



Ein leistungsfähiger Katalysator für die Sonogashira-Kupplung von Chloraromaten**

Axel Köllhofer, Thomas Pullmann und Herbert Plenio*

Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen sind ausgesprochen wertvolle Synthesemethoden.^[1,2] Die Sonogashira-Reaktion^[3] wird für die Kupplung von Alkinen mit Aryl- oder Vinylhalogeniden zur Herstellung von Antimykotika,^[4] Antibiotika,^[5] Flüssigkristallen, Polymeren und optischen oder elektronischen Materialien genutzt.^[6] Während die Sonogashira-Kupplung von Brom- und Iodaromaten in Gegenwart geeigneter Katalysatoren gut untersucht ist, existiert kein effizientes Verfahren für die entsprechende Umsetzung von Alkinen mit Chloraromaten, die wegen ihrer breiten und kostengünstigen Verfügbarkeit als Ausgangsmaterialien interessant wären. Zwar sind einige wenige Beispiele für Sonogashira-Reaktionen mit aktivierten Chloraromaten beschrieben,^[7,8] aber selbst unter Mikrowellenbestrahlung werden nur bescheidene Ausbeuten erzielt.^[9] Als Alternativen wurden eine selten angewendete Variante der Negishi-Kupplung beschrieben, die allerdings die Synthese von Zinkacetylen erfordert,^[10] sowie eine Suzuki-Kupplung unter Einsatz von Alkyltrifluorboraten.^[11] Ein wichtiger Fortschritt in der Entwicklung der Sonogashira-Reaktion geht auf Eberhard et al. zurück, die nach 24-stündiger Umsetzung von Chloraromaten mit Phenylacetylen in Gegenwart von 5 Mol-% eines Palladiumphosphonito-Katalysators und 10–100 Mol-% ZnCl₂ bei 160 °C das Kupplungsprodukt in relativ guten Ausbeuten erhielten.^[12] Mit dem abgesehen von diesem Katalysator effizientesten System, (PhCN)₂PdCl₂/PrBu₃/CuI, das von Buchwald und Fu et al.^[13] sowie von Herrmann und Böhm beschrieben wurde,^[14] gelingt ausschließlich die Kupplung von Bromaromaten mit Acetylenen bei Raumtemperatur.

Offenbar ist die eigentliche katalytisch aktive Spezies in diversen Kupplungsreaktionen ein (PR₃)Pd-Komplex.^[15] Derjenige Präkatalysator, aus dem sich während der Katalysereaktion die höchste Konzentration dieses Komplexes bildet, sollte dementsprechend der aktivste sein. Als Palladiumquelle kommen entweder Pd^{II}-Salze oder Pd⁰-Komplexe, z. B. der häufig verwendete Komplex [Pd₂(dba)₃] (dba = Dibenzylidenacetone), infrage. Ein Nachteil von Pd⁰-Komplexen sind die guten Komplexbildungseigenschaften der stabilisierenden Liganden, die die Bildung der (PR₃)Pd-Spezies erschweren können. Eine entsprechende Abnahme der Katalysatoraktivität durch Liganden wie dba wurde bereits von Beller et al.

bei Suzuki-Reaktionen erkannt.^[16] Die Verwendung von Pd^{II}-Salzen ist trotz einer zusätzlich notwendigen Präaktivierungsstufe zur Erzeugung der katalytisch aktiven Pd⁰-Spezies eine sinnvolle Alternative. Als typische Pd^{II}-Vorstufen kommen u. a. (PhCN)₂PdCl₂, Pd(OAc)₂ oder (MeCN)₂PdCl₂ und als Reduktionsmittel Amine, Phosphane und Acetate infrage.^[3b] Allerdings muss beachtet werden, dass auch solche Pd^{II}-Salze Liganden enthalten, die ebenfalls Pd⁰ koordinieren können. Unser Ansatz war es daher, als Katalysatorvorstufe ein Pd^{II}-Salz einzusetzen, dessen Liganden zwar ein Pd^{II}-Zentrum komplexieren, zur Stabilisierung eines Pd⁰-Zentrums aber weniger gut geeignet sind. Als Katalysatorvorstufen der Wahl boten sich Na₂[PdCl₄] und PdCl₂ an, da das harte Cl⁻-Ion schlecht an das weiche Pd⁰-Zentrum koordiniert. Des Weiteren sollte das Lösungsmittel abgesehen von harten Sauerstoffatomen keine weiteren Donoratome enthalten, um ein Blockieren der Pd⁰-Zentren zu vermeiden.

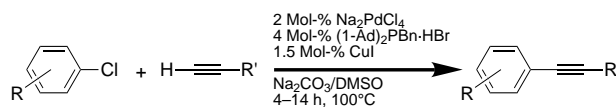
Ziel unserer Arbeiten war die Entwicklung eines effizienten Katalysators für die Sonogashira-Kupplung von Chloraromaten und Alkinen. Ein wichtiger Bestandteil eines solchen Katalysators ist ein sterisch anspruchsvoller und elektronenreicher Phosphanligand am Palladiumzentrum. Einem Screening unterschiedlicher Phosphane zufolge (Tabelle 1) erschienen (1-Ad)₂PBn (1-Ad = 1-Adamantyl, Bn = Benzyl) und PrBu₃ als aussichtsreiche Kandidaten für genauere Untersuchungen.

Tabelle 1: Screening von Phosphanliganden.^[a]

Phosphan	Ausbeute (3 h) [%] ^[b]	Ausbeute (16 h) [%] ^[b]
(1-Ad) ₂ PBn ^[c]	> 95	quantitativ
PrBu ₃ ^[c]	> 95	quantitativ
(1-Ad) ₂ PrBu ^[c]	25	80
(1-Ad) ₂ PPh ^[c]	< 5	< 5
tBu ₂ PBn ^[c]	20	65
(1-Ad) ₂ PrBu ^[c]	25	75
(1-Ad) ₂ PCH ₂ Fc ^[c]	< 5	< 5
(1-Ad) ₂ PBn ^[d]	–	80
PrBu ₃ ^[d]	–	85

[a] Reaktionsbedingungen: 2 Mol-% Na₂[PdCl₄], 4 Mol-% PR₃, 1.5 Mol-% CuI, DMSO, Na₂CO₃, 100 °C. [b] Ausbeutebestimmung durch Gaschromatographie. [c] Kupplung von 4-Chloracetophenon und PhCCH. [d] Kupplung von 4-Chloranisol und PhCCH.

Adamantyl-substituierte Phosphanliganden wurden erfolgreich von Beller et al.^[17] und Hartwig et al.^[18] in unterschiedlichen Kupplungsreaktionen eingesetzt. Die entsprechenden Phosphoniumsalze (1-Ad)₂PBn·HBr und PrBu₃·HBF₄ sind ideale Ligandenvorstufen, da sie oxidationsunempfindlich sind und zu Beginn der Kupplung durch die im Reaktionsgemisch vorhandene Base deprotoniert werden.^[19] Ein Äquivalent Na₂[PdCl₄] und zwei Äquivalente Phosphan werden für die Kupplung eingesetzt (Schema 1). Die Wahl



Schema 1. Sonogashira-Kupplung von Chloraromaten mit Alkinen.

[*] Prof. Dr. H. Plenio, Dipl.-Chem. A. Köllhofer, T. Pullmann
Institut für Anorganische und Physikalische Chemie
Technische Universität Darmstadt
Petersenstraße 18, 64287 Darmstadt (Deutschland)
Fax: (+49) 6151-16-6040
E-mail: plenio@tu-darmstadt.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der TU Darmstadt unterstützt.

der Base ist entscheidend für den erfolgreichen Verlauf der hier beschriebenen Reaktionen. Während sich Amine wie HNiPr_2 sehr gut für die Kupplung von Alkinen und Bromaromaten bei Raumtemperatur eignen,^[13] wird bei entsprechenden Umsetzungen von Chloraromaten keine Reaktion beobachtet. Bei unseren Experimenten hat sich Na_2CO_3 als die beste Base herausgestellt, Cs_2CO_3 ist weniger effizient. Des Weiteren sind die Eigenschaften der Pd-Quelle entscheidend für einen erfolgreichen Verlauf der Kupplung. Mit $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ werden die besten Ergebnisse erzielt, während $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ oder $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ weitgehend ungeeignet sind. Das Pd/Cu-Verhältnis ist zwar nicht entscheidend, allerdings verlangsamt sich die Reaktion ohne einen gewissen Anteil an CuI drastisch. Eine Temperatur von 100°C ist für die Kupplung von aktivierten Chloraromaten (Tabelle 2, Reaktionen 1–9) ausreichend. Die besten Lösungsmittel sind

beuten vorgestellt, das um fast eine Größenordnung aktiver ist als das bisher beste System.^[12] Besonders erwähnenswert ist dabei, dass alle Reagentien mit Ausnahme der Lösungsmittel ohne weitere Reinigung eingesetzt werden können.

Experimentelles

Allgemeines Syntheseprotokoll für die Sonogashira-Kupplung von Alkinen und Chloraromaten: Einer sorgfältig entgasteten Mischung von Na_2CO_3 in Toluol (oder DMSO oder Xylol) wurden $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ (8.8 mg, 30 μmol , 2 Mol-%), $(1\text{-Ad})_2\text{PbHBr}$ (28 mg, 60 μmol), CuI (4.4 mg, 23 μmol , 1.5-Mol-%), der Chloraromat (1.5 mmol) und das Alkin (2 mmol) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren bis zur Reaktionstemperatur erhitzt. Nach vollständigem Verlauf der Reaktion (GC-Kontrolle) wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und die flüchtigen Bestandteile (Toluol oder Xylol) im Vakuum entfernt. Bei Verwendung von DMSO als Lösungsmittel wurde die Reaktionsmischung in einen mit 20 mL Wasser und 30 mL Diethylether gefüllten Scheidetrichter gegeben, die Etherphase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung der Rohprodukte wurden die in Tabelle 2 angegebenen Ausbeuten erhalten. Die NMR-spektroskopischen Daten der Kupplungsprodukte entsprechen den Literaturdaten.

Eingegangen am 8. November 2002
[Z50513]

Tabelle 2: Sonogashira-Kupplung von Chloraromaten $\text{RC}_6\text{H}_4\text{Cl}$ mit Alkinen $\text{R}'\text{C}\equiv\text{CH}$ (siehe Schema 1).^[a]

Reaktion	R	R'	T [$^\circ\text{C}$]	t [h]	Ausbeute [%] ^[b]
1	4- CH_3CO	Ph	100	4	90
2	4- CH_3CO	<i>n</i> - C_6H_{13}	100	10	92
3	4- CH_3CO	<i>i</i> - Pr_3Si	100	4	91
4	4- NO_2	Ph	100	4	96
5	4- NO_2	<i>n</i> - C_6H_{13}	100	10	93
6	4- NO_2	<i>i</i> - Pr_3Si	100	4	89
7	4- CF_3	Ph	100	6	93
8	4- CF_3	<i>n</i> - C_6H_{13}	100	10	93
9	4- CF_3	<i>i</i> - Pr_3Si	100	6	89
10	H	Ph	120	14	76 (83)
11	H	<i>n</i> - C_6H_{13}	120	14	85 (84)
12	H	<i>i</i> - Pr_3Si	120	14	75 (77)
13	4-MeO	Ph	120	14	75 (81)
14	4-MeO	<i>n</i> - C_6H_{13}	120	14	54 (78)
15	4-MeO	<i>i</i> - Pr_3Si	120	14	56 (84)
16	4-Me	<i>n</i> - C_6H_{13}	120	14	79 (83)
17	4-Me	Ph	120	14	70 (78)
18	4-Me	<i>i</i> - Pr_3Si	120	14	71 (79)
19	2-Me	Ph	120	14	(80)
20	1,3-Me ₂	Ph	120	14	(62)

[a] Reaktionsbedingungen: 2 Mol-% $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$, 4 Mol-% PR_3 , 1.5 Mol-% CuI, Toluol oder Xylol, Na_2CO_3 .

[b] Ausbeuten an isoliertem Produkt nach chromatographischer Reinigung (für $\text{PR}_3 = (1\text{-Ad})_2\text{PbN}$);

Werte in Klammern gelten für Reaktionen mit $\text{PR}_3 = \text{PtBu}_3$.

DMSO und Toluol, wobei Toluol wegen seines niedrigeren Siedepunktes und der leichteren Aufarbeitung vorzuziehen ist. Effiziente Umsetzungen desaktivierter Substrate (Tabelle 2, Reaktionen 10–21) in DMSO oder Xylol erfordern eine Reaktionstemperatur von 120°C . Bemerkenswerterweise werden auch aus sterisch gehinderten Chloraromaten wie 1-Chlor-2-methylbenzol (Reaktion 19) die Kupplungsprodukte in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten – selbst 2-Chlor-1,3-dimethylbenzol wird mit 62% Ausbeute umgesetzt. Sämtliche Kupplungsreaktionen setzen nach einer Induktionsperiode von 5 bis 20 Minuten ein, mit deren Ablauf ein Farbumschlag von farblos nach rot beobachtet wird.

Wir haben ein effizientes Katalysatorsystem, $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]/\text{PR}_3/\text{CuI}$ (1:2:0.75; $\text{PR}_3 = (1\text{-Ad})_2\text{PbN}$, PtBu_3), für die Sonogashira-Kupplung von Arylchloriden in ausgezeichneten Aus-

- [1] *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- [2] a) N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449; b) H. Gröger, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 334; c) M. Jørgensen, S. Lee, X. Liu, J. P. Wolkowski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12557; d) N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553; e) W. Mägerlein, A. F. Indolese, M. Beller, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2856; f) A. Krotz, F. Vollmüller, G. Stark, M. Beller, *Chem. Commun.* **2001**, 195; g) J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1162; h) A. Schnyder, A. F. Indolese, M. Studer, H.-U. Blaser, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3820; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3668; i) L. Botella, C. Nájera, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 179; j) A. C. Hillier, G. A. Grassa, M. S. Viciu, H. M. Lee, C. Yang, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 69; k) A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **2002**, 19, 101; l) J. Dupont, M. Pfeffer, J. Spencer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917.
- [3] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467; b) I. B. Campbell in *Organocopper Reagents* (Hrsg.: R. J. K. Taylor), Oxford University Press, Oxford, 1994, S. 217.
- [4] U. Beutler, J. Mazacek, G. Penn, B. Schenkel, D. Wasmuth, *Chimia* **1996**, 50, 154.

- [5] J. W. Grissom, G. U. Gunawardena, D. Klingenberg, D. Huang, *Tetrahedron* **1996**, 52, 6453.
- [6] a) L. Anastasia, E. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3111; b) C. Yang, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, 21, 1020; c) H. Plenio, J. Hermann, A. Sehring, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1820; d) M. Alami, B. Crousse, F. Ferri, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 114; e) R. A. Batey, M. Shen, A. J. Lough, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1411.
- [7] G. C. Fu, A. Littke, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.
- [8] a) M. Ansorge, T. J. J. Müller, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 585, 174; b) Y. Nishihara, K. Ikegashira, K. Hirabayashi, J. Ando, A. Mori, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1780; c) M. R. Buchmeiser, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634, 39.
- [9] M. Erdélyi, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4165.
- [10] M. Sonoda, A. Inaba, K. Itahashi, Y. Tobe, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2419.
- [11] G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouchi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416.
- [12] M. R. Eberhard, Z. Wang, C. M. Jensen, *Chem. Commun.* **2002**, 818.
- [13] T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729.
- [14] V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679.
- [15] J. P. Stambuli, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9346.
- [16] M. G. Andreu, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2000**, 2475.
- [17] A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4153.
- [18] J. P. Stambuli, S. R. Stauffer, K. H. Shaughnessy, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2677.
- [19] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295.