

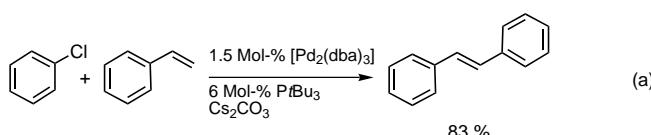
Der richtige Katalysator macht's: palladiumkatalysierte Cl-Substitution an Chlorarenen unter Bildung von C-C-, C-N- und C-O-Bindungen

Rainer Stürmer*

Kernchlorierte Arene sind günstig herzustellen und spielen deshalb als Zwischenprodukte in der chemischen Industrie eine große Rolle. Im Gegensatz zu ihren – wesentlich teureren – bromierten und iodierte Analoga sind die Chlorarene in Folgereaktionen jedoch relativ reaktionsträge. Klassisch können nichtaktiviertes Arene nur unter energischen Bedingungen an der C-Cl-Bindung weiter funktionalisiert werden, wobei durch Nebenreaktionen ökologisch bedenkliche oxydierte Chlorarene entstehen können. Dies schränkte die Verwendung von Chlorarenen als Zwischenprodukte bei der Synthese von höherfunktionalisierten Wirkstoffen bislang stark ein.

Durch neuere Entwicklungen in der Katalyse könnte dieses Manko behoben werden: In den Gruppen um S. L. Buchwald, G. C. Fu, J. F. Hartwig und anderen wurden in jüngster Zeit bedeutende Fortschritte bei der Cl-Substitution an nichtaktivierten Chlorarenen unter Bildung von C-C-, C-N- und C-O-Bindungen erzielt. Bei allen drei Reaktionstypen gilt: Der richtige Katalysator macht's! Genauer gesagt: Durch Ligandenoptimierung können alle drei Verknüpfungen unter Palladiumkatalyse realisiert werden. Im folgenden werden nur ausgewählte, jüngst erschienene Arbeiten referiert, da zum Thema bereits Übersichten^[1] publiziert wurden.

Heck- und Suzuki-Kupplungen an Chlorarene wurden von Fu et al.^[2] beschrieben. So entsteht aus Chlorbenzol und Styrol in Dioxan in Gegenwart von $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (dba = Di-benzylidenacetone) und dem sterisch gehinderten elektronenreichen Liganden Tri-*tert*-butylphosphoran in 83 % Ausbeute glatt *trans*-Stilben [Gl. (a)]. Neben der Wahl des Liganden – Arylphosphane, Tri-*n*-butylphosphoran und Tricyclohexylphos-

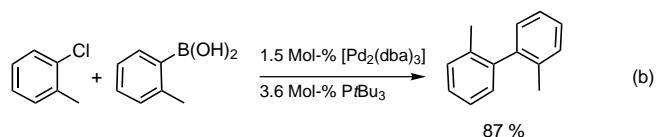


phane erwiesen sich als nicht geeignet – ist die Art der Base entscheidend für den Erfolg. Caesiumcarbonat ist die Base der Wahl, jedoch werden auch mit Kaliumphosphat – einer sehr viel preisgünstigeren Base – respektable Ausbeuten

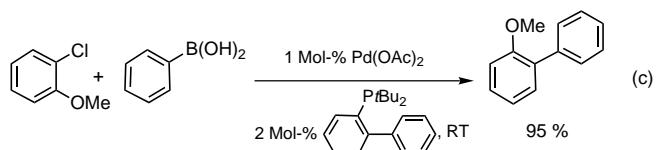
[*] Dr. R. Stürmer
BASF AG, Hauptlaboratorium, ZHF/D, A30
D-67056 Ludwigshafen
Fax: (+49) 621-60-20440
E-mail: rainer.stuermer@basf-ag.de

erzielt. Das sterisch gehinderte Substrat 2-Chlortoluol kann in 70 % Ausbeute gekuppelt werden. Allerdings sind hier längere Reaktionszeiten notwendig. Sowohl Donor- als auch Acceptor-substituenten am Chlorarenen werden toleriert.

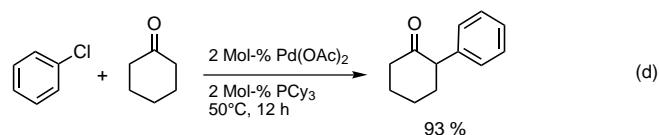
Tri-*tert*-butylphosphoran ist auch bei Suzuki-Kupplungen^[3] der Ligand der Wahl; so wird 2-Chlortoluol in 87 % Ausbeute mit (2-Methylphenyl)boronsäure zum 2,2'-disubstituierten Biphenyl umgesetzt [Gl. (b)]. Ebenfalls aus der Gruppe um Fu^[4] stammen Arbeiten zur Stille-Kupplung: Neben Vinyl-, Allyl- und Phenylresten können auch Alkylreste übertragen werden. Als Base wird Caesiumfluorid verwendet.



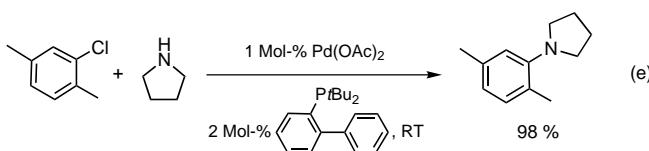
Von Buchwald et al.^[5] wurde kürzlich eine noch weiter verbesserte Variante der Suzuki-Kupplung vorgestellt. 2-(*Di-tert*-butylphosphanyl)biphenyl als Ligand, Kaliumcarbonat als Base und Palladiumacetat ermöglichen Kupplungen bereits bei Raumtemperatur (RT) [Gl. (c)]. Bemerkenswert sind bei einem hier nicht gezeigten Beispiel die niedrigen Katalysatorkonzentrationen (0.02 – 0.05 Mol-%).



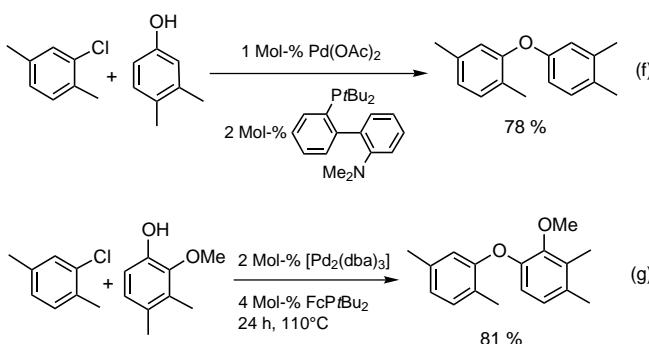
Hartwig et al.^[6] beschreiben anhand der Heck-Kupplung von Chlorarenen ein Screening-Verfahren zum Auffinden effektiver Liganden mit einem Fluoreszenz-Assay. Aus der gleichen Forschergruppe^[7] stammen auch Arbeiten zur Arylierung von Ketonen und Malonsäureestern mit Chlorarenen [Gl. (d)]. Auch hier sichern elektronenreiche Trialkylphosphane den Erfolg.



Bei der Pd-katalysierten Aminierung nach Buchwald et al.^[5] wird ebenfalls 2-(Di-*tert*-butylphosphanyl)biphenyl als Ligand verwendet. Mit Natrium-*tert*-butoxid als Base kann beispielsweise 2-Chlor-4-methyltoluol mit Pyrrolidin in 98% Ausbeute aminiert werden [Gl. (e)]. Die Reaktionen benötigen bei Raumtemperatur 15–20 h; die Umsätze sind vollständig. Auch hier werden Donor- und Acceptor-substituenten toleriert.



Buchwald et al.^[8] beschreiben die Palladium-katalysierte Arylierung von 3,4-Dimethylphenol mit 2-Chlor-4-methyltoluol. Als Ligand wird 2-Dimethylamino-2'-(di-*tert*-butylphosphanyl)biphenyl verwendet, als Base NaH eingesetzt [Gl. (f)]. Hartwig et al.^[9] verwenden einen Dialkylphosphanliganden auf Ferrocenbasis für die Arylierung: Die Umsetzung von 2-Methoxy-3,4-dimethylphenol mit 2-Chlor-*p*-xylo gelingt so in 81 % Ausbeute [Gl. (g)].



Lange Zeit galten reaktionsträge Chlorarene als der Katalyse nicht zugänglich. Bei der Palladium-katalysierten Kupplung dieser Substrate ist die Lehrmeinung durch die Verwendung elektronenreicher, sterisch gehinderter Phosphanen jetzt umgestoßen worden. Die benötigten Liganden

sind zum Teil schon kommerziell erhältlich. Es dürfte somit nur noch eine Frage der Zeit sein, bis die ersten industriellen Anwendungen dieser neuen Katalysatoren auftauchen.

Neueste Arbeiten von Lipshutz et al.^[10] weisen nun bereits den Weg zum Ersatz des relativ teuren Palladiums durch das günstigere Nickel – zumindest bei C-C-Verknüpfungen. Sie kuppeln Chlorarene unter Nickel(0)-Katalyse mit Organozinkverbindungen.^[11]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3307–3308

Stichwörter: Aminierungen • Homogene Katalyse • Kreuzkupplungen • Palladium

- [1] a) M. Beller, T. H. Riermeier in *Transition Metals for Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 184–193; M. Beller, T. H. Riermeier, G. Stark in *Transition Metals for Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 208–236; b) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046–2067; c) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125–146.
- [2] A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10–11.
- [3] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586–3587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387–3388.
- [4] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2568–2570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2411–2413
- [5] a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570–2573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413–2416; b) R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1095–1098.
- [6] K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123–2132.
- [7] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473–1478.
- [8] A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369–4378.
- [9] G. Mann, C. Incarvito, A. L. Rheingold, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224–3225.
- [10] B. H. Lipshutz, P. A. Blomgren, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5819–5820.
- [11] Anmerkung bei der Korrektur (Eingang 6. Oktober 1999): Nolan et al. (C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804–3805) verwenden ebenfalls $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, allerdings in Kombination mit einem *in situ* hergestellten Arduengo-Herrmann-Carbenliganden. Mit diesem phosphanfreien Katalysator werden mit Calciumcarbonat als Base ausgezeichnete Resultate bei der Suzuki-Kupplung von Chlorarenen erzielt.