

Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen zwischen sp- und sp²-hybridisierten Kohlenstoffatomen

Rik R. Tykwinski*

Stichwörter:

Alkine · C-C-Kupplungen · Heterogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Sonogashira-Reaktionen

Die C-C-Dreifachbindung ist ein verbreitetes Merkmal organischer Moleküle.^[1] So sind Alkine ausgezeichnete Baueinheiten für ungesättigte molekulare Gerüste, was an ihren steifen Strukturen und konjugierten π -Systemen liegt. Außerdem sind sie überraschend häufig Teil von Naturstoffen, die aus Pflanzen und Meeresorganismen isoliert wurden, und auch von Wirkstoffen, etwa den Endiin-Antibiotika und Kontrazeptiva. Weiterhin sind Alkineinheiten wegen ihrer ungesättigten, energiereichen Strukturen attraktive funktionelle Gruppen, die auf vielerlei Arten derivatisiert werden können.

Im Bereich der Alkinchemie ist eine der bedeutendsten Entwicklungen der letzten 30 Jahre die Sonogashira-Reaktion: die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Vinyl- oder Arylhalogeniden und terminalen Alkinen in Gegenwart von CuI.^[2] Seit der Einführung dieser Reaktion 1975 wurden viele Modifizierungen beschrieben, und Verbesserungen der sp-sp²-C-C-Bindungs-bildung ließen sich in vielerlei Hinsicht erzielen.^[3] Die letzten Jahre waren diesbezüglich keine Ausnahme, denn weiterhin werden intensive Forschungsanstrengungen unternommen, um die Anwendungsbreite der Methode durch Entdeckung und Entwicklung einfacherer Verfahren, besserer Metallacetylid-Kupplungspartner und aktiverer Palladiumkatalysatoren zur Kreuzkupplung

mit nichtaktivierten Arenen zu erweitern.

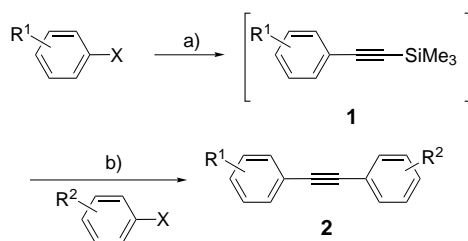
Eine einzelne Sonogashira-Kreuzkupplung verläuft problemlos. Der iterative Aufbau größerer Moleküle erfordert jedoch recht häufig den Weg über eine Alkynyltrialkylsilylgruppe in einer aufwändigen mehrstufigen Sequenz aus 1) Kreuzkupplung des Alkynylsilans, 2) protischer Desilylierung und 3) zweiter Kreuzkupplung zur Synthese des gewünschten Produkts. Die Effizienz dieses Verfahrens kann durch Anwendung der von Mori, Nishara et al.^[4,5] eingeführten „Sila“-Sonogashira-Kupplung substantiell verbessert werden. In diesem Fall wird die Trimethylsilylschutzgruppe in situ entfernt, um das terminale Acetylen zu erzeugen, das direkt zum gewünschten Diarylacetylen gekuppelt wird (Schema 1).^[6] Dieses Eintopfverfahren besteht immer noch aus zwei Einzelschritten: Die Kreuzkupplung eines Aryltriflats mit (Trimethylsilyl)acetylen unter Kupfer-freien Bedingungen ergibt das Intermediat **1**; die anschließende Zugabe eines Kupfersalzes vermittelt sowohl die In-situ-De-

silylierung als auch die zweite Kupplung an ein elektronenarmes Aryltriflat (Schema 1).

Die Anwendungsbreite der Sila-Sonogashira-Reaktion wurde kürzlich von Brisbois, Grieco et al. beträchtlich erweitert (Schema 1).^[7] Sie nutzen traditionelle Sonogashira-Bedingungen für den ersten Kupplungsschritt zwischen terminalem Alkin und Aryliodid. Danach gaben sie Wasser in substöchiometrischer Menge und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 6 Äquiv.) zu, was die Desilylierung und die Kreuzkupplung mit dem zweiten Aryliodid zu **2** ermöglichte. Unter Verwendung eines ähnlichen Katalysatorsystems ließen sich symmetrisch substituierte Diarylethine einfach aus den elektrophilen Arenen **3** in nur einem Schritt herstellen (Schema 2). DBU ist dabei unbedingt nötig, um die zweite Kreuzkupplung erfolgreich durchzuführen.

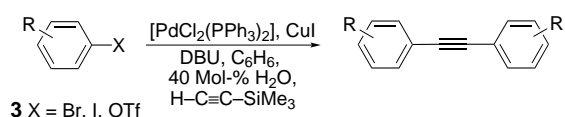
Bei der traditionellen Sonogashira-Kupplung wird von der Beteiligung eines Kupferacetylid-Intermediats ausgegangen, doch es lassen sich auch viele andere Metallacetylde verwenden.^[8]

Blum und Mitarbeiter^[9] zeigten, dass die Tetraalkynylaluminatsalze **4**, die leicht in situ aus NaAlH₄ und einem terminalen Alkin erhalten werden, sehr effizient zur Palladium-katalysierten Kreuzkupplung mit Aryl- oder Heteroarylhalogeniden eingesetzt werden können (Schema 3).^[10] Obwohl recht drastische Bedingungen nötig sind (THF oder DME, Rückfluss), verlaufen diese Umsetzungen erfreulicherweise ohne das durch oxidierende Homokupplung gebildete Nebenprodukt, das bei typischen Sonogashira-Bedingungen norma-



Schema 1. Eintopfsynthese unsymmetrischer Bisarylethine durch Sila-Sonogashira-Reaktion. Für X = OTf (Mori/Nishihara): a) [Pd(PPh₃)₄], NEt₃/DMF, HC≡CSiMe₃, 60 °C, 6 h; b) CuCl, 80 °C, 12 h. Für X = I (Brisbois/Grieco): a) [PdCl₂(PPh₃)₂], CuI, NEt₃, C₆H₆, HC≡CSiMe₃, RT, 18 h; b) DBU, H₂O, RT, 18 h.

[*] Prof. R. R. Tykwinski
Department of Chemistry
University of Alberta
Edmonton, AB T6G 2G2 (Kanada)
Fax: (+1) 780-492-8231
E-mail: rik.tykwinski@ualberta.ca

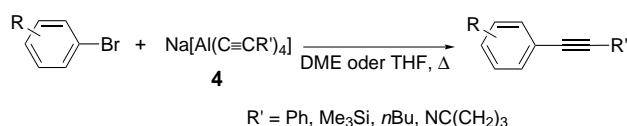


Schema 2. Eintopfsynthese symmetrischer Bisarylethine durch Sila-Sonogashira-Reaktion.

lerweise auftritt. Die Chemoselektivitäten sind exzellent, wobei die Reaktionen ausschließlich an der Arylbromideinheit verlaufen und potenziell reaktive Substituenten wie Chlor-, Cyan-, Trifluormethansulfonyl-, Carboxy- und

wesenheit von Silylsubstituenten ($\text{R}^2 = \text{Me}_3\text{Si}$ oder $t\text{BuMe}_2\text{SiOCH}_2$) im Allgemeinen geringere Ausbeuten.

Molander et al. haben kürzlich gezeigt, dass die Kaliumalkinyltrifluoroborate **6** für Kreuzkupplungen mit Arylhalogeniden und -triflaten geeignet sind (Schema 5).^[15] Der primäre Vorteil dieser Boracetylide ist ihre bemerkenswerte Robustheit. Sie werden als luft- und wasserstabile Feststoffe isoliert, die sich

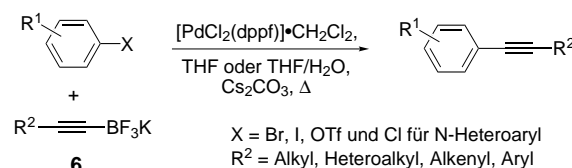


Schema 3. Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit Tetraalkinylaluminaten nach Blum et al.

Alkenylgruppen unangetastet bleiben. Auch sind die Reaktionen ökonomisch; alle vier Alkinyleinheiten lassen sich kreuzkuppeln, wobei allerdings die Verwendung des Aluminats in geringem Überschuss die besten Resultate liefert. Di-, Tri- und Tetraethinylarene werden ebenfalls in hohen Ausbeuten aus den entsprechenden Bromiden erhalten und ersten Belegen zufolge lassen sich die Tetraalkinylaluminat auch für die Alkinylierung von Vinylbromiden verwenden.

Organoboracetylide zur $\text{sp-sp}^2\text{-C-C}$ -Bindungsbildung durch Suzuki-Miyaura-Kupplung wurden vor einigen Jahren von Fürstner und Seidel^[11] sowie Soderquist et al.^[12] eingeführt, wobei in situ generierte Borat-Komplexe genutzt wurden. Durch Erhöhen der Stabilität des Borat-Nucleophils – Verwenden der Alkinyltrialkoxymborate **5** (Schema 4) – ließ sich die Anwendungsbreite dieser Reaktion wesentlich vergrößern, wie von Colobert et al.^[13] sowie Oh und Jung^[14] beschrieben wurde. Während mit Alkyl- oder Phenylacetylenen als Kupplungspartner mäßige bis gute Ausbeuten erzielt wurden, bedingt die An-

unbegrenzt lagern lassen, was sie besonders für die kombinatorische Chemie reizvoll macht. Mit dem Katalysator/Base-System $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ($\text{dppf} = 1,1'$ -Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen) werden in Abhängig-



Schema 5. Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit Alkinyltrifluoroboraten nach Molander et al.

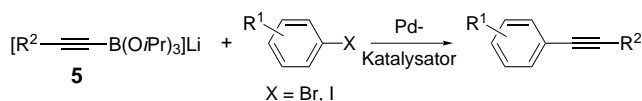
keit vom Substitutionsmuster zwei verschiedene Solvenskombinationen empfohlen; ein THF/H₂O-Gemisch und wasserfreies THF. Die Reaktivitätsfolge von Arylelektrophilen in wasserfreiem THF ist überraschend: OTf > Br > I ~ Cl. Für viele funktionelle Gruppen wurde eine ausgezeichnete Kompatibilität nachgewiesen. So lassen sich Arylhalogenide mit Hydroxy- und Carbonsäureeinheiten verwenden, obwohl man

annehmen könnte, dass diese Gruppen protische Deborierungen unterstützen. Auch Silylgruppen werden toleriert ($\text{R}^2 = \text{Me}_3\text{Si}$ oder $t\text{BuMe}_2\text{SiOCH}_2\text{CH}_2$), obgleich Fluoridquellen vorhanden sind.

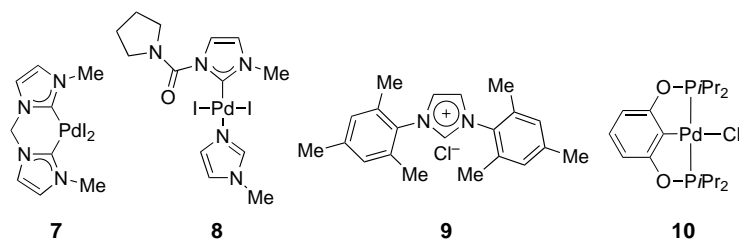
Palladiumkatalysatoren mit höherer Reaktivität, die für Kreuzkupplungen mit elektronenreichen Arylbromiden und -chloriden geeignet sind, bleiben interessante Synthesziele.^[16] Auf diesem Gebiet wurden durch Verwendung sperriger, elektronenreicher Phosphanliganden wie *PtBu*₃ einige Erfolge erzielt, etwa von den Gruppen von Buchwald und Fu^[17] sowie von Böhm und Herrmann.^[18] Diese Systeme sind bei Kreuzkupplungen mit Arylbromiden bei Raumtemperatur außergewöhnlich aktiv. Seit neuerer Zeit erfahren N-heterocyclische Carbenliganden (NHCs) als „Phosphanmimetika“ beträchtliches Interesse als Alternative zu sterisch gehinderten Phosphanen. Die Gruppe von Herrmann initiierte diese Anstrengungen dadurch, dass sie das Prinzip durch Verwenden des Chelatligandkomplexes **7** (Schema 6) bei Sonogashira-Reaktionen belegte, wobei die Reaktionen allerdings bei höheren Temperaturen und mit aktivierten Arylbromiden durchgeführt werden mussten.^[19,20]

Die zwei bislang aussichtsreichsten NHC-Ansätze stammen von den Gruppen von Batey und Nolan. Batey et al. zeigten, dass der Carba-

moysl-substituierte NHC-Komplex **8** (Schema 6) thermisch und hydrolytisch stabil ist und effizient die Kreuzkupplung mit elektronenreichen Aryliodiden und -bromiden vermittelt.^[21] Die Ausbeuten bei diesen Reaktionen sind ausgezeichnet, wobei die Arylbromide allerdings nur bei höheren Temperaturen (80 °C) reagieren. In Kombination mit Pd(OAc)₂ belegt das von Nolan et al. entwickelte Imidazoliumsystem **9** ebenfalls die Effizienz von NHC-Liganden für Palladium bei Kreuzkupplungen mit deaktivierten Arylbromiden und Chlorbenzol.^[22] Ausgezeichnete Ausbeuten wurden mit einer Reihe von Substraten in Kupplungsreaktionen mit dem Alkin $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-Ph}$ erzielt. Wie



Schema 4. Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit Alkinyltrialkoxymboraten.



Schema 6. Verbesserte Katalysator/Ligand-Systeme für Sonogashira-Kreuzkupplungen: **7** (1 Mol-%), Et₃N, Δ;^[19] **8** (1 Mol-%), PPh₃ (1 Mol-%), CuI (2 Mol-%), Et₃N (1.2 Äquiv.), DMF, RT oder 80 °C;^[21] **9** (6 Mol-%), Pd(OAc)₂ (3 Mol-%), CuI (2 Mol-%), Cs₂CO₃, N,N-Dimethylacetamid, 80 °C;^[22] **10** (5 Mol-%), ZnCl₂ (10 oder 100 Mol-%), Cs₂CO₃, Dioxan, 160 °C.^[23]

beim Batey-System sind allerdings auch in diesem Fall höhere Temperaturen (80 °C) nötig.

Ein interessanter Versuch, die ultimative Sonogashira-Reaktion zu erreichen, ist die von Eberhard et al. beschriebene effiziente Kreuzkupplung von Alkinen mit Arylchloriden.^[23] Unter Verwendung des Pinzettenkomplexes **10** (Schema 6) konnten viele verschiedene Arylchloridsubstrate effizient in einer Eintopfreaktion mit Phenylacetylen gekuppelt werden. Für diese Reaktionen sind recht hohe Temperaturen sowie das Arylchlorid in fünffachem Überschuss nötig, doch dann werden in einer ganzen Reihe von Fällen ordentliche Ausbeuten erzielt.

Die Fähigkeit, Bindungen zwischen sp- und sp²-hybridisierten Kohlenstoffatomen zu knüpfen, entwickelt sich eindeutig weiter, und neue Katalysatoren, Substrate und Bedingungen haben Effizienzsteigerungen bei diesen Reaktionen bewirkt. Ein rascher Blick auf die verfügbare Literatur führt allerdings zu der überraschenden Erkenntnis, dass das derzeit populärste in Gebrauch befindliche Syntheseprotokoll immer noch mit einer Mischung aus einem Aryliodid oder -bromid, einem terminalen Alkin,

[PdCl₂(PPh₃)₂], einem Amin und CuI arbeitet: es ist dasselbe Verfahren wie das vor vielen Jahren von Sonogashira und Hagihara eingeführte.

- [1] *Modern Acetylene Chemistry* (Hrsg.: P. J. Stang, F. Diederich), VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467; K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46.
- [3] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [4] Y. Nishihara, K. Ikegashira, K. Hirabayashi, J. Ando, A. Mori, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1780; Y. Nishihara, K. Ikegashira, A. Mori, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1997**, 1233.
- [5] Siehe auch D. A. Shultz, K. P. Gwaltney, H. Lee, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4034.
- [6] Dieser Ansatz der Eintopfsynthese von Diarylalkinen durch In-situ-Entschützen eines Alkins kann auf Rossi zurückgeführt werden: A. Carpita, A. Lessi, R. Rossi, *Synthesis* **1984**, 571.
- [7] M. J. Mio, L. C. Kopel, J. B. Braun, T. L. Gadzikwa, K. L. Hull, R. G. Brisbois, C. J. Markworth, P. A. Grieco, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3199.
- [8] Eine neuere Teilübersicht über Sonogashira-Kupplungen mit anderen Me-
- tallacetylenen ist: E. Negishi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 34.
- [9] D. Gelman, D. Tsvetkovsky, G. A. Molander, J. Blum, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6287.
- [10] Die Alkinylierung von *o*-Iodtoluol mit [*n*-C₅H₁₁-C≡CAlBu₃Li] wurde früh von Negishi beschrieben, verlief allerdings nur mit geringer Ausbeute: E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340, zit. Lit.
- [11] A. Fürstner, G. Seidel, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11165.
- [12] J. A. Soderquist, K. Matos, A. Rane, J. Ramos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2401.
- [13] A.-S. Castanet, F. Colobert, T. Schlama, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3559.
- [14] C. H. Oh, S. H. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8513.
- [15] G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416.
- [16] Zusätzlich zu neuen Katalysatorsystemen wurden die Einflüsse vieler Additive untersucht. Siehe etwa: A. Mori, M. S. M. Ahmed, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Koike, *Chem. Lett.* **2002**, 756; A. Mori, T. Shimada, T. Kondo, A. Sekiguchi, *Synlett* **2001**, 649.
- [17] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176; T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729.
- [18] V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679.
- [19] W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93.
- [20] Cavell beschrieb auch ein auf N-heterocyclischen Carbenen basierendes Katalysatorsystem, allerdings wurde nur eine sp-sp²-Kreuzkupplung vorgestellt: D. S. McGuinness, K. J. Cavell, *Organometallics* **2000**, 19, 741.
- [21] R. A. Batey, M. Shen, A. J. Lough, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1411.
- [22] A. C. Hillier, G. A. Grasa, M. S. Viciu, H. M. Lee, C. Yang, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 69.
- [23] M. R. Eberhard, Z. Wang, C. M. Jensen, *Chem. Commun.* **2002**, 818.