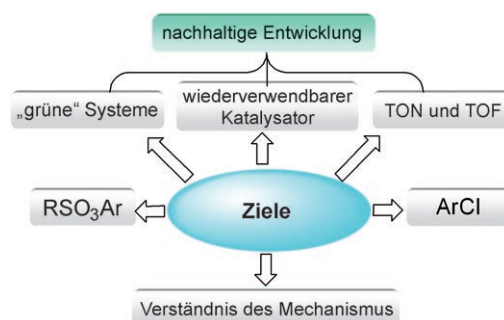
Methyleinheiten erhalten (Schema 4, $n \geq 4$). Hierfür sind allerdings höhere Temperaturen notwendig (90°C in Toluol), und die Selektivitäten sind zwar gut, aber im Vergleich zu jener der N-Arylierung niedrig (Kupplungsverhältnis (O/N) 18:1–24:1). Akzeptable Ergebnisse wurden für das kürzere 3-Amino-1-propanol erhalten, aber nur in Abwesenheit eines zusätzlichen Liganden. Diese Methode wurde auf verschiedene Iod(hetero)arene und Aminoalkohole angewendet (Schema 5). Die Ausbeuten waren sehr gut, und die N-Selektivität war für jedes Substrat höher als die O-Selektivität. Diese Kombination von orthogonalen und komplementären katalytischen Systemen eröffnet den Zugang zu einem breiten Spektrum arylierter Aminoalkohole unterschiedlicher Größe. Buchwald und Mitarbeiter schlugen vor, dass die beobachteten Selektivitäten eng mit der Fähigkeit des Liganden verknüpft sind, Elektronen auf das Cu^{I} -Zentrum zu übertragen. Eine N-Arylierung wäre durch das Paar $\{(\mathbf{A}^-)\text{Cu}^{\text{I}}\}$ begünstigt, da es weniger elektrophil ist und so die Komplexbildung des



Schema 5. Chemoselektive N- und O-Arylierung von Aminoalkoholen mit Iod(hetero)arenen: orthogonale Katalysatorsysteme.

Alkohols erschwert. Diese Annahme wurde durch DFT-Rechnungen bestätigt. Der stärker saure $\{(\mathbf{B})\text{Cu}^{\text{I}}\}$ -Komplex würde zur Bildung einer größeren Menge an kupfergebundenem Alkohol führen, dessen leichte Deprotonierung die O-Arylierung begünstigen würde. Dieses elegante System ist allerdings auf Iodarene beschränkt und hat daher dieselben Einschränkungen wie das System von Ma et al. Laut den Autoren sind noch weitere Studien notwendig, um die genaue Rolle der Liganden zu verstehen.

Die bisherigen Untersuchungen sind zweifelsohne interessante Fortschritte hinsichtlich der Enantioselektivität^[4a] und Chemoselektivität,^[6] und in den letzten Jahren wurden noch weitere wichtige Erfolge auf dem Gebiet der kupferkatalysierten Ullmann-Reaktionen erzielt. Zukünftige Forschungsziele fallen in den Bereich der nachhaltigen Entwicklung (Schema 6), z.B.:^[1e]



Schema 6. Wichtige Forschungsziele auf dem Gebiet der Ullmann-Reaktionen. TON: Turnover-Zahl, TOF: Turnover-Frequenz.

- Neue Liganden oder Systeme, die mit kleinerer Katalysatorbeladung auskommen ($\leq 1\% [\text{Cu}] \text{mol}^{-1}$), um den Umsatz und die Turnover-Frequenz (kürzere Reaktionszeiten) zu steigern. Damit sollen die Kupferabfälle reduziert und ökonomischere Systeme erhalten werden.^[10]
- Trägerfixierte Kupfer-Ligand-Systeme, die sich wiederaufarbeiten lassen und die Wiederverwendung gut definierter Katalysatoren ermöglichen.^[11] Ein weiterer Vorteil dieser Herangehensweise ist, dass es durch die Fixierung des Metalls leichter ist, eine niedrige Resttoxizität nach der Aufarbeitung der Reaktionsgemische zu erreichen. Dies ist von Bedeutung bei der Wirkstoffsynthese.
- Einfache Systeme, die unter umweltfreundlichen Bedingungen arbeiten; z. B. Verwendung eines umweltfreundlichen Lösungsmittels oder ligandenfreie oder lösungsmittelfreie Reaktionen.^[12]
- Systeme, die den Ersatz der Brom- und Iodarene durch die weniger reaktiven Chlor- und Sulfonsäureverbindungen ermöglichen: Die Chlorarene sind preisgünstiger, und die Arensulfonsäuren könnten die Einführung von Phenolchemie in diese Ullmann-Reaktion ermöglichen.

Die niedrigen Kosten des Kupfers und die Verwendung leicht verfügbarer Liganden sind ein unbestreitbarer Vorteil gegenüber den teuren Palladium-Ligand-Systemen (häufig werden teure Liganden verwendet);^[1e] allerdings ergänzen sich die beiden Katalysearten. Im Hinblick auf die oben an-

geführten Ziele ist festzustellen, dass Pd-Katalysatoren bereits zu hocheffizienten Systemen geführt haben. Außerdem wird der Mechanismus der Palladiumkatalyse besser verstanden als jener der Kupferkatalyse, der bisher nur wenig untersucht ist.^[13] Die Aufklärung des Mechanismus könnte dazu beitragen, dass die genannten Ziele zumindest teilweise erreicht werden. Dies wird voraussichtlich eine der interessantesten Aufgaben in der zukünftigen Entwicklung katalytischer Ullmann-Reaktionen sein.

Online veröffentlicht am 27. März 2008

- [1] a) F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382–2384; b) I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691–1692; Reaktionen vom Ullmann-Goldberg-Typ (C-O-, C-N- und C-S-Kupplung): c) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5558–5607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400–5449; d) K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Synlett* **2003**, 2428–2439; allgemeinere kupfervermittelte Kreuzkupplungen: e) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337–2364; f) H. J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5607–5622.
- [2] a) H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3624–3626; b) C. Couture, A. J. Paine, *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 111–120; c) R. Oi, C. Shimakawa, S. Takenaka, *Chem. Lett.* **1988**, 899–900; d) D. Ma, Y. Zhang, J. Yao, S. Wu, F. Tao, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12459–12467; e) A. Kiyomori, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2657–2660; f) H. B. Goodbrand, N.-X. Hu, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 670–674.
- [3] Zwei wichtige Durchbrüche der Arbeitsgruppen von Taillefer und Buchwald: a) M. Taillefer, H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, Fr 2833947-WO 0353225 (Pr. Nb. Fr 2001 16547), **2001**; M. Taillefer, H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, A. Ouali, Fr 2840303-WO 03101966 (Pr. Nb. Fr 2002 06717), **2002**; b) S. L. Buchwald, A. Klapars, J. C. Antilla, G. E. Job, M. Wolter, F. Y. Kwong, G. Nordmann, E. J. Hennessy, WO 02/085838 (Priority number US 2001 0286268), **2001**.
- [4] a) X. Xie, Y. Chen, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16050–16051; b) Q. Cai, B. Zou, D. Ma, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1298–1301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1276–1279; c) A. Shafir, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8742–8743; d) B. Zou, Q. Yuan, D. Ma, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2652–2655; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2598–2601; e) S. F. Yip, H. Y. Cheung, Z. Zhou, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3469–3472; f) H. J. Cristau, P. P. Cellier, J. F. Spindler, M. Taillefer, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695; g) A. Ouali, R. Laurent, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, M. Taillefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15990.
- [5] a) J. Åhman, J. P. Wolfe, M. V. Troutman, M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1918–1919; b) D. J. Spielvogel, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3500–3501; c) G. Chen, F. Y. Kwong, H. O. Chan, W.-Y. Yu, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2006**, 1413–1415.
- [6] G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3703–3706.
- [7] A. Shafir, P. A. Lichtor, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3490–3491.
- [8] Aromatische Aminierung von Bromarenen: B. de Lange, M. H. Lambers-Verstappen, L. Schmieder-van de Vondervoort, N. Sereinig, R. de Rijk, A. M. de Vries, J. G. de Vries, *Synlett* **2006**, 3105–3109.
- [9] a) R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4315–4317; b) M. Wolter, G. Nordmann, G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, 4, 973–976; c) G. Nordmann, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4978–4979; d) B. H. Lipshutz, J. B. Unger, B. R. Taft, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1089–1092.
- [10] Über akzeptable Turnover-Zahlen (bis ca. 1500) für kupferkatalysierte Reaktionen, bei allerdings langen Reaktionszeiten, wurde berichtet; siehe z. B.: A. Ouali, J. F. Spindler, H. J. Cristau, M. Taillefer, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 499–505, zit. Lit.
- [11] a) Verwendung von auf Kieselgel fixiertem Kupfer für die C-O-Kupplung: T. Miao, L. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 95–99; b) Verwendung von Kupfernanopartikeln für die C-S-Kupplung: L. Rout, T. K. Sen, T. Punniyamurthy, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5679–5682; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5583–5586.
- [12] a) Beispiel einer neueren C-S-Kupplung in Wasser: M. Carril, R. SanMartin, E. Dominguez, I. Tellitu, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5100–5105; b) ligandenfreie Reaktion: M. Taillefer, N. Xia, A. Ouali, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 952–954; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 934–936; c) lösungsmittelfreie Reaktion: M. Taillefer, H. J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler (Rhodia Chimie, Fr.), französische Patentanmeldung, 2859205 A1 20050304, **2005**; d) A. Correa, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2673–2676.
- [13] a) E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4120–4121; b) A. Ouali, J.-F. Spindler, A. Jutand, M. Taillefer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1906–1916; c) A. Ouali, J.-F. Spindler, A. Jutand, M. Taillefer, *Organometallics* **2007**, 26, 65–74; d) S.-L. Zhang, L. Liu, Y. Fu, Q.-X. Guo, *Organometallics* **2007**, 26, 4546–4554; e) R. A. Altman, E. D. Koval, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6190–6199.