

***trans*-Di(μ -acetato)-bis[*o*-(*di*-*o*-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II)**

A. Speicher*, T. Schulz und T. Eicher

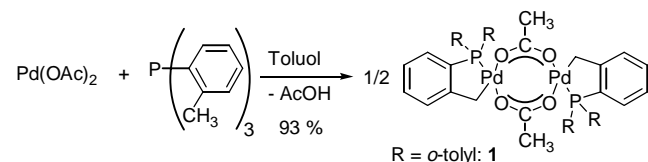
Saarbrücken, Universität des Saarlandes, Fachrichtung Organische Chemie

Eingegangen am 09. Juni 1999

trans*-Di(μ -acetato)-bis[*o*-(*di*-*o*-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II)*Keywords:** Coupling, Catalysis, Palladium, Heck reaction, Suzuki reaction

Palladiumverbindungen sind, insbesondere als Katalysatoren für C–C-Kupplungsreaktionen, moderne und vielfach eingesetzte Reagenzien sowohl in der Laboratoriumssynthese, als auch in technischen Prozessen [1]. Wesentliche Anforderungen an solche Katalysator-Systeme sind eine effiziente Zugänglichkeit und Handhabbarkeit, hohe Stabilität (d.h. lange Standzeiten), hohe Umsatzzahlen (TON), sowie eine breite und flexible Anwendbarkeit. Eine in der organischen Synthese häufig verwendete Methode zur C–C-Kupplung ist die Heck-Reaktion zwischen Haloarenen und Olefinen, bei der typischerweise etwa 1 Mol-% Pd(OAc)₂ in Gegenwart von 2–6 Mol-% Triarylphosphan als Katalysator dienen [2]. Als nachteilig erweist sich, daß bei Temperaturen von >120 °C durch Bruch der P–C-Bindung in den stabilisierenden Liganden inaktives Palladium abgeschieden wird. Daher konnten desaktivierte Bromarene sowie Chlorarene nur stark eingeschränkt eingesetzt werden [3].

Herrmann, Beller u.a. hielten durch Umsetzung von Palladiumacetat mit Tris(*o*-tolyl)phosphan in hoher Ausbeute den strukturell definierten Palladacyclus *trans*-Di(μ -acetato)-bis[*o*-(*di*-*o*-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II) **1** [4]. Die Reste R in **1** sind variierbar (z.B. *o*-Xylyl, C₆H₅, *t*-Bu, *c*-C₆H₁₁), und auch Tris(mesityl)phosphan ergibt eine analoge katalytisch aktive Verbindung [5].

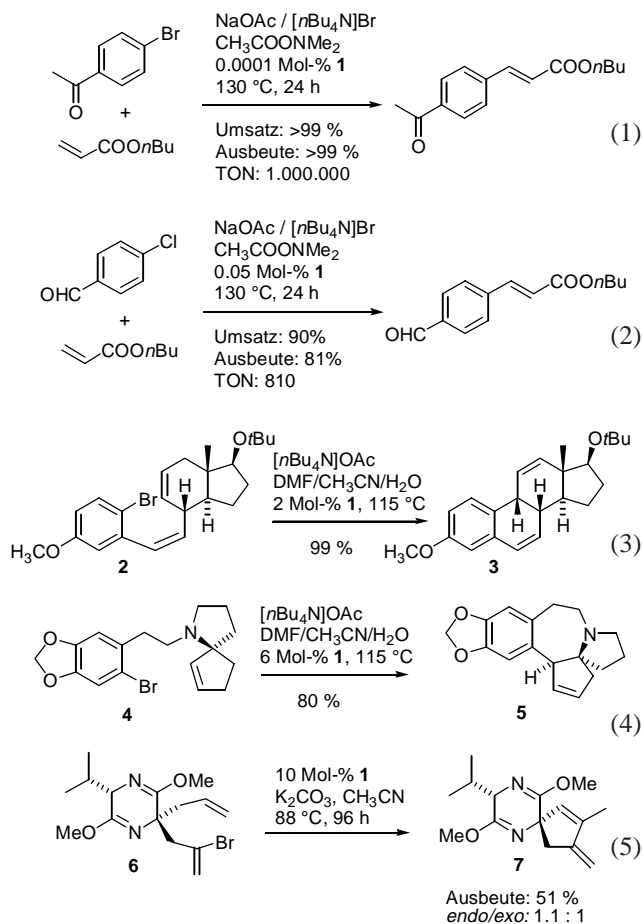


Schema 1 Syntheseweg für *trans*-Di(μ -acetato)bis[*o*-(*di*-*o*-tolylphosphino)benzyl]dipalladium (II)

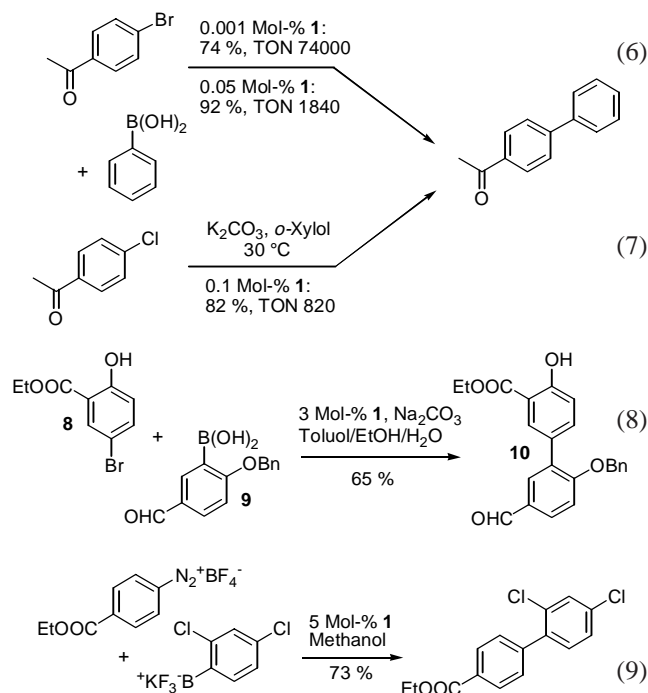
Komplexe vom Typ **1** sind mit einer Zersetzung erst oberhalb 250 °C beträchtlich stabiler als Additionskomplexe z.B. aus Pd(OAc)₂ und PPh₃. Dies bedeutet aus

ökonomischer Sicht eine beträchtliche Standzeitverlängerung, weniger unerwünschte Nebenreaktionen sowie Einsparung weiterer stabilisierender Phosphan-Äquivalente. Der Palladacyclus **1** wird ab ca. 80 °C katalytisch aktiv und kuppelt aktivierte Bromarene mit Umsatzzahlen (TON = mol Produkt/mol Kat.) von bis zu 1 000 000 bei einer Katalysator-Konzentration von 0.0001 Mol-% (Bsp. 1). Neben Acrylaten [6] können auch Styrole bei hoher TON eingesetzt werden [7]. Seine Überlegenheit – selbst gegenüber einem „*in situ*-Katalysator“ aus äquimolaren Mengen Pd(OAc)₂ und P(*o*-Tolyl)₃ – zeigt der in Substanz isolierte acetatverbrückte Palladacyclus **1** bei desaktivierten (elektronenreichen) Bromarenen sowie den technisch wohlfeilen, aber bisher schwer aktivierbaren [8] Chlorarenen (Bsp. 2). Eine gesteigerte Katalysator-Stabilität und -Aktivität kann generell – und insbesondere für letztere Anwendung – durch Zugabe von Alkali- oder Tetraalkylammoniumbromiden erreicht werden, was problemlos Reaktionstemperaturen von 130–140 °C erlaubt (mechanistische Deutung s.u.). Das neue Katalysator-System **1** kann schon in Naturstoff-Synthesen effektiv eingesetzt werden, so als vorzüglicher Katalysator für den Cyclisierungsschritt (**2** → **3**) in einer neuartigen Sequenz zur stereoselektiven Synthese von Steroiden durch doppelte Heck-Reaktion (Bsp. 3) [9, 10]. Die Cyclisierung des Spirocyclus **4** zum Pentacyclus **5**, einer Vorstufe zu Alkaloiden des Cephalotaxin-Typs (Harringtonine), scheitert unter den üblichen Heck-Bedingungen und kann erst unter Verwendung des Palladacyclus **1** selektiv und effizient realisiert werden (Bsp. 4) [11]. Die größte Ausbeute am gewünschten Produkt mit *endo*-Doppelbindung **7** (Vorstufe einer cyclischen α -Aminosäure) kann bei der Heck-Typ Cyclisierung des Bislactimethers **6** in Gegenwart von **1** erzielt werden (Bsp. 5) [12].

Palladacyclen vom Typ **1** bewähren sich auch bei der Suzuki-Kupplung von Arylhalogeniden und Arylboronsäuren zu unsymmetrisch substituierten Biarylen in effizienter Weise [13]. So können 4-Bromacetophenon und Phenylboronsäure in *o*-Xylyl in Ggw. von 0.001 Mol-% **1** mit 74% Ausbeute und einer TON von 74 000 gekup-



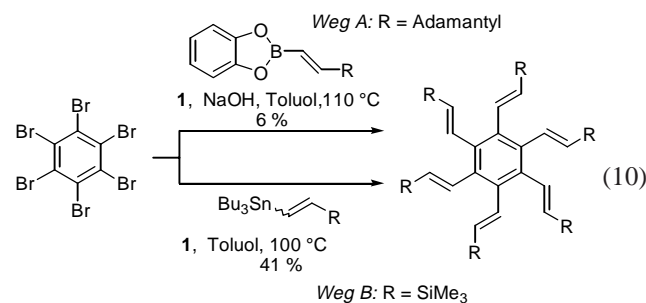
Schema 2 Heck-Reaktionen mit Katalysator 1



Schema 3 Suzuki-Reaktionen mit Katalysator 1

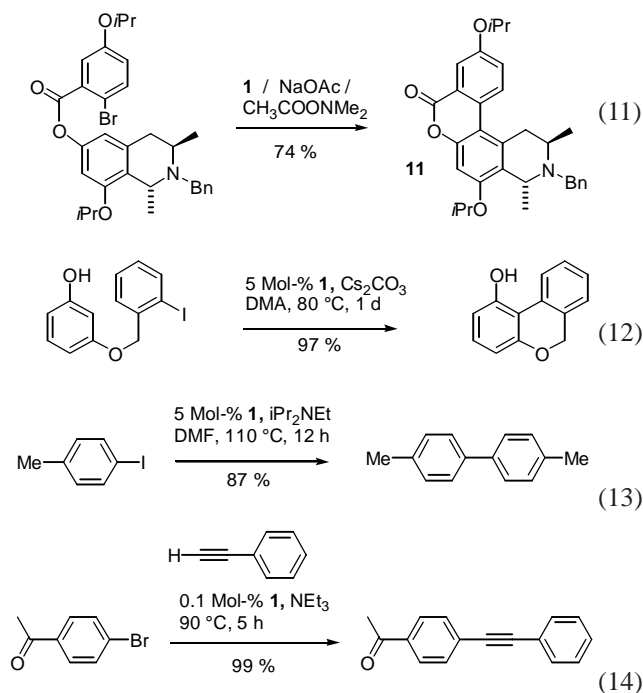
pelt werden. Mit 0.05 Mol-% **1** werden sogar 92% Ausbeute bei einer TON von 1 840 erreicht (Bsp. 6). Auch bei diesem Reaktionstyp können Chlorarene in einem bis dahin nicht bekannten Maße (siehe jedoch [14]) aktiviert und gekuppelt werden. Kupplung von 4-Chloracetophenon und Phenylboronsäure in *o*-Xylol in Ggw. von 0.1 Mol-% **1** ergibt immerhin 82% Ausbeute bei einer TON von 820 (Bsp. 7). In unseren Arbeiten zur Synthese des Biphenyl-Flavonoids Poriolid mit 1,6-an-saverknüpfter Glucose-Einheit [15] verwenden wir zur Synthese des Biaryl-Teils **10** eine Suzuki-Kupplung des Bromsalicylats **8** und der Boronsäure **9** mit **1** als Katalysator (Bsp. 8). Auch bei der Suzuki-analogen Kupplung von Arendiazoniumtetrafluorboraten mit sterisch gehinderten Aryl- oder Alkenyltrifluorboraten kann Katalysator **1** erfolgreich eingesetzt werden (Bsp. 9) [16].

Eine interessante Anwendung des Komplexes **1** stellt auch die sechsfache Alkenylierung von Hexabrombenzol durch Suzuki- (Bsp. 10, Weg A) oder Stille-Methodik (Weg B) dar [17].



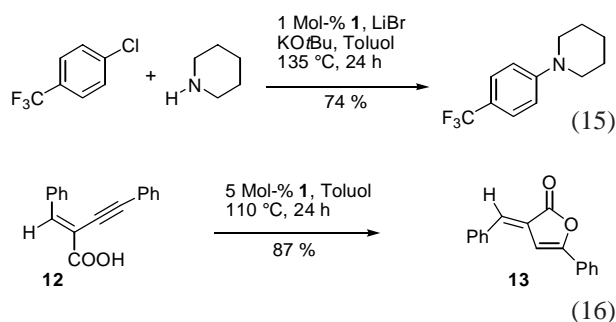
Schema 4 Alkenylierung von Hexabrombenzol mit Katalysator 1

Der Palladacyclus **1** erweist sich auch als bevorzugter Katalysator in weiteren Metalla-induzierten C–C-Kupplungen. So ermöglicht der Katalysator **1** die besten Resultate bei einer Heck-analogen intramolekularen Kupplung zur Synthese des Biaryls **11**, einer Vorstufe der Totalsynthese des axial chiralen Naphthyliso-chinolin-Alkaloids Korupensamin B nach der „Lacton-Methode“ (Bsp. 11) [18, 19]. Phenole können *via* Phenolat mit Arylhalogeniden unter vergleichsweise milden Bedingungen bevorzugt in *ortho*-Position intramolekular zum Biaryl gekuppelt werden (Bsp. 12) [20]. Eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Reaktionszeit kann bei der reduktiven Homokupplung von Aryliodiden zu symmetrischen Biarylen erzielt werden (Bsp. 13) [21]. Auch die Kupplung von Arylbromiden mit terminalen Alkinen (z.B. zu Tolanen) gelingt mit dem Phospha-Palladacyclus **1** in Triethylamin als Solvens/Base in der höchsten für diesen Reaktionstyp bisher bekannten Katalysator-Aktivität (Bsp. 14) [22].



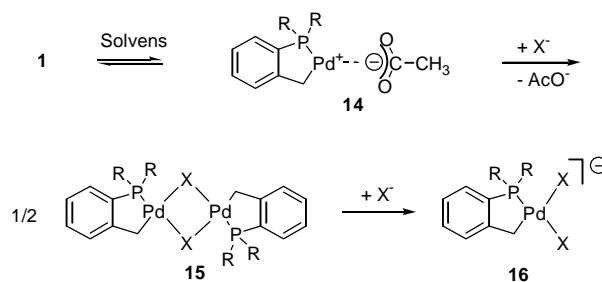
Schema 5 Weitere C–C Kupplungen mit Katalysator **1**

Die Kupplung von Aryl-Halogeniden mit Aminen zu Anilin-Derivaten ist eine neuere Synthesemethode unter Verwendung von Palladium-Katalysatoren [23]. Auch hier können mit Standard-Katalysatoren nur Arylbromide und -iodide eingesetzt werden [24]. Katalysebedingungen unter Verwendung von **1** erlauben erstmals die Palladium-katalysierte Aminierung von Arylchloriden (Bsp. 15) [25]. Die intramolekulare Addition von Carbonsäuren an Alkine zu ungesättigten Lactonen ist eine weitere Carbopalladierungs-Heterokupplungsreaktion. So werden 2-(1-Alkynyl)-3-arylpropensäuren **12** in Gegenwart von **1** ohne Bildung von Nebenprodukten zu 5-substituierten 3-Yliden-3*H*-furan-2-onen **13** cyclisiert (Bsp. 16) [26].



Schema 6 C-Heterokupplungen mit Katalysator **1**

Die mechanistischen Aspekte der durch den Palladacyclus **1** katalysierten Kupplungsreaktionen sind noch nicht im Detail geklärt [27]. Palladacyclen wurden ursprünglich als aktive Spezies ausgeschlossen. Herrmann und Beller stellten bei der Heck-Reaktion zunächst fest [4, 5], daß Bromarene mit Katalysator **1** erst nach Zugabe des Olefins reagieren und eine oxidative Addition einer Pd-Spezies an das Haloaren nicht den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Der in Substanz dimere Komplex bildet in Lösung durch die schwächer gebundenen Acetat-Liganden Monomer–Dimer-Gleichgewichte **1/14**, wobei die cyclopalladierte Fünfring-Teilstruktur erhalten bleibt (Schema 7).



Schema 7 Zum Mechanismus der durch den Palladacyclus **1** katalysierten Kupplungsreaktionen

Der Effekt der Aktivitätssteigerung bei Zugabe von Halogeniden hängt mit der Beobachtung zusammen, daß bei der Reaktion mit Haloarenen bereits zu Beginn der Reaktion ein Acetat/Halogenid-Austausch stattfindet, wodurch mit zunehmender X-Konzentration letztlich ein anionischer Komplex **16** gebildet wird. Der nach der Reaktion isolierbare halogenverbrückte Komplex **15** kann ebenfalls als Katalysator eingesetzt werden. Es gab zunächst entgegen allgemeiner Lehrmeinung über die Heck-Reaktion keine Hinweise auf nachweisbare Mengen einer katalytisch aktiven Pd⁰-Spezies. Vielmehr wurden Mechanismen ohne Redoxvorgang am Palladium sowie Pd^{II}/Pd^{IV}-Übergänge in Betracht gezogen [28], ohne jedoch Pd^{IV}-Zwischenstufen nachweisen zu können. Gemäß nachfolgenden Studien werden jedoch für die Verwendung von **1** in Aminierungen und Stille-Kupplungen [25, 29], aber auch für die Heck-Reaktion [7] Pd⁰-Spezies nicht mehr ausgeschlossen, wobei die reduzierende Spezies nicht immer im Detail bekannt ist.

Der Palladacyclus **1** ist ein stabiler, leicht zu handhabender und vielseitiger Katalysator und erweist sich in zahlreichen metallorganisch induzierten Kupplungsreaktionen als aktivstes Katalyse-System. Man kann auf die Erweiterung des neuen Katalysator-Strukturprinzips auf andere Metallacyclen (z.B. mit Rhodium als Metallkomponente) sowie auf weitere Erkenntnisse über mechanistische Details gespannt sein.

Darstellung von *trans*-Di(μ -acetato)-bis[*o*-(di-*o*-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II) (1) [4]

4,50 g (20,0 mmol) Pd(OAc)₂ werden in 500 ml Toluol gelöst. Die rotbraune Lösung wird mit 8,00 g (26,3 mmol) Tris(*o*-tolyl)phosphan versetzt. Die sich rasch nach hellorange auflösende Lösung wird 3 min auf 50 °C erhitzt und anschließend auf 25 °C abgekühlt. Das Lösemittel wird i. Vak. auf 1/4 des Volumens eingeeengt. Nach Zugabe von 500 ml *n*-Hexan wird der Niederschlag abfiltriert und i. Vak. getrocknet; Ausb. 8,80 g (93%), gelber Feststoff. Durch Umkristallisation aus Toluol/*n*-Hexan oder Dichlormethan/*n*-Hexan und Filtration der Lösungen über Celite kann Verbindung 1 analysenrein und kristallin gewonnen werden.

Darstellung des Steroid-Precursors 3 durch Heck-Reaktion (2) [9]

Eine Lösung von 182 mg (0,43 mmol) 2, 327 mg (1,09 mmol) *n*-Bu₄NOAc und 8,1 mg (2 Mol-%) Palladacyclus 1 in 5 ml DMF/CH₃CN/H₂O (1/1/0,2) wird 4,5 h auf 115 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 30 ml Wasser versetzt und zweimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel/Petrol-ether-CH₂Cl₂ 3:1) lieferte 145 mg (99%) des Steroids 3.

Literatur

- [1] L. S. Hegedus, Organische Synthese mit Übergangsmetallen, 1. Aufl., VCH Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo 1995; Originalausgabe: Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, University Science Books Mill Valley, California 1994
- [2] siehe z.B. R. F. Heck in Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4 (Eds. B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Oxford 1991, Kap. 4.3, S. 833
- [3] H. Alper, V. V. Grushin, Chem. Rev. **1994**, 94, 1047
- [4] W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, Angew. Chem. **1995**, 107, 1989; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1995**, 34, 1844
- [5] W. A. Herrmann, C. Brossmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, Chem. Eur. J. **1997**, 3, 1357
- [6] M. Beller, T. H. Riermeier, Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 6535
- [7] M. Beller, T. H. Riermeier, Eur. J. Inorg. Chem. **1998**, 29
- [8] A. F. Littke, G. C. Fu, J. Org. Chem. **1999**, 64, 10
- [9] L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, Angew. Chem. **1996**, 108, 2385; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1996**, 35, 2259
- [10] L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 8971
- [11] L. F. Tietze, H. Schirok, Angew. Chem. **1997**, 109, 1159; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1997**, 36, 2259
- [12] B. Møller, K. Undheim, Tetrahedron **1998**, 54, 5789
- [13] M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, Angew. Chem. **1995**, 107, 1992; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1995**, 34, 1848
- [14] A. F. Littke, G. C. Fu, Angew. Chem. **1998**, 110, 3586; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1998**, 37, 3387
- [15] A. Ogiso, A. Sato, I. Kashida, H. Kuwano, Chem. Pharm. Bull. **1974**, 22, 135; T. Schulz, unveröffentlichte Ergebnisse
- [16] S. Darses, J.-P. Genet, J.-L. Brayer, J.-P. Demoute, Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 4393
- [17] P. Prinz, A. Lansky, T. Haumann, R. Boese, M. Noltemeyer, B. Knieriem, A. de Meijere, Angew. Chem. **1997**, 109, 1343; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1997**, 36, 1589
- [18] G. Bringmann, M. Ochse, Synlett **1998**, 1294
- [19] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, Synthesis **1999**, 525
- [20] D. D. Hennings, S. Iwasa, V. H. Rawal, J. Org. Chem. **1997**, 62, 2
- [21] F.-T. Luo, A. Jeevanandam, M. K. Basu, Tetrahedron Lett. **1998**, 39, 7939
- [22] W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, K. Öfele, C. Broßmer, M. Beller, H. Fischer, J. Mol. Catal. A: Chem. **1996**, 108, 51
- [23] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, Angew. Chem. **1995**, 107, 1456; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1995**, 34, 1348
- [24] J. Ipaktschi, A. Sharifi, Monatsh. Chem. **1998**, 129, 915.
- [25] M. Beller, T. H. Riermeier, C.-P. Reisinger, W. A. Herrmann, C, Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 2073
- [26] R. Rossi, F. Bellina, C. Bechini, L. Mannina, P. Vergamini, Tetrahedron **1998**, 54, 135
- [27] G. Dyker, A. Kellner, J. Organomet. Chem. **1998**, 555, 141
- [28] B. L. Shaw, New J. Chem. **1998**, 22, 77
- [29] J. Louie, J. F. Hartwig, Angew. Chem. **1996**, 108, 2531; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1996**, 35, 2359

Korrespondenzanschrift:

Dr. Andreas Speicher
 Fachbereich 11 Organische Chemie
 Universität des Saarlandes
 Postfach 15 11 50
 D-66041 Saarbrücken
 Fax: Internat. code (0)681-302-2409
 e-Mail: anspeich@rz.uni-sb.de