

C-N-Kupplungen

DOI: 10.1002/ange.200602222

Ein Diaminochlorphosphan für die palladiumkatalysierte Arylierung von Aminen und Ketonen**

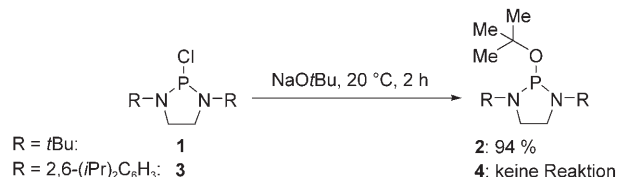
Lutz Ackermann,* Julia H. Spatz, Christian J. Gschrei,
Robert Born und Andreas Althammer

Palladiumkatalysierte Aminierungsreaktionen von Halogenarenen sind unentbehrlich für die Knüpfung von N-C(sp²)-Bindungen.^[1–4] Iod- und aktivierte Bromarene können mit einfachen Palladiumsalzen umgesetzt werden, Chlorarene sind aber in Anbetracht des geringeren Preises und der breiteren Verfügbarkeit eine nützlichere Substratklasse. Die Umsetzung von Chlorarenen erfordert üblicherweise stabilisierende Liganden, die erst kürzlich entwickelt wurden.^[5] Dabei konzentrierte man sich hauptsächlich auf elektronenreiche tertiäre Phosphane,^[6,7] die jedoch – ebenso wie ihre Übergangsmetallkomplexe – häufig oxidationsempfindlich sind. Eine alternative Strategie geht von Komplexen luftstabiler sekundärer Phosphanoxide aus.^[8] Allerdings wurden diese Katalysatoren bislang nicht auf anspruchsvolle Substrate wie *ortho*-substituierte Chlorarene oder acyclische Alkylamine angewendet.^[9–11]

Kürzlich beschrieben wir das Diaminooxophosphan (DAOP) **2** als Ligand für die palladiumkatalysierte Aminierung von elektronisch desaktivierten, elektronenreichen Chlorarenen.^[12,13] Im Verlauf von Studien zur In-situ-Synthese von DAOP-Ligand **2** durch Salzeliminierung aus dem Chlorphosphan **1**^[14] beobachteten wir die oxidative Addition von **1** an einen Palladiumkomplex, bei der eine Phospheniumverbindung gebildet wurde.^[12] Phospheniumkationen sind isolobal zu N-heterocyclischen Singulett-Carbenen,^[15,16] die in der Übergangsmetallkatalyse erfolgreich als Liganden Verwendung finden.^[7] Folgerichtig prüften wir, ob ein aktiverer Katalysator durch Vermeiden der Salzeliminierung und DAOP-Bildung entwickelt werden kann. Hier beschreiben wir einen solchen Diaminochlorphosphan-Liganden für effi-

ziente und vielseitige Arylierungen von Aminen und α -C-H-aciden Ketonen.

Zunächst wurde die Salzeliminierung aus Diaminochlorphosphanen mit NaOtBu untersucht (Schema 1). Während Diaminochlorphosphan **1** innerhalb von 2 h quantitativ zu DAOP **2** umgesetzt wurde, reagierte das sterisch befrachtete Chlorid **3**^[17] unter identischen Bedingungen nicht.



Schema 1. Salzeliminierung aus Diaminochlorphosphanen mit NaOtBu.

Die katalytische Aktivität von Komplexen des sperrigen Liganden **3** wurde in der Aminierung des elektronisch desaktivierten Chlorids **5a** getestet (Tabelle 1). Ein Palladiumkomplex des Diaminochlorphosphans **3** (Nr. 3) zeigte sich

Tabelle 1: Optimierung der Aminierung von Chlorarenen **5a**.^[a]

Nr.	[Pd(dba) ₂] ^[b] (Mol-%)	L (Mol-%)	Ausb. [%] ^[c]
1	5.0	1 (10.0)	63
2	5.0	2 (10.0)	62
3	5.0	3 (10.0)	98
4	1.0	3 (1.0)	32
5	1.0	3 (2.0)	93
6	0.5	3 (1.0)	86
7	5.0	4 (10.0)	31

[a] Reaktionsbedingungen: **5a** (1.00 mmol), **6a** (1.20 mmol), NaOtBu (1.3 mmol), Toluol (3.0 mL), 105 °C, 17 h. [b] dba = Dibenzylidenacetone. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt.

reaktiver als die entsprechenden Verbindungen des Chlorphosphans **1** und von DAOP **2**^[12] (Nr. 1 bzw. 2). Wegen der höheren Leistungsfähigkeit konnte die Katalysatorbeladung deutlich verringert werden (Nr. 5 und 6); außerdem erwies sich ein Palladium-Ligand-Verhältnis von 1:2 als vorteilhaft (Nr. 4 und 5). Interessanterweise war ein Komplex des entsprechenden DAOP **4** deutlich weniger effizient (Nr. 7). Diese Experimente deuten an, dass das sterisch befrachtete Derivat **3** nach einem anderen Mechanismus wirkt als Verbindung **1**.^[18]

Die Anwendungsbreite des Katalysators wurde in der Aminierung von Chlorarenen untersucht. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Umsetzung anspruchsvoller Substratpaare (Tabelle 2).

Sterisch gehinderte Anilinderivate wurden effizient umgesetzt (Nr. 1, 2, 5, 8, 9 und 13). Auch mit elektronenreichen, und damit elektronisch desaktivierten Chlor- und Bromare-

[*] Dr. L. Ackermann, Dipl.-Chem. J. H. Spatz, Dipl.-Chem. C. J. Gschrei, Dipl.-Chem. R. Born, Dipl.-Chem. A. Althammer
Department Chemie und Biochemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77425
E-Mail: lutz.ackermann@cup.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/ackermann/>

[**] Wir danken der DFG (Emmy Noether-Programm), dem Fonds der Chemischen Industrie, Professor Paul Knochel und der Ludwig-Maximilians-Universität für Unterstützung. Weiterhin bedanken wir uns bei der Saltigo GmbH (Leverkusen) für eine großzügige Chemikalienspende.

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

Tabelle 2: Aminierung mit anspruchsvollen Substraten.^[a]

$\text{R}^1\text{Cl} \quad + \quad \text{HNR}^2\text{R}^3 \quad \xrightarrow[\text{Toluol, 105 } ^\circ\text{C}]{[\text{Pd}(\text{dba})_2] \text{ (5.0 Mol-)}, \text{ 3 (10.0 Mol-)}, \text{ NaOtBu}}$ $\text{R}^1\text{NR}^2\text{R}^3$									
Nr.	Chloraren	Amin	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	Nr.	Chloraren	Amin	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1				97	8				98
2				97	9				87
3				93	10				94
4				96	11				85
5				91	12				80
6				93	13				85
7				88	14				91

[a] Reaktionsbedingungen: **5** (1.0 mmol), **6** (1.2 mmol), NaOtBu (1.3 mmol), [Pd(dba)₂] (5.0 Mol-%), **3** (10.0 Mol-%), Toluol (3.0 mL), 105 °C, 2–21 h.

[b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Mes = 2,4,6-Me₃C₆H₂. [d] Ar = 2,6-*i*-Pr₂C₆H₃.

nen wurden die Produkte in guten Ausbeuten isoliert (Nr. 3–12). Substrate mit *ortho*-Substituenten wurden ebenfalls umgesetzt, sodass tetra-*ortho*-substituierte Diarylamine effizient zugänglich waren (Nr. 5, 8 und 9). Acyclische Alkylamine gelten als schwierige Substrate, da die resultierenden Palladiumamidkomplexe leicht einer β -Hydrideliminierung unterliegen.^[3] Ein Komplex des Chlorids **3** erwies sich trotzdem als leistungsfähig für die Arylierung von Alkylaminen (Nr. 10–12). Ebenso problemlos verliefen die Kupplung mit einem Heteroaren und die Synthese eines tertiären Amins (Nr. 13 bzw. 14).

In der α -Arylierung^[19] von Keton **8a** mit Chloraren **5a** erwies sich Diaminochlorphosphan **3** als überlegen (Tabelle 3, Nr. 1, und Tabelle S-1 in den Hintergrundinformationen).

Ein Palladiumkomplex des Liganden **3** war anwendbar auf die α -Arylierung von Ketonen mit Iod-, Brom- und Chlorarenen (Nr. 1–3). Elektronisch desaktivierte Chlorarene wurden effizient umgesetzt, sodass die entsprechenden Ketone in guten Ausbeuten isoliert werden konnten (Nr. 4–11).

Wir haben gezeigt, dass große Substituenten an den Stickstoffatomen von sekundären Diaminochlorphosphanen

Tabelle 3: Anwendungsbreite der α -Arylierung.^[a]

Nr.	R ¹	Halogenaren	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	Nr.	R ¹	Halogenaren	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1	H			90	7	OMe			89
	8a	5a				8c	5g	9e	
2	H			98	8	F			80
	8a	10b	9a			8b	5h	9f	
3	H			96	9	OMe			78
	8a	11a				8c	5h	9g	
4	F			92	10	H			75
	8b	5c	9b			8a	5i	9h	
5	OMe			90	11	OMe			87
	8c	5c	9c			8c	5i	9i	
6	F			90					
	8b	5g	9d						

[a] Reaktionsbedingungen: **8** (1.2 mmol), **5** (1.0 mmol), NaOtBu (1.3 mmol), [Pd(dba)₂] (2.0 Mol-%), **3** (4.0 Mol-%), Toluol (2.5 mL), 105 °C, 24 h.
[b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

die Bildung von Diaminoxophosphanen verhindern. Ein solches Diaminochlorphosphan ermöglichte hoch effiziente und vielseitige palladiumkatalysierte Arylierungen von Aminen und α -C-H-aciden Ketonen.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift zur palladiumkatalysierten Aminierung von Chlorarenen (Tabelle 1, Nr. 3): Eine Lösung von [Pd(dba)₂] (29 mg, 0.05 mmol, 5.0 Mol-%) und **3** (44 mg, 0.10 mmol, 10.0 Mol-%) in Toluol (3.0 mL) wurde 10 min bei Raumtemperatur unter N₂

gerührt. Nach Zusatz von NaOtBu (125 mg, 1.30 mmol), **6a** (103 mg, 1.18 mmol) und **5a** (147 mg, 1.03 mmol) wurde die Mischung 17 h bei 105 °C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Et₂O (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) versetzt, und die abgetrennte wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O, 5:1→4:1) des verbleibenden Öls lieferte **7a** (199 mg, 98 %) in Form eines leicht orangefarbenen Feststoffs.

Eingegangen am 2. Juni 2006,
veränderte Fassung am 25. Juli 2006
Online veröffentlicht am 17. Oktober 2006

Stichwörter: Arylierungen · C-N-Kupplungen · Kreuzkupplungen · Palladium · Phosphanliganden

- [1] B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599–1626.
- [2] J. F. Hartwig in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 107–168.
- [3] L. Jiang, S. L. Buchwald in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 699–760.
- [4] A. Zapf, M. Beller, T. Riermeier in *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 231–256.
- [5] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211.
- [6] Neuere Beispiele: a) E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 939–942; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 925–928; b) Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1395–1399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371–1375; c) F. Rataboul, A. Zapf, R. Jackstell, S. Harkal, T. Riermeier, A. Monsees, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2983–2990; d) M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617–620.
- [7] N-heterocyclische Carbene in der Katalyse: W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342–1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309.
- [8] G. Y. Li, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1561–1564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513–1516.
- [9] G. Y. Li, G. Zheng, A. F. Noonan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677–8681.
- [10] G. Burton, P. Cao, G. Li, R. Rivero, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4373–4376.
- [11] L. Ackermann, *Synthesis* **2006**, 1557–1571.
- [12] L. Ackermann, R. Born, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2497–2500; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2444–2447.
- [13] Der Einsatz eines Triaminophosphanliganden wurde beschrieben: S. Urgaonkar, J.-H. Xu, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8416–8423.
- [14] Beispiele für Übergangsmetallkatalysierte Kupplungen mit luftstabilen heteroatomsubstituierten sekundären Phosphanoxiden: a) L. Ackermann, R. Born, J. H. Spatz, D. Meyer, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7382–7386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7216–7219; b) L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123–3125; c) L. Ackermann, C. J. Gschrei, A. Althammer, M. Riederer, *Chem. Commun.* **2006**, 1419–1421; d) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2681–2685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2619–2622; e) L. Ackermann, A. Althammer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3457–3460.
- [15] D. Gudat, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *163*, 71–106.
- [16] H. Nakazawa, *Adv. Organomet. Chem.* **2004**, *50*, 107–143.
- [17] M. B. Abrams, B. L. Scott, R. T. Baker, *Organometallics* **2000**, *19*, 4944–4956.
- [18] Bei Untersuchungen zur Wirkungsweise des Katalysators wurden $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ als Palladiumquelle eingesetzt. So führt die Zugabe von Chlorphosphan **3** zu einer Lösung von $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ in Toluol zur Bildung des katalytisch aktiven Chlorphosphan-Zweikernkomplexes $[\{\text{LPdCl}_2\}_2]$ ($\text{L} = \mathbf{3}$). Für koordinationschemische Aspekte hierzu siehe z. B.: a) D. E. Berry, K. A. Beveridge, G. W. Bushnell, K. R. Dixon, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2949–2957; b) Lit. [11].
- [19] D. C. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234–245.