

Katalysatoren für die Sonogashira-Kupplung – unedle Metalle auf dem Vormarsch

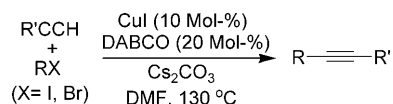
Herbert Plenio*

Alkine · Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Sonogashira-Kupplung · Übergangsmetalle

Die Sonogashira-Reaktion ist mittlerweile die geläufigste Methode zur Synthese substituierter Alkine. Sie ist technisch einfach, effizient, ergibt hohe Ausbeuten und ist verträglich mit vielfältigen funktionellen Gruppen^[1,2] – Eigenschaften, wie sie typisch für palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen sind. Wurden für die Sonogashira-Kupplung anfangs noch Palladium- und Kupferkomplexe eingesetzt, so konnte das Repertoire katalytisch aktiver Metalle für C(sp)-C(sp²)-Kupplungsreaktionen in letzter Zeit deutlich vergrößert werden.

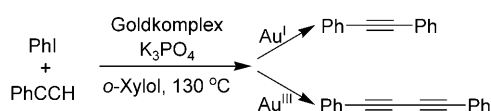
Traditionell fanden hier Pd- oder Pd/Cu-Salze Verwendung, mittlerweile wurden im Zuge der Wiederentdeckung von Kupfer in der Katalyse allerdings effiziente Kreuzkupplungen entwickelt, die ausschließlich auf Kupfer beruhen.^[3] Die Sonogashira-Kupplung kann bemerkenswerterweise durch zahlreiche Metallkomplexe katalysiert werden. Salze oder Nanopartikel von Eisen,^[4] Ruthenium,^[5] Cobalt,^[6] Nickel,^[7] Kupfer,^[8] Silber,^[9] Gold^[10] und Indium^[11] mit entsprechenden Liganden sind bekannte Katalysatoren für die C(sp)-C(sp²)-Kupplung. Allgemein werden all diese Reaktionen als Sonogashira-Kupplungen bezeichnet, wenngleich wohl eine genauere Terminologie angebracht wäre.^[12]

Die Kupferkatalyse eignet sich gut für C-O-, C-N-, C-S- und einige C-C-Verknüpfungen;^[3] folglich ist die kupferkatalysierte Sonogashira-Reaktion (oder katalytische Stephens-Castro-Reaktion) die ergiebigste Variante der palladiumfreien Sonogashira-Kupplung. Venkataraman et al.^[13] berichteten über effiziente Umsetzungen von Aryliodiden mit Acetylenen in Gegenwart von [Cu(phen)(PPh₃)Br] (phen = 1,10-Phenanthrolin). Nach der Methode von Reetz hergestellte Kupfer-Nanopartikel wurden von Rothenberg et al.^[14] zur quantitativen Umwandlung von Aryliodiden eingesetzt. Li et al. erzielten bei Verwendung eines einfachen Cu^I/DABCO-Katalysatorsystems ebenso effiziente Reaktionen von Aryliodiden und -bromiden (Scheme 1).^[8] Es wird angenommen, dass die kupferkatalysierte Kupplung einem Cu^I/Cu^{III}-Mechanismus folgt, wie er von Miura et al. postuliert wurde.^[15]



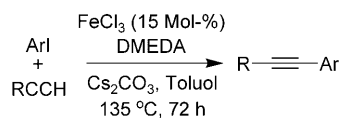
Schema 1. Kupferkatalysierte Sonogashira-Kupplung. DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

Goldkatalysatoren zur C(sp)-C(sp²)-Verknüpfung wurden erst kürzlich von Corma et al. eingeführt.^[10,16] Röntgenphotoelektronenspektroskopie zeigte, dass die Abscheidung von Gold auf einem CeO₂-Träger zu einer Mischung aus Au⁰-, Au^I- und Au^{III}-Spezies führt. Diese Mischung katalysiert die Kreuzkupplung von Iodobenzol mit Phenylacetylen, wenngleich in mäßiger Ausbeute. Die Frage war nun, welche der Goldspezies – Au⁰, Au^I oder Au^{III} – der eigentliche Katalysator ist. Versuche zur Kreuzkupplung der gleichen Reaktanten in Gegenwart von Au-Nanopartikeln lieferten nur geringe Mengen an Kreuzkupplungsprodukt. Bei Einsatz von Au^{III}-Salzen entstanden nur geringe Mengen des Acetylen-Homokupplungsprodukts. In Gegenwart des Au^I-Komplexes (20 Mol-%) wurde das gewünschte Tolan hingegen in 35–97 % Ausbeute erhalten (Schema 2). Dies führte zum Schluss, dass in der Mischung Au^I der aktive Katalysator ist.



Schema 2. Goldkatalysierte Sonogashira-Kupplung.

Eine weitere interessante Variante der Sonogashira-Kupplung wurde erst kürzlich von Bolm et al. entwickelt (Schema 3).^[4] Das optimierte Katalysatorsystem besteht aus FeCl₃/DMEDA (DMEDA = *N,N'*-Dimethylethylendiamin) und der Base Cs₂CO₃ in Toluol. Verschiedene Aryliodide ergaben gute bis ausgezeichnete Produktausbeuten bei der

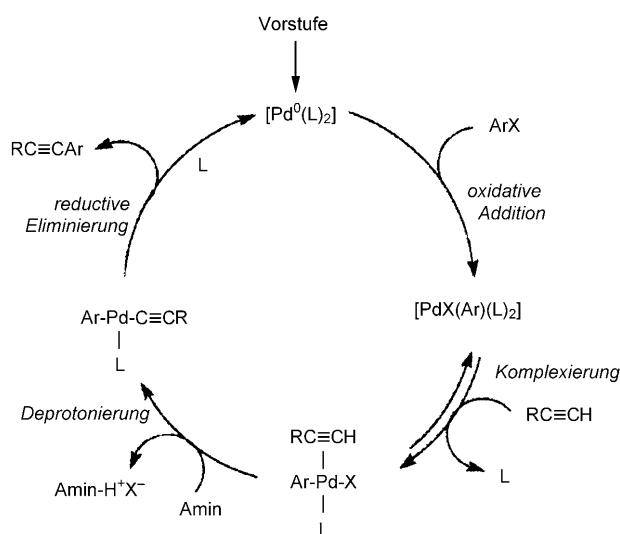


Schema 3. Eisenkatalysierte Sonogashira-Kupplung.

[*] Prof. Dr. H. Plenio
Anorganische Chemie im Zintl-Institut
Technische Universität Darmstadt
Petersenstraße 18, 64287 Darmstadt (Deutschland)
Fax: (+49) 6151-16-6040
E-Mail: plenio@tu-darmstadt.de

Sonogashira-Kupplung. Trotz Verwendung eines hochvalenten Metallsalzes wurde keine Hay-Homokupplung der Arylacetylene beobachtet. Interessanterweise wurde das Sonogashira-Produkt unter den optimierten Bedingungen für eine FeCl_3 -katalysierte O-Arylierung^[17] nicht gebildet, während die Bedingungen für eine N- und S-Arylierung^[18,19] zumindest etwas Produkt lieferten. Diese Kombination aus einem einfachen Liganden und dem kostengünstigen, ungiftigen Eisensalz bietet ein enormes Potenzial. Nach der rasanten Entwicklung der Goldkatalyse rückt nun das Eisen in den Blickpunkt.^[20,21] Es ist außergewöhnlich, dass ein unedles Metall Funktionen haben kann, die zuvor lediglich Edelmetallen zugeschrieben wurden.

Mehrere Katalysatoren der Sonogashira-Reaktion scheinen dem Mechanismus palladiumvermittelter Kreuzkupplungen zu folgen. In Schema 4 ist der von Jutand et al.^[22]



Schema 4. Vorgeschlagener Mechanismus für die kupferfreie Sonogashira-Kupplung.^[22]

vorgeschlagene kupferfreie Mechanismus dargestellt. Die katalytische Spezies wird vereinfacht durch $[\text{Pd}^0(\text{L})]$ oder $[\text{Pd}^0(\text{L})(\text{X})]^-$ für sehr sperrige Phosphanliganden L wiedergegeben.^[23] Entsprechend dem vorgeschlagenen Kreislauf geht ein niedervalentes Metallzentrum eine oxidative Addition durch Insertion in eine $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-X}$ -Bindung ein. Nach Koordination des Acetylen erfolgt die Bildung des Acetylids, die reduktive Eliminierung des Tolanprodukts und die Regenerierung der niedervalenten Metallspezies. Es gibt gute Gründe für die Annahme, dass die oxidative Addition des Arylhalogenids an den niedervalenten Palladiumkomplex der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.^[24] Barrios-Landeros und Hartwig untersuchten die oxidative Addition an einen Bisphosphan- Pd^0 -Komplex mit verschiedenen Arylhalogeniden ArX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$). Sie fanden, dass im Fall von Arylbromiden und Aryliodiden offenbar die Umordnung der Ligandensphäre geschwindigkeitsbestimmend ist, bei der Kupplung von Arylchloriden hingegen die Insertion von Pd^0 in die C-Cl -Bindung.^[25] Plenio et al. bestimmten zahlreiche Aktivierungsparameter für Pd/Cu -katalysierte Sonogashira-

Kupplungen mit ArX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$). Die Korrelation der HOMO-Energie substituierter Arylhalogenide mit der entsprechenden Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger belegte, dass das Arylhalogenid am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sein muss. Umfangreiche Hammett-Studien lieferten die besten Korrelationen für die Hammett-Parameter σ_{para}^- und wiesen die Stabilisierung eines negativ geladenen Übergangszustands für die Kupplungsreaktionen aller Arylhalogenide nach.^[26]

Amine werden in solchen Reaktionen häufig als Basen und/oder Lösungsmittel eingesetzt, doch wie Jutand et al. demonstrierten, spielen sie in kupferfreien Sonogashira-Reaktionen mehrere Rollen.^[22] Je nach ihrer Koordinationsfähigkeit können Amine die oxidative Addition durch einen Beschleunigungseffekt aufgrund der Bildung von reaktiveren $[\text{Pd}^0(\text{L})(\text{Amin})]$ -Komplexen stören (nicht in Schema 4 gezeigt). Andererseits können sie auch einen einzelnen Phosphanliganden in $\text{trans-}[\text{PdI}(\text{Ph})(\text{PPh}_3)_2]$ ersetzen. In Abhängigkeit von den relativen Geschwindigkeiten der beiden Substitutionsreaktionen (durch das Amin und durch das Alkin) können zwei verschiedene mechanistische Wege beschritten werden.

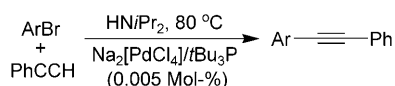
Der palladiumkatalysierte Kreislauf in Schema 4 scheint auch auf Nickel- und Kupferkomplexe anwendbar zu sein; für andere Metalle ist die Situation jedoch unklarer. Corma et al. zeigten, dass Au^{I} in der Sonogashira-Reaktion aktiv ist;^[10] ein Mechanismus unter Beteiligung von $\text{Au}^{\text{I}}/\text{Au}^{\text{III}}$ -Spezies kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Andererseits führt die Verwendung von Au^{III} -Salzen zur Homokupplung des Acetylen und liefert das entsprechende Diphenylbutadiin. Die auf diese Weise erzeugte reduzierte Goldspezies kann nicht in den Katalysezyklus eintreten. Im Fall von Silber ist es schwer vorstellbar, dass Silber zwischen Ag^{I} und Ag^{III} wechselt, da Ag^{III} ein starkes Oxidationsmittel ist. Trotzdem sollte man mit dem Ausschluss von bestimmten Oxidationszuständen vorsichtig sein. Die Diskussion um einen $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Zyklus setzt sich weiter fort, ungeachtet der Tatsache, dass ein $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ -Redoxpaar für solche Kupplungsreaktionen bereits allgemein akzeptiert scheint.^[27]

Eine andere Situation stellt sich für die FeCl_3 -katalysierten Reaktionen von Bolm et al. dar. Da keine Bildung des Homokupplungsprodukts beobachtet wurde, kann nicht von einem reduktiven Reaktionsweg von Fe^{III} ausgegangen werden. Eine oxidative Route ist ebenso wenig vorstellbar, da ein höherer Oxidationszustand als Fe^{III} eine besondere Stabilisierung erfordert. Allerdings ist ein anderes Szenario denkbar, da die Zugabe einer Lewis-Säure Sonogashira-Reaktionen bekanntlich begünstigt. Das erste praktikable Verfahren zur Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden wurde von Eberhardt et al. veröffentlicht und beruht auf der Zugabe von bis zu 100 Mol-% ZnCl_2 zu einem Palladiumkomplex.^[28] 2005 wurde berichtet, dass auch InCl_3 Sonogashira-Kupplungen katalysieren kann.^[11] FeCl_3 , ZnCl_2 und InCl_3 sind starke Lewis-Säuren.

Noch immer bleibt aber ungewiss, ob die Aktivität für Sonogashira-Reaktionen nicht von geringfügigen Palladiumverunreinigungen stammen könnte, die in den eingesetzten Reagentien enthalten sind. Die ersten Publikationen zur übergangsmetallfreien Sonogashira-Reaktion^[29,30] müssen

möglicherweise berichtigt werden, da entdeckt wurde, dass winzige Mengen an Palladium im Bereich von 50 ppb (eine Menge an Palladium, wie sie in Na_2CO_3 vorkommt) Suzuki-Kreuzkupplungen unter Mikrowellenbedingungen begünstigen.^[31] Wang und Li überprüften in diesem Zusammenhang das Ausmaß der Palladiumkontamination in Reagentien und Lösungsmitteln, die bei der AgI-katalysierten Sonogashira-Reaktion eingesetzt werden, durch Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICPMS). Der Palladiumgehalt in DMF (0.32 ppb), K_2CO_3 (9.15 ppb), PPh_3 (5.32 ppb) und AgI (2.64 ppb) ist nach ihren Erkenntnissen viel geringer als der in Na_2CO_3 , woraus der Schluss gezogen wurde, dass die Palladiumkonzentrationen in diesen Fällen zu niedrig sind, um eine Kreuzkupplung unter thermischen Bedingungen zu begünstigen.^[9] Li et al. prüften die Pd-Kontamination in ihren rein kupferbasierten Umsetzungen; obgleich CuI in 98 % Reinheit bekanntlich $6 \times 10^{-5} \text{ mol Pd mmol}^{-1}$ enthält, führte die Verwendung von CuI in 99.999 % Reinheit nicht zu schlechteren Ergebnissen.^[8]

Beim Vergleich traditioneller Kreuzkupplungen auf Pd- oder Pd/Cu-Basis mit Kreuzkupplungen in Gegenwart anderer Metalle wie Kupfer und Eisen sind die Unterschiede augenfällig. Ein Beispiel aus dem Bereich der palladiumkatalysierten Reaktionen verdeutlicht die außerordentlich hohe Effizienz von Sonogashira-Reaktionen mit Arylbromiden (Schema 5): Lediglich 0.005 Mol-% des Palladium-Phosphan-Komplexes in HNiPr_2 als Lösungsmittel ermöglichen bereits



Schema 5. Palladiumkatalysierte Sonogashira-Kupplung.

die Synthese diverser Sonogashira-Kupplungsprodukte mit Umsatzfrequenzen (TOFs) von 3000–10000 h^{-1} bei 80 °C in quantitativer Ausbeute.^[32] Dies ist jenseits des Bereichs, der mit anderen Metallen erreichbar ist. Auf Kupfer und Eisen basierende Systeme erfordern derzeit mindestens 10 Mol-% Katalysatorkomplex sowie Reaktionstemperaturen über 120 °C; zusätzlich werden große Mengen an CsI-Abfall gebildet.^[33] Angesichts der Oxidationsanfälligkeit der Phosphanliganden bei palladiumkatalysierten Kupplungen sind Metallquellen wie FeCl_3 und CuI sowie die zugehörigen Liganden dank ihrer Einfachheit, ihren niedrigen Kosten und ihrer geringen Toxizität allerdings eine vielversprechende Alternative.

Aus der aktuellen Literatur zur Sonogashira-Kupplung geht hervor, dass die neu entwickelten, hocheffizienten Palladiumkatalysatoren nur zögerlich angewendet werden. Noch immer kommen in Sonogashira-Kupplungen hauptsächlich die klassischen Katalysatoren ($[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2]$ oder $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$) sowie Aryliodide zum Einsatz. Der Nachteil dabei ist, dass katalytische Mengen im Bereich von 1–5 Mol-% erforderlich sein können, um typische Ausbeuten von etwa 75 % zu erhalten, ein Vorteil ist jedoch, dass die Umsetzung auf einer bewährten Vorschrift beruht. Methoden, die allein auf Kupfer und Aryliodide setzen, konkurrieren allerdings

bereits mit den palladiumkatalysierten Reaktionen, und Methoden auf der Basis von Eisen dürften bald folgen. Aus praktischer Sicht ist die Einfachheit der Kupfer- und Eisensysteme ein gutes Argument für ihren Einsatz in der organischen Synthese, während für die Palladium-Sonogashira-Katalysatoren ihre außerordentliche Effizienz spricht.

Online veröffentlicht am 5. August 2008

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

- [1] R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
- [2] H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 834.
- [3] F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3096.
- [4] M. Carril, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4862.
- [5] S. Park, M. Kim, D. H. Koo, S. Chang, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1638.
- [6] L. Feng, F. Liu, P. Sun, J. Bao, *Synlett* **2008**, 1415.
- [7] L. Wang, P. Li, Y. Zhang, *Chem. Commun.* **2004**, 514.
- [8] J. H. Li, J. L. Li, D. P. Wang, S. F. Pi, Y. X. Xie, M. B. Zhang, X. C. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2053.
- [9] P. Li, L. Wang, *Synlett* **2006**, 2261.
- [10] C. González-Arellano, A. Abad, A. Corma, H. García, M. Iglesias, F. Sánchez, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1536.
- [11] H. N. Borah, D. Prajapati, R. C. Boruah, *Synlett* **2005**, 2823.
- [12] In der Literatur wird die Terminologie von Kupplungsreaktionen an sp-hybridisierten Kohlenstoffzentren nicht einheitlich angewendet. Der Begriff „Sonogashira-Kupplung“ oder (weniger häufig) „Sonogashira-Hagihara-Kupplung“ umfasst gegenwärtig verschiedene Arten von C(sp)-C(sp²)- und C(sp)-C(sp³)-Kreuzkupplungen, ungeachtet des verwendeten, katalytisch aktiven Metalls. Der Name „Sonogashira-Kupplung“ bezieht sich traditionell jedoch ausschließlich auf die Pd/Cu-katalysierte Kupplung, während die verwandte kupferfreie Reaktion als „Heck(-Cassar)-Kupplung“ zu bezeichnen ist. Obwohl sich die Benennung als „Stephens-Castro-Reaktion“ ursprünglich auf die stöchiometrische Verwendung von Kupferacetylen bezog, werden Reaktionen, die ausschließlich durch Kupfer katalysiert werden, Sonogashira-Reaktionen oder katalytische Stephens-Castro- (oder nur Castro-)Reaktionen genannt.
- [13] P. Saejueng, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Synthesis* **2006**, 1706.
- [14] M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Green Chem.* **2004**, 6, 215.
- [15] K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4716.
- [16] A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180.
- [17] O. Bistri, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 596; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 586.
- [18] A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 9018; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8862.
- [19] A. Correa, M. Carril, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2922; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2880.
- [20] S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3317.
- [21] A. Correa, O. G. Mancheno, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1108.
- [22] A. Tougeri, S. Negri, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 666.
- [23] M. Ahlquist, P. O. Norrby, *Organometallics* **2007**, 26, 550.
- [24] H. M. Senn, T. Ziegler, *Organometallics* **2004**, 23, 2980.
- [25] F. Barrios-Landeros, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6944.

- [26] M. R. an der Heiden, H. Plenio, S. Immel, E. Burello, G. Rothenberg, H. C. J. Hoefsloot, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2857.
- [27] V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4191.
- [28] M. R. Eberhard, Z. Wang, C. M. Jensen, *Chem. Commun.* **2002**, 818.
- [29] N. E. Leadbeater, M. Marco, B. J. Tominack, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3919.
- [30] P. Appukkuttan, W. Dehaen, E. Van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713.
- [31] R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161.
- [32] A. Köllhofer, H. Plenio, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1295.
- [33] Fairerweise ist zu sagen, dass an Palladiumkatalysatoren 30 Jahre lang geforscht werden musste, um die gegenwärtige Effizienz zu erreichen. Kupfer- und Eisenkatalysatoren haben somit noch reichlich Entwicklungspotenzial. Die Zukunft wird zeigen, ob die Liganden so einfach bleiben, wie sie heute sind.

Accelerate your chemical reactions with a new and improved resource.

Handbook of Heterogeneous Catalysis

Eight Volumes
2nd Completely Revised
and Enlarged Edition

February 2008
4270 pages
2000 figures
Hardcover

Print ISBN:
978-3-527-31241-2

Online ISBN:
978-3-527-61004-4



Benefits include:

- ▶ Outstanding editors including **Gerhard Ertl, winner of the 2007 Nobel Prize in Chemistry**
- ▶ Well-known authors representing the "Who's Who" in catalysis
- ▶ New edition with 80% more content
- ▶ Comprehensive knowledge for a multi-billion dollar business
- ▶ Available in print and online

Print edition: ▶ www.wiley.com/go/hetcat

Online edition: ▶ www.interscience.wiley.com/reference/hetcat

 **WILEY-VCH**

41710804_bu