

Ein N-heterocyclischer Carbenligand mit flexiblem sterischem Anspruch ermöglicht die Suzuki-Kreuzkupplung sterisch gehinderter Arylchloride bei Raumtemperatur**

Gereon Altenhoff, Richard Goddard,
Christian W. Lehmann und Frank Glorius*

Professor Manfred T. Reetz
zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Suzuki-Kreuzkupplung ist im akademischen und industriellen Umfeld zu einer Standardsynthesemethode für Biaryle geworden.^[1] Ihre Popularität beruht auf ihrer Toleranz gegen zahlreiche funktionelle Gruppen sowie der guten Verfügbarkeit und geringen Toxizität der benötigten Boronsäuren. Während normalerweise Aryliodide und -bromide als Substrate dienen, wurde in letzter Zeit durch die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme auch die effiziente Kupplung der billigeren und besser verfügbaren Arylchloride möglich.^[2] Am erfolgreichsten waren dabei Palladium-Komplexe elektronenreicher, sterisch anspruchsvoller Phosphane^[3] oder N-heterocyclischer Carbene^[4,5] (NHCs). Mehrere Faktoren werden für den Erfolg der dabei verwendeten Liganden verantwortlich gemacht: 1) Ihr Elektronenreichtum beschleunigt die oxidative Addition, 2) die Liganden binden fest an Pd und verringern dadurch die Bildung von Palladiumschwarz und 3) ihr sterischer Anspruch begünstigt die Bildung einer Monophosphan- bzw. Monocarbon-Pd-Spezies^[6] und fördert zudem die reduktive Eliminierung.^[3b,4d]

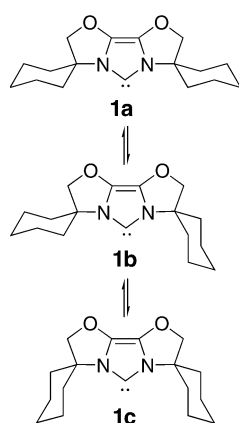
Bisher gelang allerdings keine Suzuki-Kupplung von Arylchloriden zu Biarylen mit mehr als einem *ortho*-Substituenten bei Raumtemperatur.^[7] Für die Lösung dieses Problems wird ein elektronenreicher Ligand benötigt, der einerseits klein genug ist, um sterisch gehinderte Substrate anzunehmen, und andererseits ausreichend groß, um die Bildung eines Palladium-Komplexes mit nur einem Liganden zu fördern sowie die reduktive Eliminierung zu beschleunigen. Wir nahmen an, dass diese Anforderungen durch das neue NHC **1** erfüllt werden, das *flexiblen* sterischen Anspruch aufweist. Das Imidazoliumsalz **4** (Schema 1) und das daraus gebildete NHC **1** können in Form von drei verschiedenen Konformeren **a**, **b** und **c** vorliegen. Konformation **a** sollte dem

[*] Dr. F. Glorius, Dipl.-Chem. G. Altenhoff, Dr. R. Goddard,
Dr. C. W. Lehmann
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2994
E-mail: glorius@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Wir danken Prof. A. Fürstner für seine großzügige Unterstützung und dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Hilfe.

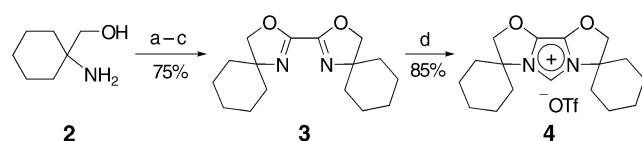


Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



koordinierten Pd^0 -Zentrum die oxidative Addition und Transmetallierung selbst mit sterisch gehinderten Substraten erlauben, während die Konformationen **b** und **c** die reduktive Eliminierung beschleunigen und die Bildung einer Monocarbon-Pd-Spezies begünstigen sollten.^[8]

Die Synthese des Imidazoliumsalzes **4** beruht auf unserer kürzlich publizierten Methode, nach der Dioxazoline durch AgOTf und Chlormethylpivalat in Imidazoliumsalze überführt werden können.^[9] Ausgehend von Diethyloxalat und dem Aminoalkohol **2** wurde **4** in 64 % Gesamtausbeute synthetisiert (Schema 1). Die konformative Flexibilität des Imidazolium-



Schema 1. Synthese des Imidazoliumsalzes **4**. a) Diethyloxalat, $(\text{ClCH}_2)_2$, Toluol, 80 °C, 84 %; b) SOCl_2 , Toluol, 90 °C, 93 %; c) THF, EtOH, NaOH, 80 °C, 96 %; d) AgOTf, Chlormethylpivalat, CH_2Cl_2 , 40 °C, 85 %.

salzes **4** konnte durch Kristallstruktur- und NMR-Analyse bestätigt werden. In der Elementarzelle von **4** liegen zwei verschiedene Kationen vor, deren Konformationen **a** und **b** entsprechen (Abbildung 1).^[10a] Die NMR-Analyse von **4** in CD_2Cl_2 zeigt, dass **4a** und **4b** bei –80 °C in einem Verhältnis von 2.4:1 vorliegen, wohingegen bei Raumtemperatur nur ein Signalsatz beobachtet wird, was auf die schnelle Umwandlung von **4a** und **4b** auf der NMR-Zeitskala hinweist.

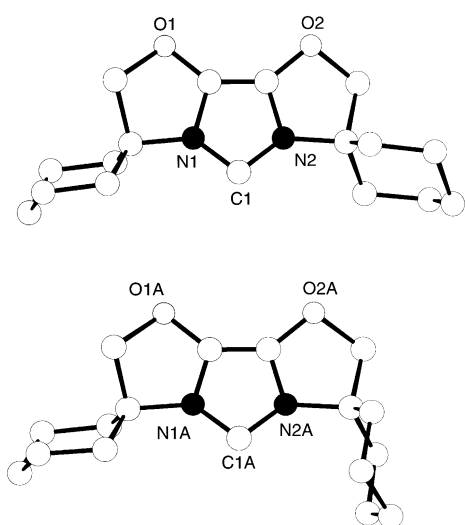


Abbildung 1. Strukturen der beiden Kationen von **4** im Kristall.

Der $\text{Pd}(\text{NHC})_2$ -Komplex **5**^[10b] (Abbildung 2) wurde aus **4**, $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)_2\text{PdCl}]_2$ und Natriummalonat hergestellt.^[12] Interessanterweise erwies sich **5** in der Suzuki-Kupplung bei Raumtemperatur als katalytisch inaktiv, erst bei erhöhter Temperatur konnte Aktivität beobachtet werden. Dagegen zeigte ein aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und einem Äquivalent **4** hergestellter Katalysator hervorragende katalytische Aktivität bei Raumtemperatur, was auf eine $\text{Pd}^0(\text{NHC})$ -Spezies als aktiven Katalysator

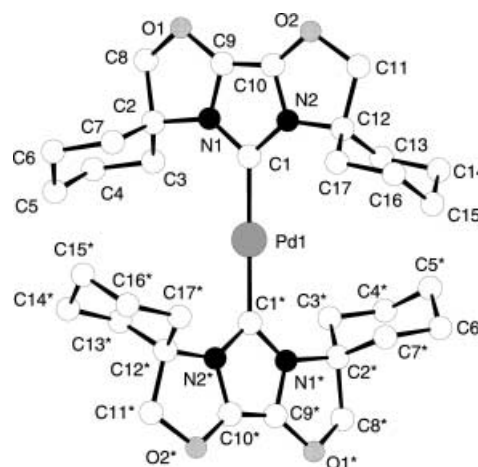
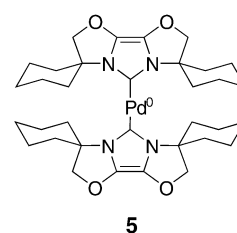
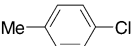
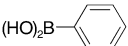
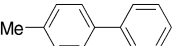
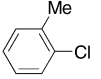
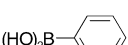
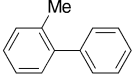
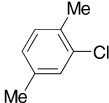
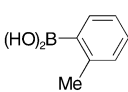
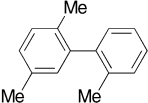
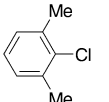

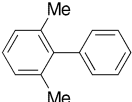
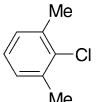
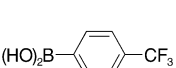
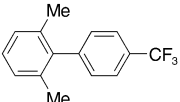
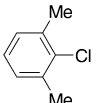
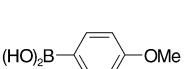
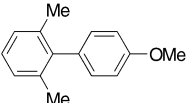
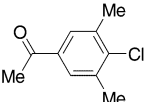

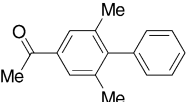
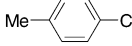
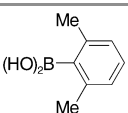
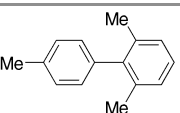
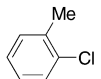
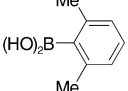
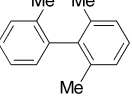
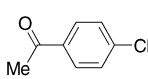
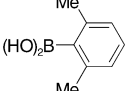
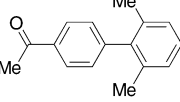
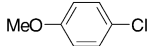
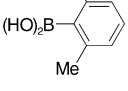
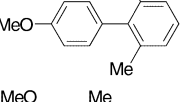
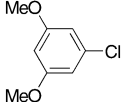
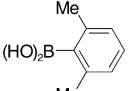
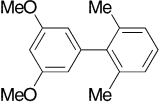
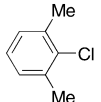
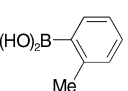
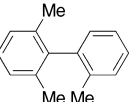


Tabelle 1: Suzuki-Kupplung sterisch gehinderter Arylchloride.^[a]

| Nr. | Arylchlorid | Boronsäure | Produkt | Ausb. [%] ^[b] |
|-----|---|---|---|--------------------------|
| 1 |  |  |  | 82 ^[c] |
| 2 |  |  |  | 83 |
| 3 |  |  |  | 94 |
| 4 |  |  |  | 79 ^[c] |
| 5 |  |  |  | 85 |
| 6 |  |  |  | 87 |
| 7 |  |  |  | 52 ^[d] |
| 8 | | | | 94 ^[e] |

[a] Reaktionsbedingungen: 3 Mol-% Pd(OAc)₂, **1** (hergestellt aus 3.1 Mol-% **4**, 6.25 Mol-% KH, 0.67 Mol-% KOtBu in THF); 1.0 Äquiv. Arylchlorid (1 mmol), 1.1 Äquiv. Boronsäure, 2.0 Äquiv. CsF, THF [0.3 M], RT, 24 h (Reaktionszeiten wurden nicht optimiert). [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] < 5% Produkt wurde unter Verwendung von **5** als Katalysator erhalten. [d] 0.03 Mol-% Katalysator. [e] 0.03 Mol-% Katalysator, bei 60 °C.

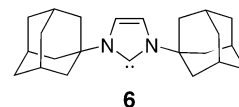
Tabelle 2: Suzuki-Kupplung sterisch gehinderter Boronsäuren.^[a]

| Nr. | Arylchlorid | Boronsäure | Produkt | Ausb. [%] ^[b] |
|-----|---|---|---|--------------------------|
| 1 |  |  |  | 70 |
| 2 |  |  |  | 69 |
| 3 |  |  |  | 95 |
| 4 |  |  |  | 72 |
| 5 |  |  |  | 76 |
| 6 |  |  |  | 66 ^[c] |

[a] Reaktionsbedingungen: 3 Mol-% Pd(OAc)₂, **1** (hergestellt aus 3.1 Mol-% **4**, 6.25 Mol-% KH, 0.67 Mol-% KOtBu in THF); 1.0 Äquiv. Arylchlorid (1 mmol), 1.1 Äquiv. Boronsäure, 2.0 Äquiv. KOtBu; THF/H₂O (10:1, 0.3 M), RT, 24 h (Reaktionszeiten wurden nicht optimiert). [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bei 60 °C.

die Erhöhung des NHC/Pd-Verhältnisses von 1 auf 2 und Erhitzen auf 60 °C (Nr. 6).^[14]

Der flexible sterische Anspruch könnte der Schlüssel zum Erfolg sein. Zwar haben Herrmann et al. gezeigt, dass [Pd(**6**)₂] ein effizienter



Katalysator für die Suzuki-Kreuzkupplung ungehinderter Arylchloride bei Raumtemperatur ist, doch werden *ortho*-Substituenten dabei weniger gut toleriert.^[4a] Ein Vergleich der Strukturen der Pd(NHC)₂-Komplexe von **1** und **6** im Kristall zeigt, dass **6** sterisch anspruchsvoller ist als **1a**.^[15] Während sterischer Anspruch die reduktive Eliminierung fördert, behindert er oxidative Addition und Transmetallierung sterisch gehinderter Substrate, die hingegen von dem flexibleren Liganden **1** ermöglicht werden.

Wir haben hiermit ein breit einsetzbares, hocheffizientes Katalysatorsystem für die Suzuki-Kupplung sterisch gehinderter und ungehinderter, aktivierter und deaktivierter Arylchloride und Arylborsäuren bei Raumtemperatur entwickelt. Erstmals wurden dabei di- und tri-*ortho*-substituierte Biaryle unter diesen Bedingungen gebildet, wobei hohe Umsatzzahlen erhalten wurden. Wir erwarten, dass andere metallkatalysierte Reaktionen ebenfalls von der Anwendung des Konzepts des flexiblen sterischen Anspruchs profitieren werden.

Experimentelles

Synthese von 4: Zu einer Suspension von AgOTf (2.16 g, 8.4 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) wurde Chlormethylpivalat (1.25 mL, 8.4 mmol) gegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch 45 min unter Lichtausschluss gerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat zu dem Dioxazolin **3** (1.60 g, 5.8 mmol) gegeben und die Lösung in einer verschlossenen Ampulle unter Lichtausschluss

bei 40°C 20 h gerührt. Die Lösung wurde anschließend auf Raumtemperatur gekühlt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das verbleibende Öl säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, 2,5 × 10 cm, CH₂Cl₂/MeOH 20:1 bis 10:1). Anschließende Umkristallisation aus einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus THF (10 mL), Toluol (40 mL) und Pentan (40 mL) ergab 2.15 g (85 %) des Imidazoliumtriflats **4** als farblose Kristalle. R_f = 0.58 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3113, 2945, 2862, 1727, 1516, 1459, 1266, 1224, 1151, 1031, 957, 913, 825, 754, 637 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.12 (s, 1H; NCHN), 4.80 (s, 4H; OCH₂), 2.32 (td, J = 3.8, 12.5 Hz, 4H; CH₂), 2.10–1.98 (m, 8H; CH₂), 1.74–1.58 (m, 4H; CH₂), 1.46–1.37 ppm (m, 4H; CH₂); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 124.6 (NCO), 120.8 (q, J = 319 Hz, CF₃), 113.9 (NCHN), 85.6 (OCH₂), 67.5 (CCH₂), 34.7 (CH₂), 23.5 (CH₂), 23.1 ppm (CH₂); ¹⁹F-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -78.5 ppm (CF₃); MS (EI), m/z (%) 289 (100), 261 (5), 194 (5), 166 (5), 122 (12), 95 (20); HR-MS (EI): ber. für C₁₇H₂₅N₂O₂ (Kation): 289.1916; gef.: 289.1918; C, H, N-Analyse: ber. für C₁₈H₂₅F₃N₂O₅S: C 49.31, H 5.75, N 6.39; gef.: C 49.52, H 5.75, N 6.31.

Eingegangen am 4. März 2003 [Z51325]

Stichwörter: Biaryle · Carbenliganden · C-C-Kupplungen · Kreuzkupplungen · Palladium

- [1] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147; c) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; d) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633.
- [2] Übersichtsartikel: A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.
- [3] Beispielsweise: a) R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, S. L. Hazelwood, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4294; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4120; b) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550; c) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020; d) J. P. Stambuli, R. Kuwano, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4746; e) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4153.
- [4] a) C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1421; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1363; b) W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93; c) T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 585, 348; d) G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, 21, 2866; e) C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3804; f) A. Fürstner, A. Leitner, *Synlett* **2001**, 290.
- [5] Exzellente Übersicht über die Verwendung von NHC-Liganden in der Katalyse: a) W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1291. Siehe weiterhin: b) A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, *Chem. Unserer Zeit* **1998**, 32, 6; c) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39.
- [6] Die Bedeutung von Pd⁰-Komplexen mit nur einem Liganden als katalytisch aktive Spezies in der Suzuki-Kreuzkupplung wurde postuliert; siehe z.B.: a) Lit. [3c]; b) Lit. [3d]; c) Q.-S. Hu, Y. Lu, Z.-Y. Tang, H.-B. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2856.
- [7] Synthese von sterisch gehinderten Biarylen durch Suzuki-Kreuzkupplung bei höheren Temperaturen: a) Lit. [3b]; b) Lit. [3c]; c) J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1162.
- [8] Mechanistische Diskussion von Pd/NHC-Katalysatorsystemen in der Suzuki-Kreuzkupplung: Lit. [4d].
- [9] F. Glorius, G. Altenhoff, R. Goddard, C. Lehmann, *Chem. Commun.* **2002**, 2704.
- [10] a) Kristallstrukturanalyse von **4**:^[11] [C₁₇H₂₅N₂O₂]⁺[CF₃O₃S]⁻, aus THF/Hexan, M_r = 438.46, Kristalldimensionen: 0.18 × 0.18 × 0.18 mm³, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$ (Nr. 14), a = 12.6250(1), b = 14.4420(1), c = 22.1470(2) Å, β = 98.289(1)°, V = 3995.88(6) Å³, Z = 8, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.458 g cm⁻³, $F(000)$ = 1840, 99914 gemessene und 12665 unabhängige Reflexe (R_{int} = 0.068), 9933 mit $I > 2\sigma(I)$, θ_{max} = 30.96°, T_{min} = 0.958, T_{max} = 0.987, 548 Parameter, Imidazolium-H-Atome isotrop verfeinert, ansonsten auf idealen Positionen platziert, ein Anion leicht fehlgeordnet (0.93:0.07), Chebyshev-Wichtung, R_1 = 0.0451, wR_2 = 0.1102 (alle Reflexe), $\Delta\rho_{\text{max/min}}$ = 0.454/-0.443 e Å⁻³. b) Kristallstrukturanalyse von **5**·THF:^[11] [C₃₄H₄₈N₄O₄Pd]⁺[C₄H₈O]⁻, aus THF/Hexan, M_r = 755.27, Kristalldimensionen: 0.24 × 0.11 × 0.10 mm³, tetragonal, Raumgruppe $I\bar{4}$ (Nr. 82), a = 23.7110(2), c = 12.6712(1) Å, V = 7123.9(1) Å³, Z = 8, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.408 g cm⁻³, $F(000)$ = 3184, 57202 gemessene und 11290 unabhängige Reflexe (R_{int} = 0.053), 9227 mit $I > 2\sigma(I)$, θ_{max} = 30.99°, T_{min} = 0.899, T_{max} = 0.950; 434 Parameter, absolute Struktur nicht bestimmt (Pd-Atome auf Wyckhoff-Positionen e und f), H-Atome auf idealen Positionen platziert, Chebyshev-Wichtung, R_1 = 0.037, wR_2 = 0.085 (alle Reflexe), $\Delta\rho_{\text{max/min}}$ = 1.820/-0.673 e Å⁻³.
- [11] Allgemeines zu den Kristallstrukturanalysen: Nonius-Kappa-CCD-Diffraktometer, $\lambda(\text{MoK}\alpha)$ = 0.71073 Å, μ = 0.22 mm⁻¹ (**4**), μ = 0.57 mm⁻¹ (**5**·THF), Datensammlung bei T = 100 K, Strukturlösung mit Direkten Methoden (SHELXS-97), Verfeinerung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F_o^2 (SHELXL-97); beide Programme von G. Sheldrick, Universität Göttingen, 1997. CCDC-204549 (**4**) und CCDC-204550 (**5**·THF) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [12] S. Caddick, F. G. N. Cloke, G. K. B. Clentsmith, P. B. Hitchcock, D. McKerrecher, L. R. Titcomb, M. R. V. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617–618, 635.
- [13] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig charakterisiert.
- [14] Ein positiver Einfluss der Erhöhung des Ligand-zu-Pd-Verhältnisses wurde ebenfalls von Buchwald et al. für Pd/Phosphankatalysierte Kreuzkupplungen sterisch gehinderter Substrate beobachtet.^[3b]
- [15] Der C_{Carben}-N-C_{Substituent}-Winkel beträgt 135° in **5**·THF, in [Pd(**6**)₂] hingegen 124°. Weiterhin erlaubt die günstige Konformation der spiroanellierten Cyclohexylgruppen dem Komplex **5** eine Anordnung, in welcher die beiden Imidazolyldenliganden zunehmend coplanar sind: In [Pd(**6**)₂] beträgt der Winkel zwischen den Imidazolyldenliganden 84.4(2)°, während er in **5** trotz eines signifikant kleineren Pd-C-Abstandes (2.001(2) gegenüber 2.076(5) Å) 62(1)° (gemittelt) beträgt.^[4a]