

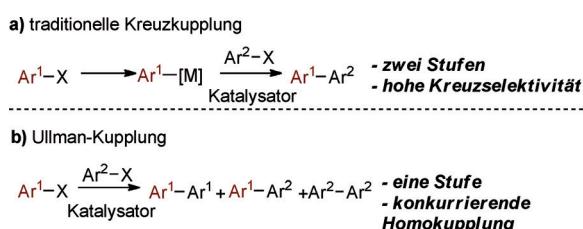
Selektive Kreuzkupplung von Elektrophilen durch duale Katalyse

Luke E. Hanna und Elizabeth R. Jarvo*

Kreuzkupplungen · Duale Katalyse · Mehrfachkatalyse ·
Reduktive Kupplungen · Ullmann-Kupplungen

Chemoselektive Reaktionen und das Verständnis ihrer Mechanismen spielen eine grundlegende Rolle bei der Methodenentwicklung. In vielen Reaktionen wird Selektivität dadurch erreicht, dass Reaktionspartner mit stark unterschiedlichen Reaktivitätsprofilen verwendet werden. Diese Beobachtung trifft auch auf die traditionelle Kreuzkupplung zu, bei der Selektivität dadurch erreicht wird, dass das eine Kohlenstoffatom durch oxidative Addition an den Metallkatalysator rekrutiert wird und das andere durch eine Transmetallierung (Schema 1a).^[1] Eine selektive Ullmann-Kupp-

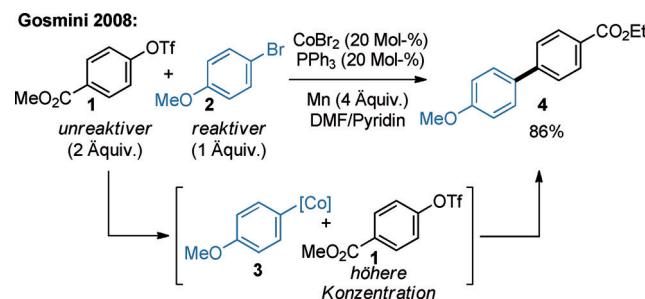
chen.^[3] Wenn jedoch zwei Arylelektrophile ähnlicher Reaktivität eingesetzt werden, ist eine statistische Verteilung von Produkten aus Kreuz- und Homokupplung zu erwarten. Meistens werden Unterschiede in den Geschwindigkeitskonstanten der oxidativen Addition, in den Redoxpotentialen oder bei den sterischen Eigenschaften der beiden konkurrierenden Elektrophile genutzt, um die Ausbeute der Kreuzkupplung zu optimieren und die Homokupplung zu minimieren (Schema 2).^[3a] Auch durch Anpassung der Stö-



Schema 1. Vergleich der Selektivitäten a) einer traditionellen Kreuzkupplung und b) einer Ullmann-Kupplung.

lung zweier Elektrophile ist eine besonders interessante Aufgabe, weil man so eine Kreuzkupplung durchführen könnte, ohne erst einen metallorganischen Reaktanten generieren zu müssen (Schema 1b).^[2] Da jedoch beide Elektrophile um die oxidative Addition des Katalysators konkurrieren können, erhält man außer dem gewünschten Produkt der Kreuzkupplung auch die Produkte der Homokupplung. Aus diesem Grund ist eine selektive Bevorzugung der Kreuzkupplung gegenüber der Homokupplung ein erhebliches Problem.^[3] Wir beleuchten hier die neuesten Versuche, die unternommen wurden, um durch Fortschritte auf den Gebieten der reduktiven Kupplung und der Mehrfachkatalyse selektive Kreuzkupplungen von Elektrophilen zu erzielen.^[4]

In einer Kreuzkupplung wird in der Regel nur ein Katalysator verwendet, um die erwünschte Selektivität zu erreichen.

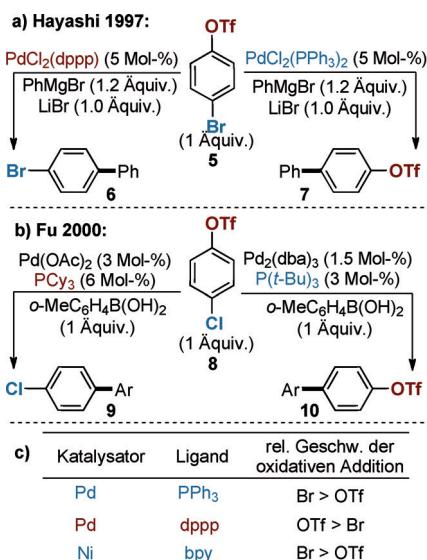


Schema 2. Eine typische reduktive Kreuzkupplung von Elektrophilen. OTf = Trifluormethansulfonat.

chiometrie lässt sich die Selektivität verbessern: Ein Überschuss des weniger reaktiven Elektrophils erhöht die Ausbeute des Produkts der Kreuzkupplung und unterdrückt die Homokupplung des reaktiveren Elektrophils.^[3c] Weil der Katalysator aber von Natur aus gegenüber einem der beiden Elektrophile reaktiver ist als gegenüber dem anderen, lässt sich die Homokupplung dieses reaktiveren Elektrophils immer im Hintergrund beobachten.

Große Fortschritte bei der selektiven oxidativen Addition von Arylhalogeniden und Aryltriflaten mit Palladiumkatalysatoren haben den Boden für eine selektive Kreuzkupplung von Arylelektrophilen bereitet. Hayashi und Takashi identifizierten Palladiumkatalysatoren, die in Gegenwart von Arylbromiden eine oxidative Addition von Aryltriflaten eingehen, wenn ein passender Ligand verwendet wird (Schema 3a).^[5] Diese Befunde wurden durch stöchiometrische Experimente gestützt, die mit der Isolierung der entsprechenden Arylpalladiumkomplexe einhergingen. Fu und Mitarbeiter zeigten in ähnlichen Untersuchungen, dass Ligandeneffekte eine signifikante Auswirkung auf die relativen Geschwindigkeitskonstanten der oxidativen Addition haben

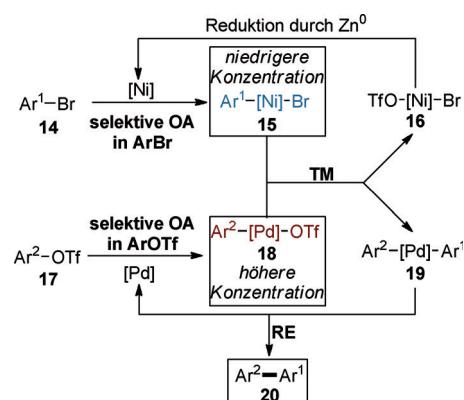
[*] L. E. Hanna, Prof. Dr. E. R. Jarvo
Department of Chemistry
University of California, Irvine
Irvine, CA 92697 (USA)
E-Mail: erjarvo@uci.edu



Schema 3. Relative Geschwindigkeiten bei der oxidativen Addition von Palladium- und Nickelkomplexen mit Arylhalogeniden und -triflaten. bpy = Bipyridin, Cy = Cyclohexyl, dba = Dibenzylidenaceton, dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan.

können, und fanden dabei sogar Katalysatoren, die bei einer oxidativen Addition Arylchloride bevorzugt gegenüber Aryltriflaten umsetzen.^[6] Im Unterschied dazu reagieren die meisten Nickelkomplexe bei der oxidativen Addition rascher mit Arylbromiden als mit Aryltriflaten (Schema 3c).^[3b]

Eine orthogonale Reaktivität zweier Katalysatoren ist eine grundlegende Voraussetzung für das reibungslose Funktionieren einer dualen Katalyse. Bei der Entwicklung einer selektiven Reaktion schlügen Weix und Mitarbeiter Kapital aus den orthogonalen Präferenzen der Katalysatoren für die oxidative Addition (Tabelle 1). Durch die Kombi-



Schema 4. Vorgeschlagener Mechanismus.

derheit steuert die Selektivität der beiden Katalysatoren bei der oxidativen Addition (OA) die Bildung der beiden unterschiedlichen Arylmetallkomplexe (15 und 18). Zweitens entsteht in der Reaktionslösung ein Überschuss des Arylpalladiumkomplexes 18, da dieser relativ stabil ist. Weil dieser Komplex jedoch nicht mit sich selbst reagiert, wird eine Homokupplung des Aryltriflats unterdrückt. Der dritte Faktor besteht darin, dass der Arylnickelkomplex 15 hochreaktiv ist und gleich mit dem ersten Metallkomplex durch Transmetalation (TM) abreagiert, auf den er trifft; wegen des Überschusses des Palladiumkomplexes führt dies in der Regel zur Kreuzkupplung. Die geringe Konzentration des Arylnickelkomplexes bedeutet zusätzlich, dass das Arylbromid nur begrenzte Möglichkeiten zur Homokupplung hat. Weix und Mitarbeiter sahen eine Analogie zwischen diesen Unterschieden in der Stabilität sowie der relativen Konzentration der Arylmetallkomplexe und dem „Persistent Radical Effect“.^[7] Diese Annahme wurde durch Kontrollexperimente gestützt, bei denen jeweils nur ein Katalysatortyp eingesetzt wurde (Tabelle 1). Anschließende reduktive Eliminierung (RE) des Diarylpalladiumkomplexes 19 regeneriert den Palladiumkatalysator, während der Nickelkatalysator durch die Reduktion des Nickelsalzes 16 mit Zink regeneriert wird.

Insgesamt bietet sich durch diese neue Strategie zur Lösung des Selektivitätsproblems bei der Kreuzkupplung von Elektrophilen ein neuer Weg, um wertvolle unsymmetrische Biaryl- oder Dien-Einheiten unter milden Reaktionsbedingungen zugänglich zu machen. Mit nur jeweils einem Äquivalent jedes Aryl- oder Vinyl-Elektrophils konnte die erstaunliche Bandbreite dieser Strategie demonstriert werden, und das mit Ausbeuten bis zu 94 % (Schema 5). Die Reaktion toleriert ein breites Spektrum funktioneller Gruppen wie Arylchloride, Nitrile und Boronsäureester. Interessanterweise ermöglicht die Reaktion auch die Herstellung von unsymmetrischen Bipyridylen wie 21 ohne eine signifikante Verringerung der Ausbeute oder der Selektivität. Darüber hinaus ließ sich das Dien 25 zwar schon durch den Einsatz von einem Äquivalent jedes Elektrophils erhalten, dennoch konnte die Ausbeute durch die Verwendung von zwei Äquivalenten des 2-Bromcyclohexenons sogar noch verbessert werden.

In den vergangenen drei Jahrzehnten hat die traditionelle Kreuzkupplung die reduktive Kreuzkupplung von Elektro-

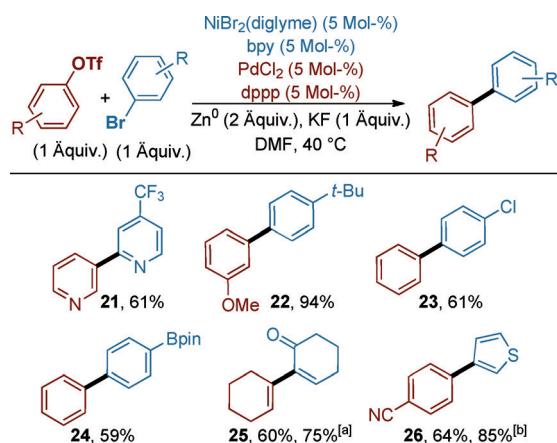
Tabelle 1: Palladium- und Nickel-katalysierte Ullmann-Kupplungen.

Nr.	Katalysator(en)	Katalysator(en)		
		PhBr (1 Äquiv.)	Zn ⁰ (2 Äquiv.)	DMF, 40 °C, 12 h
1	Pd(dppp)	3	1	4
2	Ni(bpy)	6	6	42
3	Ni(bpy) und Pd(dppp)	67	12	13
4 ^[a]	Ni(bpy) und Pd(dppp)	77	4	7

[a] Unter Zugabe von 1 Äquiv. KF.

nation eines Nickelkatalysators mit PdCl₂(dppp) wird Kreuzreaktivität begünstigt, indem sichergestellt wird, dass jedes Arylelektrophil durch Reaktion mit einem anderen Katalysator in den Katalyzyklus eintritt. Die Katalysatorkombination ergibt hohe Kreuzselektivität sowie einer höhere Gesamtreaktivität als bei der Verwendung von nur einem Katalysator.

Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus weist drei entscheidende Faktoren auf (Schema 4). Als erste Beson-



Schema 5. Bandbreite der Reaktion. [a] Mit 2 Äquiv. Vinylbromid. [b] Mit 3 Äquiv. Arylbromid.

philen in ihrer Anwendung klar ausgestochen. Dieser Unterschied kam hauptsächlich dadurch zustande, dass die Kreuzkupplung von Elektrophilen eine unzureichende Selektivität zwischen den Produkten der Kreuzkupplung und den Produkten der Homokupplung aufwies. Die Paarung zweier Katalysatoren mit unterschiedlichen Reaktivitätsprofilen bietet eine neue Strategie, um Ullmann-Kupplungen chemoselektiv zu machen. Dieses Konzept wird vermutlich in ähnlichen Reaktionen Verwendung finden, die von Palladium und Nickel katalysiert werden; diese Reaktionen schließen reduktive Kreuzkupplungen zweier Elektrophile für ein breites Spektrum von Elektrophilen ein.

Danksagung

Diese Arbeit wurde unterstützt von der NSF (CHE-1464980).

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15618–15620
Angew. Chem. **2015**, *127*, 15840–15842

- [1] a) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150; b) E.-I. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- [2] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [3] a) M. Amatore, C. Gosmini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2089; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2119; b) C. E. I. Knappke, S. Grupe, D. Gartner, M. Corpet, C. Gosmini, A. J. von Wangelin, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6828; c) D. J. Weix, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1767; d) T. Moragas, A. Correa, R. Martin, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8242.
- [4] L. K. G. Ackerman, M. M. Lovell, D. J. Weix, *Nature* **2015**, *524*, 454.
- [5] K. Takashi, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7087.
- [6] a) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020; b) F. Schoenebeck, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2496.
- [7] A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159.

Eingegangen am 9. Oktober 2015
 Online veröffentlicht am 2. Dezember 2015