

3) Katalyse-Ansatz: In einem 100-mL-Dreihalskolben mit Septum, Innenthermometer und Rückflußkühler (Hg-Absperrventil) werden 50 mmol Halogenaren, 4.51 g (55 mmol) wasserfreies Natriumacetat und 1.00 g Diethylen glykoldi-*n*-butyl-ether (GC-Standard) in 30 mL DMA vorgelegt. Nach mehrfacher Entgasung im Ölpumpenvakuum und Spülen mit Argon werden 10 mL (70 mmol) *n*-Butylacrylat über das Septum injiziert. Der Ansatz wird auf 100 °C erwärmt. Bei Erreichen der Temperatur wird die frisch hergestellte Lösung von **1** (s.o.) über das Septum eingespritzt; sodann wird der Ansatz bis zur endgültigen Reaktionstemperatur erhitzt. Zur Kontrolle des Reaktionsverlaufs werden nach 1, 3, 6 und 24 h 500-µL-Proben entnommen, die mit 5 mL 5proz. HCl gewaschen und mit 3.5 mL Dichlormethan extrahiert werden. Die organischen Phasen werden in GC-Probengläschen abgefüllt und gaschromatographisch analysiert (GC/FID, GC-MS, GC-IR-MS). Die Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von Wasser und Extraktion der organischen Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder Ether. Nach Trocknen (MgSO<sub>4</sub>) und Entfernen der Lösungsmittel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, DMA) werden die Produkte durch Destillation oder Umkristallisation gereinigt.

Eingegangen am 4. Oktober 1994 [Z 7376]  
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

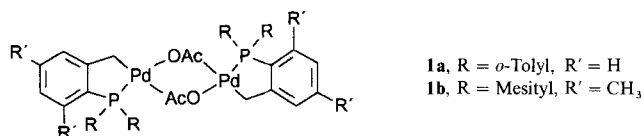
**Stichworte:** Heck-Olefinierung · Katalyse · Palladacyclen

- [1] a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; b) R. F. Heck, J. P. Nolly, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- [2] Zusammenfassungen: a) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1985**; b) J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig, *Organic Synthesis Highlights*, VCH, Weinheim, **1991**, S. 174; c) *Vinyl Substitutions with Organopalladium Intermediates*: R. F. Heck in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 4.3, S. 833; d) A. de Meijere, F. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379; e) W. Cabri, I. Caudiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.
- [3] a) H.-G. Schmalz, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, *42*, 270; b) J.-M. Gaudin, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6113; c) L. F. Tietze, W. Buhr, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1485–1487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1366–1368.
- [4] a) W. Heitz, W. Brüggling, L. Freund, M. Gailberger, A. Greiner, H. Jung, K. Kampschulte, N. Nießner, F. Osan, H.-W. Schmidt, M. Wicher, *Makromol. Chem.* **1988**, *189*, 119; b) M. Brenda, A. Greiner, W. Heitz, *ibid.* **1990**, *191*, 1083.
- [5] a) Y. Ben-David, M. Portnoy, M. Gozin, D. Milstein, *Organometallics* **1992**, *11*, 1995; b) M. Portnoy, Y. Ben-David, D. Milstein, *ibid.* **1993**, *12*, 4734; c) J. J. Bozell, C. E. Vogt, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2655; d) A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270*, 115; e) Zusammenfassung: H. Alper, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047–1062.
- [6] Chlor- und desaktivierte Bromarene sind auch mit den phosphanfreien Katalysatoren von T. Jeffery et al. (Pd(OAc)<sub>2</sub>[NBu<sub>4</sub>][X/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF) nicht zur Reaktion zu bringen (Pd-Abscheidung), vgl. T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667.
- [7] a) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, M. Beller, H. Fischer, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *491*, C1; b) C. Broßmer, Dissertation, Technische Universität München, **1994**.
- [8] **1** kristallisiert aus Dichlormethan/*n*-Hexan bei Raumtemperatur in der monoklinen Raumgruppe P2<sub>1</sub>/c (Nr. 14) mit *a* = 1877.2(2), *b* = 2417.8(1), *c* = 2082.9(2) pm, β = 115.70(1)°, *Z* = 8, *V* = 8519(1) × 10<sup>6</sup> pm<sup>3</sup>, ρ<sub>ber.</sub> = 1.496 g cm<sup>-3</sup>, μ = 9.9 cm<sup>-1</sup>, *F*(000) = 3892; MoK<sub>α</sub>-Strahlung, *T* = -50 °C. Enraf-Nonius-CAD4, ω-Scan, 15772 gemessene Reflexe, davon 12276 mit *I* > 1.0σ(*I*) zur Verfeinerung verwendet. Strukturlösung durch Patterson-Methoden, empirische Absorptionskorrektur, keine Zersetzungskorrektur. *R* = Σ(|*F*<sub>o</sub>| - |*F*<sub>c</sub>|)/Σ|*F*<sub>o</sub>| = 0.0406, *R*<sub>w</sub> = [Σw(|*F*<sub>o</sub>| - |*F*<sub>c</sub>|)<sup>2</sup>/Σw|*F*<sub>o</sub>|<sup>2</sup>]<sup>1/2</sup> = 0.0435, Restelektronendichte +1.99/-0.57 e Å<sup>-3</sup>. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-59103 angefordert werden.
- [9] Kolloidales Palladium und Pd/Aktivkohle sind zwar katalytisch aktiv, jedoch bei Heck-Reaktionen als Katalysatoren wenig stabil. Im vorliegenden Fall sind ihnen bestenfalls Kurzeffekte zuzuschreiben.
- [10] M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, Nr. 17.
- [11] a) C. B. Ziegler, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2941; b) T. Mitsudo, W. Fischetti, R. F. Heck, *ibid.* **1984**, *49*, 1640.
- [12] J. P. Collman, L. S. Hege, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, USA, **1987**.
- [13] Präparative Beispiele: a) A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83; b) G. Bocelli, M. Catellani, S. Ghelli, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *458*, C12.
- [14] Alkin-Kupplung: W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, C. Broßmer, K. Öfele, M. Beller, H. Fischer, *J. Mol. Catal.*, im Druck.

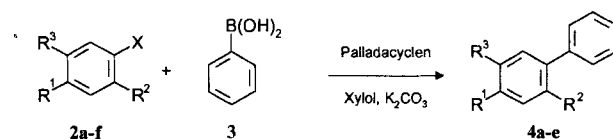
## Palladacyclen als effiziente Katalysatoren für Arylkupplungsreaktionen\*\*

Matthias Beller\*, Hartmut Fischer, Wolfgang A. Herrmann, Karl Öfele und Christoph Broßmer

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl Palladium-unterstützter Synthesen für komplizierte Synthesebausteine, aber auch für strukturell einfache, technisch wichtige Zwischenprodukte gefunden und weiterentwickelt<sup>[1]</sup>. Als Katalysatoren wurden vielfach handelsübliche Palladiumverbindungen in Gegenwart unterschiedlicher Liganden eingesetzt. Die Qualität der verwendeten Katalysatoren<sup>[2]</sup> genügt jedoch technischen Ansprüchen in der Regel nicht. „Wirklich“ katalytische Reaktionen von Palladiumkomplexen im Bereich der CC-Verknüpfungen mit Umsatzzahlen (turnover numbers, TON) größer 10000 wurden nur in Ausnahmefällen beschrieben. Soeben wurde mit den Palladacyclen **1** für Heck-Reaktionen ein neues Strukturprinzip entdeckt, das TON > 100000 ermöglicht<sup>[3]</sup>.



Aufgrund wachsender Bedeutung von unsymmetrisch substituierten Biarylderivaten, z.B. als Wirkstoff-Zwischenprodukte<sup>[4]</sup>, waren wir an der Übertragbarkeit der Katalyseeigenschaften der Komplexe **1a, b** auf die Kreuzkupplung zwischen Arylhalogeniden und Arylboronsäuren interessiert<sup>[5]</sup>. Hier zeigen wir, daß Palladacyclen **1** diesen als Suzuki-Kupplung bekannten Reaktionstyp ungewöhnlich effizient katalysieren.



Setzt man 4-Bromacetophenon **2a** mit Phenylboronsäure **3** unter Bedingungen analog zur Heck-Olefinierung um (Lösungsmittel: Dimethylacetamid; 1.1 Moläquivalente Natriumacetat als Base)<sup>[3]</sup>, so beobachtet man auch nach 24 h bei Temperaturen > 130 °C in Gegenwart von 0.1 Mol-% **1a** nur geringe Umsätze (< 40%) zum gewünschten 4-Acetylbiaryl **4a**. Dieses Produkt bildet sich hingegen unter veränderten Reaktionsbedingungen (siehe Tabelle 1)<sup>[6]</sup> in über 90% Ausbeute. TON bis 75000 bei guten Ausbeuten (75%) konnten mit nur 0.001 Mol-% **1a** als Katalysator realisiert werden. Die Palladacyclen sind damit die aktivsten Katalysatoren, die für metallorganisch kataly-

[\*] Dr. M. Beller, Dr. H. Fischer  
HOECHST AG, Zentralforschung  
D-65926 Frankfurt am Main  
Telefax: Int. + 69/305-313320

Prof. Dr. W. A. Herrmann, Dr. K. Öfele, Dr. C. Broßmer  
Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München

[\*\*] Komplexchemie und Mechanismen metallkatalysierter CC-Kupplungsreaktionen, 6. Mitteilung. Die Autoren danken Frau Susanne Klein für Mithilfe bei den experimentellen Arbeiten. – 5. Mitteilung: [3].

Tabelle 1. Palladacyclen-katalysierte Kupplungen von Arylhalogeniden **2** mit Phenylboronsäure **3** zu Biphenylderivaten **4**. Standardreaktionsbedingungen: 10 mmol Arylhalogenid **2**, 15 mmol Phenylboronsäure **3**, 20 mmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1–0.001 mmol Katalysator, 30 mL *o*-Xylol, *T* = 130 °C.

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Edukt	Produkt	Katalysator [Mol-%][a]	Ausb. [%]	TON
1	CH <sub>3</sub> CO	H	H	Br	<b>2a</b>	<b>4a</b>	<b>1a</b> 0.05	92	1840
2	CH <sub>3</sub> CO	H	H	Br	<b>2a</b>	<b>4a</b>	<b>1a</b> 0.001	74	74 000
3	CH <sub>3</sub> CO	H	H	Br	<b>2a</b>	<b>4a</b>	<b>1b</b> 0.001	71	71 000
4	F	H	H	Br	<b>2b</b>	<b>4b</b>	<b>1a</b> 0.02	90	4 500
5	Cl	Cl	F	Br	<b>2c</b>	<b>4c</b>	<b>1a</b> 0.02	70	3 500
6	CH <sub>3</sub> O	H	H	Br	<b>2d</b>	<b>4d</b>	<b>1a</b> 0.01	76	7 600
7	CN	H	H	Br	<b>2e</b>	<b>4e</b>	<b>1a</b> 0.02	83	4 150
8	CH <sub>3</sub> CO	H	H	Cl	<b>2f</b>	<b>4a</b>	<b>1a</b> 0.1	82	820
9	CH <sub>3</sub> CO	H	H	Cl	<b>2f</b>	<b>4a</b>	<b>1a</b> 0.01	21	2 100

[a] Mol-% Katalysator bezogen auf eingesetztes Halogenaren.

sierte Arylkupplungen bekannt sind. Im Gegensatz zu herkömmlichen Suzuki-Reaktionen, die mit Triphenylphosphan-palladium-Komplexen [Pd(PR<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] durchgeführt wurden<sup>[7]</sup>, beobachteten wir bei keiner Umsetzung Arylscrambling am Katalysator sowie damit einhergehende unselektive Arylübertragung vom Phosphan zu Nebenprodukten<sup>[7a, 8]</sup>. Lediglich Biphenyl wird als geringfügiges Nebenprodukt (<5% GC) in Rohlösungen detektiert. Ein Vergleich der Reaktion mehrerer Bromarene mit Phenylboronsäure macht deutlich, daß unabhängig vom Substitutionsmuster des Arens die Umsetzungen ähnlich verlaufen. So erhält man unter Standardbedingungen (Tabelle 1) für 4-Bromacetophenon **2a** und für 4-Bromanisole **2d** TON von 65 000–74 000 (Ausbeuten >65%).

Hieraus kann gefolgert werden, daß die oxidative Insertion der Katalysatorspezies in die Aryl-Halogen-Bindung anders als bei der Heck-Reaktion<sup>[3]</sup> wohl nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Bezüglich des Reaktionsmechanismus fanden wir kein Indiz für eine intermediäre Reduktion zu einer aktiven Pd<sup>0</sup>-Zwischenstufe. Damit einhergehende Verknüpfungsprodukte zwischen dem benzyliischen Kohlenstoffatom des Liganden und der Phenyl- oder Arylgruppe konnten nicht isoliert werden. Somit müssen Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup>-Zwischenstufen als essentielle Katalyse-Intermediate in Betracht gezogen werden<sup>[9]</sup>.

Für die Umsetzung von **2e** zu **4e** wurde auch ein *in situ* aus 0.01 Mol-% Palladiumacetat und 0.01 Mol-% Tri-*o*-tolylphosphan präpariertes Katalysatorsystem verwendet. Die Ausbeute war mit 38% in diesem Fall signifikant geringer als bei der direkten Verwendung von **1a** (83%). Außerdem wurde bereits nach kurzer Zeit bei 130 °C Palladiumabscheidung beobachtet. Da man unter Standardbedingungen jeweils einen 50proz. Überschuß an Phenylboronsäure **3** verwendete, wurde die Reaktion von **2a** zu **4a** mit einem Moläquivalent Phenylboronsäure (bezogen auf Arylhalogenid) durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß die Ausbeute (69%) kaum geringer war als bei Reaktion **2** in Tabelle 1 (74%).

Da der Einsatz der weniger reaktiven Chlorarene aus technischer Sicht besonders wünschenswert ist, untersuchten wir die Reaktion von 4-Chloracetophenon **2f** mit Phenylboronsäure **3** (Reaktion 8 und 9). Überraschend wird diese Umsetzung in *o*-Xylol mit 2 Moläquivalenten Kaliumcarbonat als Base ebenfalls direkt mit 0.1 Mol-% **1a** katalysiert. Das gewünschte Produkt 4-Acetylbiphenyl **4a** wird dabei in 82% Ausbeute isoliert! Verringert man die Katalysatormenge um eine Zehnerpotenz, so werden immerhin noch 21% **4a** isoliert, entsprechend TON = 2100. Solche hervorragenden Aktivierungen von Chlorarenen zur Arylkupplung sind erstmalig mit Palladacyclen möglich: Die Vergleichsreaktion mit 0.1 Mol-% Palladiumacetat und 0.1 Mol-% Triphenylphosphan liefert erwartungsgemäß<sup>[5a, e]</sup>

unter ansonsten analogen Bedingungen nicht das gewünschte Produkt (<1% **4a**).

Unsere Untersuchungen zeigen, daß die Verwendung der Palladacyclen vom Typ **1** keinesfalls auf die Heck-Reaktion<sup>[3]</sup> beschränkt ist. Vielmehr handelt es sich hier um einen neuen allgemeinen Katalysatortyp, der alle vorbeschriebenen Katalysatorsysteme bei Arylkupplungen an Effizienz übertrifft<sup>[5, 10]</sup> und der aufgrund des single-site-Charakters rationale Weiterentwicklungen ermöglichen sollte. Die Evaluierung des weiteren Katalysepotentials sowie die Ausweitung der Chloraren-Aktivierung mit den neuen Katalysatorsystemen sind im Gange<sup>[11]</sup>.

### Arbeitsvorschrift

100 mmol Arylhalogenid **2**, 150 mmol Phenylboronsäure **3** und 200 mmol Kaliumcarbonat werden mit 0.01 mmol **1a** in 200 mL *o*-Xylol 16 h auf 130 °C erhitzt. Anschließend wird die abgekühlte Reaktionsmischung zweimal mit 100 mL H<sub>2</sub>O extrahiert und die organische Phase abgetrennt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel oder durch Umkristallisation gereinigt.

Eingegangen am 19. Oktober 1994 [Z 7412]  
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

**Schlüsselwörter:** Katalyse · Palladacyclen · Suzuki-Kupplung

- [1] Zusammenfassungen: a) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, 1985; b) A. de Meijere, F. Meyer, *Angew. Chem.* 1994, 106, 2473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 2379; c) R. F. Heck, *Org. React.* 1982, 27, 345; d) *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, 1991; e) R. F. Heck in [1d], S. 833; f) S. A. Godleski in [1d], S. 585; g) J.-E. Bäckvall, *New J. Chem.* 1990, 14, 447; h) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Asymmetry* 1992, 3, 1089; i) J. Tsuji, *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer, Berlin, 1980; j) J. Tsuji, *Synthesis* 1990, 739; k) L. S. Hegedus, *Tetrahedron* 1984, 40, 2415.
- [2] Die Qualität des Katalysators wird im wesentlichen durch Umsatzzahl (turnover number, TON) und katalytische Wechselfrequenz (turnover frequency, TOF) charakterisiert. Definitionen: TON = mol Produkt × mol<sup>-1</sup> Katalysator; TOF = mol Produkt × mol<sup>-1</sup> Katalysator × h<sup>-1</sup>.
- [3] W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priemermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* 1995, 107, 1989; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, Nr. 17.
- [4] a) W. V. Murray, *Chemtracts-Org. Chem.* 1993, 6, 263; b) K.-H. Hsieh, T. LaHann, R. Speth, *J. Med. Chem.* 1989, 32, 898; c) D. Williams, R. Kannan, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5435.
- [5] a) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* 1981, 11, 513; b) W. J. Thompson, J. Gaudino, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 5237; c) M. A. Siddiqui, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5463; d) M. J. Sharp, W. Cheng, V. Snieckus, *ibid.* 1987, 28, 5093; e) N. M. Ali, A. McKillop, M. B. Mitchell, R. A. Rebelo, P. J. Wallbank, *ibid.* 1992, 33, 8117; f) V. Kalinin, *Synthesis* 1992, 413; g) A. R. Martin, Y. Yang, *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 221; h) G. Marck, A. Villiger, R. Buchecker, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3277; i) Y. Satoh, C. Shi, *Synthesis* 1994, 1146; j) G. B. Smith, G. C. Dezeney, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 8151.
- [6] W.-C. Sieh, J. A. Carlson, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 379.
- [7] a) D. F. O'Keefe, M. C. Dannock, S. M. Marcuccio, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6679; b) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* 1991, 63, 419.
- [8] a) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, M. Beller, H. Fischer, *J. Organomet. Chem.* 1995, im Druck; b) A. R. Hunt, S. K. Stewart, A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3599.
- [9] Palladium(IV)-Komplexe in der Katalyse: a) G. Bocelli, M. Catellani, S. Ghelli, *J. Organomet. Chem.* 1993, 458, C12; b) O. Reiser, M. Weber, A. de Meijere, *Angew. Chem.* 1989, 101, 1037; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 1037; c) A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* 1992, 25, 83; d) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4981; e) A. Gillie, J. K. Stille, *ibid.* 1980, 102, 4933; f) B. M. Trost, C. Chan, G. Ruther, *ibid.* 1987, 109, 3486; g) K. Albrecht, O. Reiser, M. Weber, B. Kieriem, A. de Meijere, *Tetrahedron* 1994, 50, 383; h) G. Dyker, *Angew. Chem.* 1994, 106, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 103.
- [10] a) T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5034; b) G. M. Carrera, G. S. Sheppard, *Synlett* 1994, 93.
- [11] Erste eigene Untersuchungen zu den neu gefundenen palladiumkatalysierten „Hetero-Heck-Reaktionen“ mit Aminen ergaben, daß Palladacyclen [3] hier die eigentlichen Katalysatoren sind. Vgl. hierzu: A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* 1995, 107, 1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1348; J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.