

3) Katalyse-Ansatz: In einem 100-mL-Dreihalskolben mit Septum, Innenthermometer und Rückflußkühlrohr (Hg-Absperrventil) werden 50 mmol Halogenaren, 4,51 g (55 mmol) wasserfreies Natriumacetat und 1,00 g Diethylenglykoldi-n-butylether (GC-Standard) in 30 mL DMA vorgelegt. Nach mehrfachem Entgasen im Ölzpumpenvakuum 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- μ L-Proben entnommen, die mit 5 mL 5proz. HCl gewaschen und mit 3,5 mL Dichlormethan extrahiert werden. Die organischen Phasen werden in GC-Probenflaschen abgefüllt und gaschromatographisch analysiert (GC/FID, GC-MS, GC-IR-MS). Die Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von Wasser und Extraktion der organischen Phase mit CH₂Cl₂ oder Ether. Nach Trocknen (MgSO₄) und Entfernen der Lösungsmittel (CH₂Cl₂, Et₂O, DMA) werden die Produkte durch Destillation oder Umkristallisation gereinigt.

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

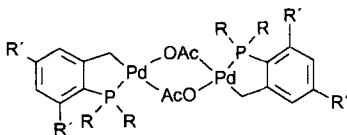
Stichworte: Heck-Olefinition · Katalyse · Palladacyclen

- [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. Bühr, *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 deaktivierte Bromarene sind auch mit den phosphanfreien Katalysatoren von T. Jeffery et al. (Pd(OAc)₂/[NBu₄]X/K₃CO₃/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 *P2₁/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) \times 10⁶ pm³, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.496 g cm⁻³, μ = 9.9 cm⁻¹, *F*(000) = 3892; Mo_{Kα}-Strahlung, *T* = -50 °C. Enraf-Nonius-CAD4, ω -Scan, 15772 gemessene Reflexe, davon 12276 mit *I* > 1.0 $\sigma(I)$ zur Verfeinerung verwendet. Strukturlösung durch Patterson-Methoden, empirische Absorptionskorrektur, keine Zersetzungskorrektur. R = $\sum(|F_o| - |F_c|)/\sum|F_o|$ = 0.0406, R_w = $[\sum w(|F_o| - |F_c|)^2/\sum w|F_o|^2]^{1/2}$ = 0.0435. Restelektronendichte +1.99/-0.57 e Å⁻³. 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 Kurzzeiteffekte 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. Hegedus, 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**

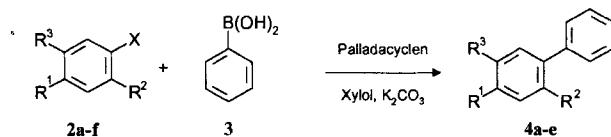
Matthias Beller*, Hartmut Fischer, Wolfgang A. Herrmann, Karl Öfele und Christoph Broßmer

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl Palladium-unterstützter Synthesen für komplizierte Synthesebausteine, aber auch für strukturell einfache, technisch wichtige Zwischenprodukte gefunden und weiterentwickelt^[1]. Als Katalysatoren wurden vielfach handelsübliche Palladiumverbindungen in Gegenwart unterschiedlicher Liganden eingesetzt. Die Qualität der verwendeten Katalysatoren^[2] genügt jedoch technischen Ansprüchen in der Regel nicht. „Wirklich“ katalytische Reaktionen von Palladiumkomplexen im Bereich der CC-Verknüpfungen mit Umsatzzahlen (turnover numbers, TON) größer 10 000 wurden nur in Ausnahmefällen beschrieben. Soeben wurde mit den Palladacyclen **1** für Heck-Reaktionen ein neues Strukturprinzip entdeckt, das TON > 100 000 ermöglicht^[3].



1a, R = *o*-Tolyl, R' = H
1b, R = Mesityl, R' = CH₃

Aufgrund wachsender Bedeutung von unsymmetrisch substituierten Biarylderivaten, z.B. als Wirkstoff-Zwischenprodukte^[4], waren wir an der Übertragbarkeit der Katalyseigenschaften der Komplexe **1a, b** auf die Kreuzkupplung zwischen Arylhalogeniden und Arylboronsäuren interessiert^[5]. 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-Olefinition um (Lösungsmittel: Dimethylacetamid; 1.1 Moläquivalente Natriumacetat als Base)^[3], 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-Acetyl biphenyl **4a**. Dieses Produkt bildet sich hingegen unter veränderten Reaktionsbedingungen (siehe Tabelle 1)^[6] in über 90 % Ausbeute. TON bis 75 000 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-6592 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. Palladacylen-katalysierte Kupplungen von Arylhalogeniden 2 mit Phenylboronsäure 3 zu Biphenylderivaten 4. Standardreaktionsbedingungen: 10 mmol Arylhalogenid 2, 15 mmol Phenylboronsäure 3, 20 mmol K_2CO_3 , 0.1–0.001 mmol Katalysator, 30 mL *o*-Xylo, $T = 130^\circ C$.

Nr.	R ¹	R ²	R ³	X	Edukt	Produkt	Katalysator [Mol-%][a]	Ausb. [%]	TON
1	CH ₃ CO	H	H	Br	2a	4a	1a 0.05	92	1840
2	CH ₃ CO	H	H	Br	2a	4a	1a 0.001	74	74000
3	CH ₃ CO	H	H	Br	2a	4a	1b 0.001	71	71000
4	F	H	H	Br	2b	4b	1a 0.02	90	4500
5	Cl	Cl	F	Br	2c	4c	1a 0.02	70	3500
6	CH ₃ O	H	H	Br	2d	4d	1a 0.01	76	7600
7	CN	H	H	Br	2e	4e	1a 0.02	83	4150
8	CH ₃ CO	H	H	Cl	2f	4a	1a 0.1	82	820
9	CH ₃ CO	H	H	Cl	2f	4a	1a 0.01	21	2100

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

sierte Arylkupplungen bekannt sind. Im Gegensatz zu herkömmlichen Suzuki-Reaktionen, die mit Triphenylphosphankomplexen [Pd(PR₃)₄] durchgeführt wurden^[7], beobachteten wir bei keiner Umsetzung Arylscrambling am Katalysator sowie damit einhergehende unselektive Arylübertragung vom Phosphan zu Nebenprodukten^[7a, 8]. 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-Bromanisol 2d TON von 65000–74000 (Ausbeuten >65%).

Hieraus kann gefolgert werden, daß die oxidative Insertion der Katalysatorspezies in die Aryl-Halogen-Bindung anders als bei der Heck-Reaktion^[3] wohl nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Bezuglich des Reaktionsmechanismus fanden wir kein Indiz für eine intermediäre Reduktion zu einer aktiven Pd⁰-Zwischenstufe. Damit einhergehende Verknüpfungsprodukte zwischen dem benzylischen Kohlenstoffatom des Liganden und der Phenyl- oder Arylgruppe konnten nicht isoliert werden. Somit müssen Pd^{II}/Pd^{IV}-Zwischenstufen als essentielle Katalyse-Intermediate in Betracht gezogen werden^[9].

Für die Umsetzung von 2e zu 4e wurde auch ein *in situ* aus 0.01 Mol-% Palladiumacetat und 0.01 Mol-% Tri-*o*-tolylphosphoran 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*-Xylo mit 2 Moläquivalenten Kaliumcarbonat als Base ebenfalls direkt mit 0.1 Mol-% 1a katalysiert. Das gewünschte Produkt 4-Acetylbenzylchlorid 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 Palladacylen möglich: Die Vergleichsreaktion mit 0.1 Mol-% Palladiumacetat und 0.1 Mol-% Triphenylphosphoran liefert erwartungsgemäß^[5a, e]

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

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

Arbeitsvorschrift

100 mmol Arylhalogenid 2, 150 mmol Phenylboronsäure 3 und 200 mmol Kaliumcarbonat werden mit 0.01 mmol 1a in 200 mL *o*-Xylo 16 h auf 130 °C erhitzt. Anschließend wird die abgekühlte Reaktionsmischung zweimal mit 100 mL H₂O 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

Stichworte:

Katalyse · Palladacylen · 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 (turn-over number, TON) und katalytische Wechselrate (turnover frequency, TOF) charakterisiert. Definitionen: TON = mol Produkt × mol⁻¹ Katalysator; TOF = mol Produkt × mol⁻¹ Katalysator × h⁻¹.
- [3] W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, 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. Darnock, 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 Palladacylen [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.