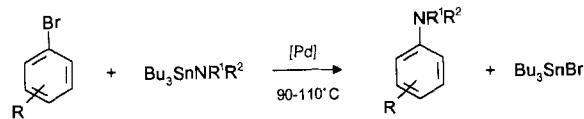


## Die palladiumkatalysierte Aminierung von Arylhalogeniden – Katalysatoren auf neuen Wegen zu bekannten Zielen

Matthias Beller\*

„Wirklich *neue* Reaktionen wird es wohl nur noch auf dem Gebiet der Übergangsmetallorganischen Chemie geben, die uns in den nächsten Jahren weitere Wunderreagentien bescheren wird“, wurde 1990 von D. Seebach vorhergesagt<sup>[1]</sup>. Kein anderer Bereich der klassischen Synthesekunde bietet heutzutage noch derartige Innovationsmöglichkeiten wie metallkatalysierte Prozesse. In zunehmendem Maße sind Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen für die Synthese komplexer Synthesekomplexe, aber auch strukturell einfacherer, technisch wichtiger Zwischenprodukte von Bedeutung. Seit den Anfängen der Wacker-Hoechst-Oxidation<sup>[2]</sup> und der Heck-Reaktion<sup>[3]</sup> sind insbesondere palladiumkatalysierte Verfahren sowohl für den Synthesekundiker im Labor als auch für den Industriechemiker interessant. Basierend auf der nahezu einzigartigen Breite der katalytischen Wirksamkeit von Palladiumkomplexen – deren Nutzung allerdings häufig durch geringe Selektivitäten und Desaktivierungen während der Reaktion eingeschränkt wird – wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl palladiumunterstützter Synthesen entdeckt oder weiterentwickelt<sup>[4]</sup>. Bislang lag der Schwerpunkt der Forschung auf den C-C-verknüpfenden Methoden. Wegen der Bedeutung unsymmetrisch substituierter Ether und Amine in der Organischen Synthese ist die Übertragbarkeit der Katalyse durch Palladiumkomplexe von C-C-Kupplungen auf die nicht minder wichtigen C-O- und C-N-Kupplungen von generellem Interesse.

Vor diesem Hintergrund sind neue methodische Entwicklungen für Hetero-Heck-Reaktionen von Hartwig et al. und Buchwald et al. bemerkenswert<sup>[5]</sup>, die 1994 einfache palladiumkatalysierte Aminierungen von Arylbromiden zu Arylaminen mit Aminostannanen<sup>[6]</sup> beschrieben (Schema 1). Als Katalysator-



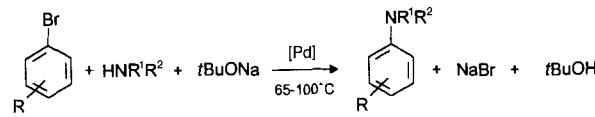
Schema 1.  $[\text{Pd}] = [\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-Tolyl})_3)_2]$ . Ausgewählte Substituenten:  $\text{R} = 4\text{-CO}_2\text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-(CH}_3)_2\text{N}, 3\text{-OCH}_3, 3\text{-CH}_3$ ;  $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, \text{C}_{18}\text{H}_{37}, \text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}'' = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

vorstufen werden Palladium(0)- oder -(II)-Verbindungen in Gegenwart von Tri-*o*-tolylphosphan als Ligand eingesetzt. Die eigentlich aktive Spezies scheint nach Untersuchungen von Hartwig et al. ein Palladium(0)-bis(*tri*-*o*-tolylphosphan)-Komplex zu sein, der im Katalyzyzyklus zunächst oxidativ in die Aryl-Halogen-Bindung inseriert. Der so gebildete Arylpalladium(II)-Komplex reagiert dann mit dem Zinnamid unter Transmetallierung, die als geschwindigkeitsbestimmend postuliert wird. Die nachfolgende reduktive Eliminierung führt zurück zum Palladium(0)-Katalysator. Neueste Untersuchungen zeigen, daß

neben den Tri-*o*-tolylphosphan-Komplexen auch einfachere Arylpalladium(II)-bis(triphenylphosphan)-Komplexe mit Alkalimetallamiden Amidokomplexe bilden können, die durch reduktive Eliminierung zu Arylaminen reagieren<sup>[7]</sup>.

Durch geschicktes Verknüpfen einer vorgeschalteten Transaminierung von Tributyl-*N,N*-diethylaminostannan mit höher siedenden Aminen gelang es Buchwald und Guram, die Methode auszubauen<sup>[5b]</sup>. Dabei zeigte sich, daß sekundäre aliphatische und aromatische Amine mit unterschiedlich substituierten Arylbromiden in guten Ausbeuten die entsprechenden Arylamine liefern. Wie bei der klassischen Heck-Reaktion begünstigen, abhängig vom Substitutionsmuster des Arens, Elektronenacceptorsubstituenten die Reaktivität des Arylbromids.

Die Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Organozinnverbindungen ist aus ökologischen Gründen und von der Praktikabilität her ein wesentlicher Nachteil der Methode. Anzustreben – auch aus technischer Sicht – war daher ein Ersatz der Zinnamide durch einfachere Aminquellen, idealerweise durch die Amine selbst<sup>[8]</sup>. Unabhängig voneinander berichten jetzt Buchwald et al.<sup>[9]</sup> und Hartwig et al.<sup>[10]</sup> über die ersten katalytischen Aminierungen von Arylbromiden mit freien Aminen. Die Umsetzungen verlaufen palladiumkatalysiert in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen einer sterisch gehinderten Base wie  $\text{NaO}t\text{Bu}$  in Toluol oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen von  $65\text{--}100^\circ\text{C}$  (Schema 2).



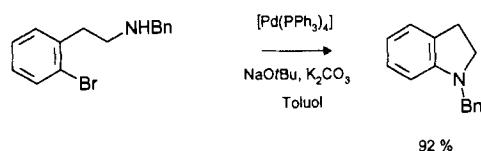
Schema 2.  $[\text{Pd}] = [\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-Tolyl})_3)_2]$ . Ausgewählte Substituenten:  $\text{R} = 4\text{-C}_4\text{H}_9, 4\text{-CF}_3, 4\text{-OCH}_3, 4\text{-C}_6\text{H}_5, 4\text{-(CH}_3)_2\text{N}$ ;  $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, \text{C}_6\text{H}_{13}$ ;  $\text{R}'' = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

Die Arylamine bilden sich dabei generell in guten Ausbeuten (67–89 %). Als Nebenprodukte treten lediglich Dehalogenierungsprodukte auf, die vermutlich durch baseninduzierte  $\beta$ -Hydrideliminierung des Amidoaryl-palladium-Komplexes und anschließende Reduktion entstehen. Entscheidenden Einfluß auf den Reaktionsverlauf hat die verwendete Base: Bei der Aminierung von 1-Brom-4-*n*-butylbenzol mit freien Aminen in Gegenwart von Silylamiden als Base ist anders als bei der Kupplung mit Zinnamiden der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Katalyzyzyklus die oxidative Addition von Bis(*tri*-*o*-tolylphosphan)palladium(0) an das Arylhalogenid. Dagegen ist mit  $\text{LiO}t\text{Bu}$  als Base die Bildung und reduktive Eliminierung des Amidoaryl-palladium-Komplexes entscheidend für die Reaktionsgeschwindigkeit. In Gegenwart von  $\text{NaO}t\text{Bu}$  scheinen beide Reaktionsschritte ähnlich schnell zu sein<sup>[10]</sup>.

In Erweiterung der intermolekularen Kupplung gelingt es, durch einfache intramolekulare Abfangreaktionen Dihydroin-

\* Dr. M. Beller  
Hoechst AG, Zentralforschung  
D-65926 Frankfurt am Main

dole (Schema 3), Dihydrochinoline und andere N-Heterocyclen ausgehend von alkylaminosubstituierten Arylbromiden zu synthetisieren<sup>[9]</sup>. Die intramolekulare Aminierung erfolgt in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphoran)palladium als Katalysator und stöchiometrischen Mengen Base in Toluol. Dabei werden die besten Ergebnisse mit Mischungen aus NaOtBu und Kaliumcarbonat erzielt.



Schema 3. Intramolekulare Variante der Pd-katalysierten Aminierung von Arylhalogeniden.

Die Qualität der verwendeten Katalysatoren mit Turnover-Zahlen bis zu 200 und Turnover-Frequenzen bis zu  $100\text{ h}^{-1}$  genügt technischen Ansprüchen noch nicht. Trotzdem sind die Veröffentlichungen von Buchwald und Hartwig in der Hinsicht bemerkenswert, daß sie die prinzipielle Übertragbarkeit der Heck-Reaktionen und ihrer Stille- und Suzuki-Varianten auf C-N-Kupplungen demonstrieren und neue Möglichkeiten auch für Tandem-Prozesse eröffnen. Sie weisen somit den Weg zu weiteren katalytischen Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungen<sup>[11]</sup>. Daneben wird deutlich, daß auch für strukturell scheinbar triviale Moleküle wie Arylamine Bedarf an alternativen Synthesemethoden besteht. Die Zukunft wird zeigen, daß metallorganische Chemie und Katalyse hier vielfältige Möglichkeiten bieten.

**Stichworte:** Aminierungen · Arylamine · Heck-Reaktionen · Katalyse

- [1] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320.
- [2] J. Tsuji in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, J. Fleming, S. V. Ley), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 449.
- [3] Zusammenfassungen: a) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1985**; b) A. de Meijere, F. Meier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379; c) R. F. Heck in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 833; d) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.
- [4] Einige neuere Beispiele: a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259; b) S. C. A. Nefkens, M. Sperrle, G. Consiglio, *ibid.* **1993**, *105*, 1837 bzw. **1993**, *32*, 1719; c) W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1941; d) Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8742; e) Y. Sato, S. Nukui, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 371; f) L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1138; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1089; g) E. Drent, J. A. M. van Broekhoven, M. J. Doyle, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *417*, 235; h) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 103; i) T. Ohishi, J. Yamada, Y. Inui, T. Sakaguchi, M. Yamashita, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7521; j) T. I. Wallon, B. M. Novak, *ibid.* **1994**, *59*, 5034; k) H. M. R. Hoffmann, A. R. Otte, A. Wilde, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 224; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 2379.
- [5] a) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969; b) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *ibid.* **1994**, *116*, 7901.
- [6] M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migata, *Chem. Lett.* **1983**, 927.
- [7] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, im Druck.
- [8] Reaktionen von Arylhalogeniden mit Aminen in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen an Palladiumverbindungen konnten bereits länger realisiert werden: D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5782.
- [9] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, Nr. 12.
- [10] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, im Druck.
- [11] Für weitere Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungsreaktionen siehe D. Baranano, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2937, zit. Lit.