

Neue Methoden zur Palladium-katalysierten α -Arylierung von Estern**

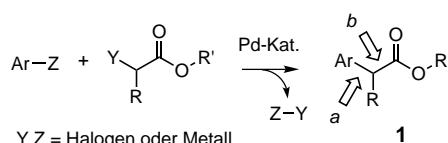
Guy C. Lloyd-Jones*

„ α -Aryl carboxylic acids and α -aryl amino acids are amongst the most important carbonyl compounds.“^[1]

„The synthesis of α -aryl esters and their derivatives is of interest in organic chemistry.“^[2]

„Methylenecarboxy groups are key functionalities in many biologically active compounds.“^[3]

Dies sind die einleitenden Sätze dreier im letzten Jahr erschienener Arbeiten von Hartwig et al.,^[1] Buchwald et al.^[2] und Gooßen^[3] über neue Methoden zum Aufbau von $\text{Ar}-\text{C}(\text{R})\text{H}-\text{CO}_2\text{R}'$ -Einheiten **1** durch Palladium-katalysierte Knüpfung der $\text{Ar}-\text{C}_\alpha$ -Bindung (Bindung *a*, Schema 1). Diese



Schema 1. Eine nützliche Route zu α -arylierten Carbonsäureestern und Aminocarbonsäureestern ($\text{R} = \text{NH}_2$) unter Bildung der Bindung *a*. (Die meisten bisherigen Synthesemethoden verlaufen über die Knüpfung der Bindung *b*.)

einleitenden Sätze sind gerechtfertigt: Zahlreiche substituierte Arylessigsäuren sind als so genannte NSAIDs^[4] von erheblicher wirtschaftlicher Bedeutung. Als Beispiele seien Naproxen **2**, Flurbiprofen **3**, Diclofenac **4** und Indometacin **5** genannt.

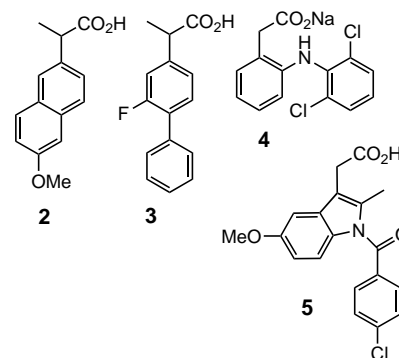
Die meisten Synthesewege zu α -Arylessigsäuren **1**^[5] und α -Aryl- α -amino-säuren^[6] verlaufen über die Knüpfung der Bindung *b* (Schema 1). Folglich sollten Arylierungen (Aufbau der Bindung *a*, Schema 1) das Methodenarsenal eines präparativ arbeitenden Chemikers bereichern, doch haben die wenigen bisher bekannten Beispiele^[7] keine breite Anwen-

dung gefunden. Hierfür könnte eine Vielfalt an Gründen wie Kosten, mangelnde allgemeine Anwendbarkeit oder komplexe Reaktionsführung verantwortlich sein.

Palladium-katalysierte α -Arylierungen

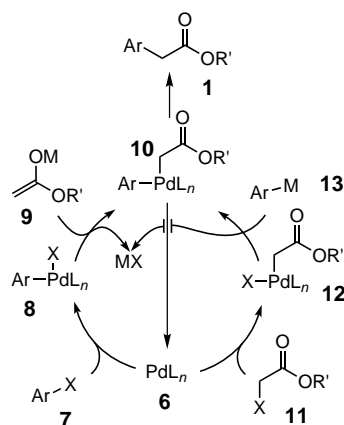
Im Unterschied zu anderen Methoden der α -Arylierung könnten die von Hartwig, Buchwald und Gooßen kürzlich beschriebenen neuen Verfahren populär werden: Sie verlaufen in hohen Ausbeuten, unter einfachen Reaktionsbedingungen und unter Verwendung einfach verfügbarer Substrate und Reagentien (Schema 1: $\text{Z} = \text{BR}_2$ oder Halogenid; $\text{Y} = \text{Br}$ oder H). In diesem Highlight-Artikel werden diese wichtigen neuen Entwicklungen mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen vergleichend beschrieben.

Die Ansätze von Hartwig et al. und Buchwald et al. zur Herstellung von α -Arylessigsäuren **1** sind im Wesentlichen identisch und beinhalten eine Pd-katalysierte Umsetzung eines Arylhalogenids **7** mit einem Esterenolat **9** (Schema 2, linke Hälfte des Katalysezyklus). Gemeinsamkeit mit dem Ansatz von Gooßen (rechte Hälfte) besteht in dem Palladium(0)-Komplex **6** und dem vorgeschlagenen Palladienolat-Intermediat^[8] **10**, das in letzterem Ansatz auf einem alternativen Weg aus einem Bromacetat (**11**) und einem Arylboronat (**13**) erzeugt wird. In beiden Verfahren wird die Bindung *a* in **1** durch reduktive Eliminierung aus **10** unter Regenerierung der Pd^0 -Spezies **6** gebildet, wodurch ein weiterer Durchlauf des Katalysezyklus ermöglicht wird. Auf den ersten Blick erscheinen beide Ansätze einfach und viel versprechend. Jedoch ist mit beiden Systemen, wie so oft in der Katalysewissenschaft, eine Reihe an Schwierigkeiten verbunden, die es zu überwinden galt.



[*] Dr. G. C. Lloyd-Jones
School of Chemistry, University of Bristol
Cantock's Close, Bristol BS8 1TS (Großbritannien)
Fax: (+44)117-929-8611
E-mail: Guy.Lloyd-Jones@bris.ac.uk

[**] Dr. Lukas J. Gooßen (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim) stellte freundlicherweise Details von Versuchen zur Arylierung von α -Brompropionat zur Verfügung. Ich möchte der RSC (Hickinbottom Fellowship), der Pfizer Ltd und AstraZeneca für ihre Unterstützung herzlich danken.

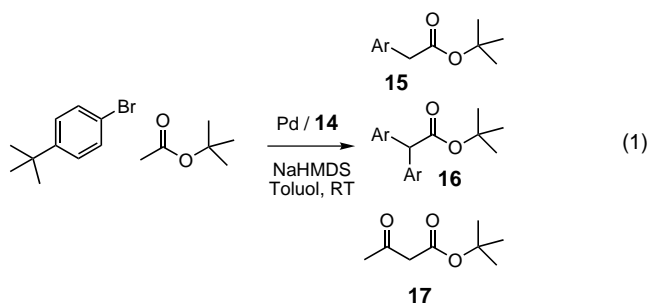


Schema 2. Möglicher Katalysezyklus bei der Synthese von α-arylierten Estern **1**. Linke Seite des Zyklus: Arylierung nach Hartwig und Buchwald über das Enolat ($M = \text{Na}, \text{Li}$) unter Abgang des Ar-Pd -Intermediates (**8**; $X = \text{Br}, \text{Cl}$). Rechte Seite des Zyklus: Ansatz nach Gooßen mit Arylierung/Transmetallierung (mit **13**, $M = \text{B}(\text{OR})_2$) eines Pd -Enolates (**12**, $X = \text{Br}$).

Im Hartwig-Buchwald-System wird das benötigte Enolat **9** durch Deprotonierung des entsprechenden Esters erzeugt. Dies öffnet die Tür zur unerwünschten Reaktion von Enolat mit Ester unter Bildung der Claisen-Produkte (Acetoacetate). Folglich wurden sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylester eingesetzt, um so einen nucleophilen Angriff auf das Carbonyl-Kohlenstoffatom zu unterbinden. Wie bei der Aryl-Aminierung ist die Wahl von Ligand und Base^[9] entscheidend; NaHMDS war die erste Wahl, da sich bei den Pd -katalysierten Aminierungen Na-Basen als am besten herausgestellt haben (HMDS = 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazid).

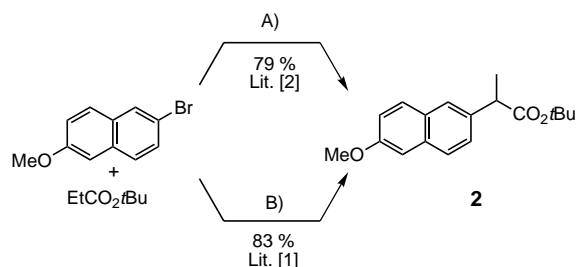
Der Ansatz von Buchwald

Die Arbeitsgruppe um Buchwald verwendete ihren Biaryl-Liganden **14** und erhielt bei der Reaktion von *tert*-Butylacetat mit *p*-*tert*-Butylbrombenzol in 46 % Ausbeute die mono- und diarylierten Acetate **15** bzw. **16** zusammen mit dem konkurrierenden Claisen-Produkt **17** [Gl. (1)].



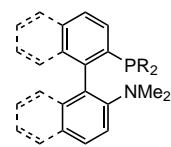
Diese Mischung aus Mono- und Diarylierung spiegelt das zweite Problem wider: Das primäre Produkt (hier **15**) ist acider als *tert*-Butylacetat, und daher wird durch die Lage des Säure-Base-Gleichgewichtes die zweite, zu **16** führende Arylierung begünstigt. Die Überwindung dieses Problems gelang durch einen Wechsel von Natrium zu Lithium als Gegenion (d.h. Verwendung von LiHMDS);^[10] auf diese Weise konnte eine Reihe von Arylbromiden mit *tert*-Butyl-

acetat in Toluol bei Raumtemperatur in Ausbeuten zwischen 71 und 90 % gekuppelt werden. Angemerkt werden muss aber, dass die konkurrierende Claisen-Reaktion die Verwendung eines hohen Überschusses an Enolat erfordert (2.3 Äquiv. *tert*-Butylacetat und 2.5 Äquiv. LiHMDS) und daher die auf den Ester bezogenen Ausbeuten signifikant niedriger sind. Propionate und höhere Homologe reagieren ebenfalls glatt, auch wenn hier wiederum ein hoher Überschuss notwendig ist. Das Verfahren ist sehr vielseitig, z.B. kann der *tert*-Butylester des racemischen Naproxens **2** nach 15 h bei Raumtemperatur in 79 % Ausbeute erhalten werden (Schema 3 A).

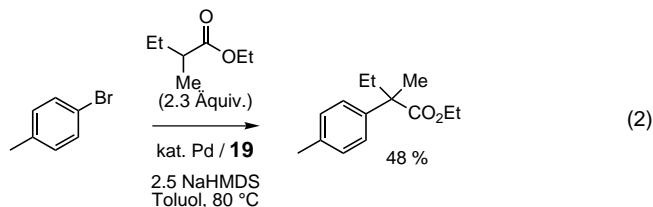


Schema 3. Wege zum *tert*-Butylester von Naproxen **2** nach Buchwald (A) und Hartwig (B). Reaktionsbedingungen: A) 2.3 Äquiv. EtCO_2tBu ; 2.5 Äquiv. NaHMDS; 3 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; 6 Mol-% **19**; Toluol, RT, 15 h. B) 1.1 Äquiv. EtCO_2tBu ; 2.3 Äquiv. NaHMDS; 1 Mol-% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$; 1 Mol-% **20**; Toluol, RT, 12 h. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone.

Die Auswirkungen des Austauschs eines Liganden gegen einen anderen sind bei Pd -katalysierten Reaktionen oft nicht vorhersagbar. Ein solcher Wechsel kann überraschend wenig bewirken oder aber neue Wege eröffnen – im vorliegenden Fall trifft Letzteres zu. Vor kurzem wurde der Suche nach neuen Methoden, die anstelle der Arylbromide oder -iodide die preisgünstigeren -chloride für Pd -katalysierte Kupplungen verwenden, viel Aufmerksamkeit geschenkt. Die Verwendung des Liganden **14** bei der Esterarylierung mit 4-Chlorarenen führte aber nur zu unbefriedigenden Ergebnissen, wohingegen der Wechsel zum *t*Bu₂PAR-Analogon **18** die Reaktion ermöglichte. Darüber hinaus konnten mit dem Binaphthyl-Liganden **19** sogar α-dialkylierte Acetate unter Bildung quartärer Kohlenstoffzentren aryliert werden [allerdings wiederum nur mit Arylbromiden; Gl. (2)].

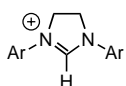


14 Biphenyl, $R = \text{Cy}$
18 Biphenyl, $R = t\text{Bu}$
19 Binaphthyl, $R = t\text{Bu}$



Der Ansatz von Hartwig

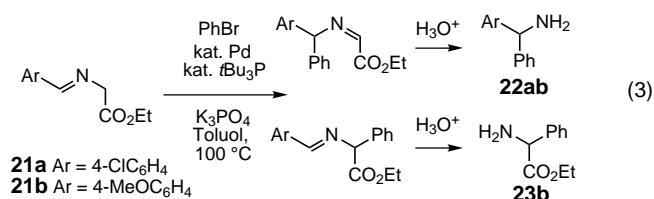
Anders als Buchwald et al. verwendeten Hartwig et al. keine P,C-Liganden wie **14**, **18** und **19**, sondern aus dem



20 Ar = 2,6-*i*-Pr₂C₆H₃

sterisch gehinderten Dihydroimidazolium-Ion **20** in situ generierte Carben-Liganden.^[11] Außerdem setzten sie einen Überschuss an Base ein; es wurde ein zusätzliches Äquivalent an Base (LiHMDS oder NaHMDS) zu nur 1.1 Äquivalenten des Esters gegeben, um das Produkt direkt nach seiner Bildung zu deprotonieren. Dies löst geschickt gleich drei Probleme: Erstens wird die Claisen-Reaktion unterdrückt, die nicht enolisierten Ester als Coreaktanten benötigt; zweitens kann der reaktivere (aber weniger acide) Ester effektiver mit dem Produkt um das Arylierungsreagens konkurrieren, wodurch die zweifache Arylierung unterdrückt wird; drittens benötigt die Reaktion keinen Überschuss an Ester mehr, wodurch gute Ausbeuten bezogen auf beide Komponenten erzielt werden. Die Wahl der Base hat sich wiederum als wichtig herausgestellt: LiHMDS lieferte gute Ergebnisse mit Acetaten, NaHMDS dagegen mit Propionaten.^[12] In beiden Fällen wurden exzellente Ausbeuten (75–98 %) mit einer Reihe von Arylbromiden erzielt (Schema 3B).

Unter geringfügiger Veränderung der Reaktionsbedingungen (Verwendung von *t*Bu₃P als Ligand und K₃PO₄^[13] als Base) gehen N-geschützte Glycinate eine analoge Arylierung ein. Benzophenonimin hat sich als geeignete Schutzgruppe herausgestellt und erlaubt es, eine ganze Reihe an Glycinaten bei der Arylierungsreaktion einzusetzen. Die Produkte können im Zuge der Aufarbeitung einfach hydrolysiert werden und vereinfachen so den direkten Zugang zu C-geschützten α -Arylamino-säuren. Der hohe Preis von Benzophenonimin veranlasste Hartwig et al., die Verwendung von Arylaldimin-**21** näher zu untersuchen. Bei der Reaktion von *N*-(4-Chlorbenzyliden)glycinat **21a** mit Brombenzol wurden zwei arylierte Produkte erhalten. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass das α -Arylbenzylamin **22a** durch Arylierung des „falschen“ tautomeren Enolates gebildet wird [Gl. (3)]. Durch Erhöhung der Elektronendichte am Arylring



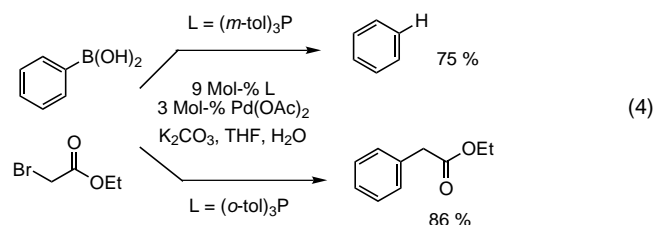
(Verwendung einer 4-Methoxygruppe anstelle des Chlorsubstituenten, siehe **21b**) konnte diese Reaktion unterdrückt werden, wodurch ein allgemeiner Weg zu C-geschützten α -Arylglycinen über **23b** bereitet wurde.^[14]

Der Ansatz von Gooßen

Der Austausch von Elektrophil und Nucleophil bei der Reaktion charakterisiert den Ansatz von Gooßen. Die oxidative Addition eines α -Halogenesters an eine Pd⁰-Spezies (siehe **6** in Schema 1) sollte ein neutrales Pd^{II}-Enolat mit einem Halogenid-Gegenion (**12**) erzeugen. Transmetallierung mit der Aryl-Metall-Spezies **13** generiert anschließend das

erforderliche Aryl-Pd-Enolat **10**, das durch reduktive Eliminierung den gewünschten α -Arylester **1** liefert.

Hierbei sind keine Komplikationen, die auf Säure-Base-Gleichgewichte zurückzuführen sind, zu erwarten, und eine Reihe von Arylboronsäuren und α -Halogenestern ist verfügbar, wodurch diese Methode prinzipiell von Vorteil erscheint. Bei weiterer Betrachtung sind jedoch zwei Probleme offensichtlich. Als erstes sind konkurrierende Zyklen vom Typ Pd⁰-Pd^{II}-Pd^{IV} dafür bekannt, Reduktion und reduktive Kupplung von Arylboronsäuren unter analogen Bedingungen zu erleichtern,^[15] was die Bildung von ArH und ArAr als Nebenprodukten wahrscheinlich macht. Als zweites gehen Palladiumenolate von Estern mit β -Wasserstoffatomen (z. B. Propionate) β -H-Eliminierung schneller ein als eine Transmetallierung, wodurch Acrylate gebildet werden. Das erste Problem, nicht jedoch das zweite, konnte durch die Variation des Liganden einfach gelöst werden. Sterisch relativ anspruchsvolle Triarylphosphane erleichtern die erwünschte Reaktion und unterdrücken die Bildung von Biarylen. Dies kann durch den Einsatz von isomeren *meta*- und *ortho*-Tritolylphosphan-Liganden und Vergleich der erhaltenen Ergebnisse gut veranschaulicht werden [Gl. (4)].



Schließlich wurde die Verwendung von Tri- α -naphthylphosphan als Ligand, mit THF als Lösungsmittel, K₃PO₄ als Base und Wasser (2 Äquiv.) als Additiv (zur Erleichterung der Boronat-Bildung), als beste Reaktionsbedingung etabliert. So konnte eine Vielzahl an Arylboronsäuren mit Ethylbromacetat in hohen Ausbeuten gekuppelt werden. Vor kurzem haben sich die Umsetzungen von Arylhalogeniden mit Diboraten (R₂B–BR₂) oder Boranen (R₂B–H) bei Pd-katalysierten Reaktionen vom Suzuki-Miyaura-Typ als nützliche Methoden zur Herstellung von Arylboronsäurederivaten herausgestellt.^[16] Durch die Verknüpfung dieser beiden Reaktionen gelang es Gooßen, eine sehr effektive Strategie zur formalen Heterokupplung von Arylhalogeniden (oder Pseudohalogeniden) mit Bromacetaten zu entwickeln. Die einzige Limitierung von Gooßens System ist derzeit die Beschränkung auf Bromacetate. Wie erwartet bilden Propionate durch β -H-Eliminierung Acrylester.^[17] Jüngste Ergebnisse von Fu et al.^[18] weisen darauf hin, dass diese Probleme nicht unüberwindbar sind.

Zusammenfassung und Ausblick

Vor kurzem wurden zwei neue Methoden zur α -Arylierung von Estern veröffentlicht. Eine davon eröffnet auch den einfachen Zugang zu α -arylierten Aminosäuren. Beide Methoden verlaufen unter Pd-Katalyse, wobei sich die Wahl des Liganden jeweils als entscheidend erwies. Die beiden Ansätze sind komplementär bezüglich Elektrophil und Nucleophil.

Sofern die Effizienz des Katalysators nicht drastisch gesteigert werden kann, wird der derzeitige Preis von Palladium die Anwendung dieser Methoden in kommerziellen Produktionsprozessen verhindern. Ihre allgemeine Anwendbarkeit und einfache Durchführbarkeit werden sie dennoch zu einem idealen Werkzeug für die Entdeckung und Optimierung von Leitstrukturen in der pharmazeutischen oder agrochemischen Industrie machen. Da die erforderlichen Substrate (Acetate und ihre Homologen, Iminoacetate, Arylhalogenide und Arylboronate) entweder kommerziell erhältlich oder einfach herzustellen sind, sollten diese neuen Synthesemethoden breite Anwendung in Screening-Prozessen in der Kombinatorischen Chemie finden.

- [1] S. Lee, N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8410–8411.
- [2] W. A. Moradi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996–8002.
- [3] L. J. Gooßen, *Chem. Commun.* **2001**, 669–670.
- [4] NSAID = Non steroidal anti-inflammatory drug. Diese Verbindungen inhibieren die Cylooxygenase und beeinflussen somit die Prostaglandin-Synthese.
- [5] Zum Beispiel durch Willgerodt-Reaktion mit dem entsprechenden Acetophenon.
- [6] Zum Beispiel durch Strecker-Synthese aus dem entsprechenden Benzaldehyd.
- [7] Für ein Beispiel und weiterführende Literatur siehe: F. Agnelli, G. A. Sulikowski, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8807–8810.
- [8] Die Koordination des Pd-Enolates erfolgt wahrscheinlich eher über das Kohlenstoffatom und nicht über das Sauerstoffatom. Für Untersuchungen unter Beteiligung analoger Intermediate und für weiter-

führende Literatur siehe: D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5816–5817.

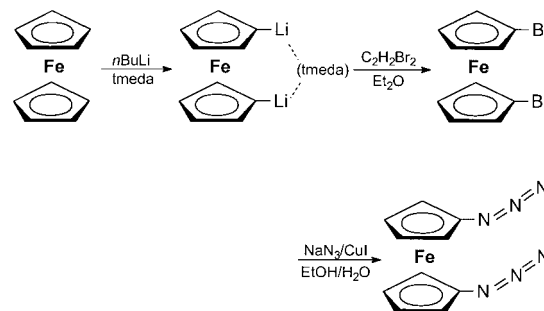
- [9] Zu beachten ist, dass die verwendete Base kein β -Wasserstoffatom tragen darf (wegen der Möglichkeit der unerwünschten Pd^{II} -Reduktion durch β -H-Transfer). *tert*-Butylalkoholat-Basen haben sich als zu träge herausgestellt, wohingegen Hexamethyldisilazid sich als nützlich erwiesen hat.
- [10] Es ist nicht offensichtlich, worauf dies zurückzuführen ist, auch wenn der kovalente Charakter der M-O-Bindung (M = Na, Li) diskutiert wird. Es ist vielleicht etwas überraschend, wenn man das geringere Ausmaß an Diarylierung beim Wechsel von NaHMDS zu LiHMDS bedenkt, doch kann Ethylphenylacetat bei 80 °C unter den im Wesentlichen gleichen Bedingungen in guter Ausbeute (bezogen auf das Arylierungsmittel) α -aryliert werden.
- [11] Hartwig et al. haben bei der Verwendung von sterisch sehr anspruchsvollen Substraten beobachtet, dass *t*Bu₃P geeigneter ist als der Carben-Ligand.
- [12] Mit sterisch anspruchsvollen Propionaten (solche mit Verzweigung an der α - oder β -Position) oder Glycinaten wurde der Ethyl- oder Methyl-ester gegenüber dem *tert*-Butylester bevorzugt.
- [13] Wegen der höheren C-H-Acidität von Ketimin- und Aldiminderivaten von Glycinaten kann hier die schwächere Base K_3PO_4 verwendet werden.
- [14] Homologe (die zur Bildung eines quartären Zentrums führen) konnten mit dieser Methode bisher noch nicht erfolgreich hergestellt werden.
- [15] M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346–2351.
- [16] Siehe: M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164–168, zit. Lit.
- [17] L. J. Gooßen, persönliche Mitteilung.
- [18] M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099–10100.

1,1'-Ferrocendi(amido)-Chelatliganden in Titan- und Zirkoniumkomplexen

Max Herberhold*

Obwohl seit über vier Jahrzehnten bekannt,^[1, 2] ist der Sandwichkomplex $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}_2)_2]$ **1** ($[\text{fc}(\text{NH}_2)_2]$; fc = Ferrocen-1,1'-diyl),^[2, 3] bisher kaum als Baustein in Polymeren oder als Chelatligand in Übergangsmetallkomplexen verwendet worden. Vor kurzem konnte jedoch eine verbesserte Synthese über 1,1'-Diazidoferrocen ($[\text{fc}(\text{N}_3)_2]$; Schema 1) ausgearbeitet und die Molekülstruktur von **1** bestimmt werden.^[3]

Laut Kristallstrukturanalyse von **1** liegen im festen Zustand zwei ekliptische Rotamere nebeneinander vor: das 1,1'- und das 1,2'-Isomer.^[3] **1** lässt sich protonieren oder (am Eisenzentrum) zu dem grünen paramagnetischen Kation **1a** ($\mu_{\text{eff}} = 2.1 \mu_{\text{B}}$) oxidieren (Schema 2), von dem Salze des Typs $[\text{fc}(\text{NH}_2)_2]^+ \text{A}^-$ ($\text{A}^- = \text{PF}_6^-$, OTf^- oder TCNE^- ($\text{TCNE} = \text{Tetracyanethylen}$)) erhalten wurden.^[3]



Schema 1. Synthese von 1,1'-Diazidoferrocen; tmeda = Tetramethylethylendiamin.

Ausgehend von dem primären Diamin **1** kann durch Silylierung $[\text{fc}(\text{NH-SiMe}_3)_2]$ **2** hergestellt werden;^[5] bei der Kondensation mit Benzaldehyd und nachfolgender Hydrierung entsteht $[\text{fc}(\text{NH-CH}_2\text{Ph})_2]$ **3**.^[6]

Titan- und Zirkoniumkomplexe

In Hinblick auf die Entwicklung neuer Katalysatoren für die Olefinpolymerisation sind in den letzten Jahren anstelle

[*] Prof. Dr. M. Herberhold
Laboratorium für Anorganische Chemie
Universität Bayreuth
Universitätsstraße 30, 95440 Bayreuth (Deutschland)
Fax: (+49) 921-55-2540
E-mail: max.herberhold@uni-bayreuth.de