

Preliminary communication

Zum Mechanismus der Heck-Reaktion: Katalysator-Deaktivierung durch PC-Bindungsbruch [☆]

Wolfgang A. Herrmann ^{a,*}, Christoph Broßmer ^a, Karl Öfele ^a, Matthias Beller ^b,
Hartmut Fischer ^b

^a *Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München, Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching, Deutschland*

^b *HOECHST AG, Zentralforschung, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland*

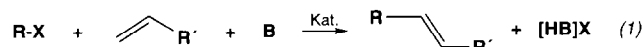
Eingegangen am 8. Oktober 1994

Abstract

The conventional palladium catalysts used in Heck reactions—Pd(OAc)₂ + n P(aryl)₃—suffer from extensive PC-bond cleavage at temperatures that would be necessary to activate aryl chlorides and electron-rich aryl bromides (> 120°C). This type of catalysts is, thus, not suitable to perform Heck reactions with non-activated substrates, especially with the technically interesting aryl chlorides.

Keywords: Palladium; Heck reaction; Catalysis; Mechanism of deactivation

Für die durch Palladiumkomplexe weitgehend unbekannter Konstitution katalysierte Arylierung und Vinylierung von Olefinen gemäß Gl. (1) hat sich der Begriff "Heck-Reaktion" eingebürgert [1,2]. Ausgehend von einfachen Aryl- und Vinylhalogeniden können in Anwesenheit geeigneter Basen Styrol-Derivate bzw. Diene in einem Schritt hergestellt werden. Diese CC-Kupplungsreaktion verläuft zumeist regio- und stereoselektiv [2,3].



X = I, Br, N₂⁺BF₄⁻, COCl, CF₃SO₃; B = Base: NR₃, K₂CO₃, Na(OAc)

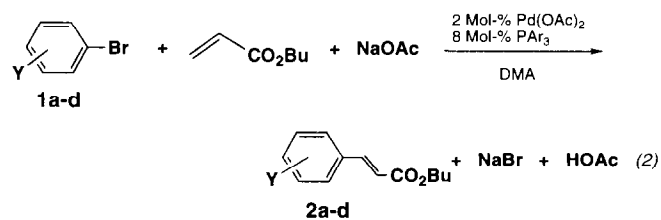
Kat. = Pd(OAc)₂ / n P(Aryl)₃

R = (subst.)Aryl, Vinyl, Styryl; R' = H, Alkyl, Aryl, CO₂Alkyl

Trotz der außergewöhnlichen Bedeutung in der Laborpraxis hat die Methode den Nachteil, daß sie außer für X = I und CF₃SO₃ auf relativ hohe Reak-

tionstemperaturen angewiesen ist. Die herkömmlichen Katalysatoren—das Standardsystem besteht aus 1 Mol-% Pd(OAc)₂ und 2–6 Mol-% eines Triarylphosphans—neigen unter solchen Bedingungen zu Palladiumabscheidung mit starkem Aktivitätseinbruch. Wir zeigen nachfolgend, daß es die verwendeten Phosphanliganden sind, die in Abbau- und Nebenreaktionen (Katalysator-Deaktivierung) maßgebend eingreifen.

Die Reihe der Bromaromaten **1a–d** läßt für die Heck-Arylierung von Acrylsäure-*n*-butylester mit Natriumacetat als Base und dem Standardkatalysator Pd(OAc)₂ + nP(Aryl)₃ erkennen (n = 2–4), daß elektronenziehende Substituenten im Halogenaromaten (-M, -I) die Reaktion begünstigen (Gl. (2), Tab. 1). Folglich läßt sich 4-Brombenzaldehyd bereits bei 80–120°C quantitativ umsetzen, während das de-



1, 2	a	b	c	d
Y	4-CHO	H	2-CH ₃	4-OCH ₃

Ar = *o*-Tolyl; C₆H₅; Mesityl

[☆] 4. Mitteilung über "Komplexchemie und Mechanismen metallkatalysierter CC-Kupplungsreaktionen". Diese Arbeit erfuhr großzügige Unterstützung durch den *Fonds der Chemischen Industrie* und die *Deutsche Forschungsgemeinschaft*.—3. Mitteil.: W.A. Herrmann, W.R. Thiel, Th. Priermeier und E. Herdtweck, *J. Organomet. Chem.*, **481** (1994) 2530.

* Corresponding author.

Tabelle 1

Pd-katalysierte CC-Kupplung von Bromaromaten mit *n*-Butylacrylat (bei > 99% Umsatz) ^a

Bromaromat	Pd-Komponente	Phosphin	Temperatur/ Reaktionszeit (°C)/(h)	Ausbeute ^b (%)
4-Brombenzaldehyd	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	140/4	86
		PPh ₃	120/22	87
		P(<i>o</i> -Tol) ₃	140/1.5	95
		P(Mes) ₃	140/0.2	88
		–	140/5	85
Brombenzol	Pd(PPh ₃) ₄ ^c	PPh ₃ ^d	120/22	88
		Pd(PPh ₃) ₂ (C ₆ H ₄ - <i>p</i> -CHO)Br		
Brombenzol	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	140/8	94
		P(<i>o</i> -Tol) ₃	140/22	99
2-Bromtoluol	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -Tol) ₃	140/22	93
4-Bromanisol	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	140/11	66
		P(<i>o</i> -Tol) ₃	140/22	94
		P(<i>o</i> -Tol) ₃	135/72	92

^a Reaktionsbedingungen: 100 mmol Bromaromat, 140 mmol *n*-Butylacrylat, 110 mmol NaOAc, 100 ml Dimethylacetamid, 2 g Diethylenglykoldi-*n*-butylether (GC-Standard), 2 mmol Pd(OAc)₂, 8 mmol PR₃; Pd/P = 1/4; Mes = 2.4.6-Trimethylphenyl

^b GC-Ausbeute/-Umsatz an Heck-Produkt bzgl. Bromaromat;

^c 0.75 mmol;

^d 4.0 mmol.

aktivierte 4-Bromanisol erst bei 135°C reagiert. In Gegenwart von Natriumacetat als Base und in Dimethylacetamid (DMA) als Lösungsmittel bleibt zwar auch dann die Palladiumausscheidung noch aus, doch zeigt das

Reaktionsprofil in Abb. 1, daß der Ligand Triphenylphosphan sofort nach Beginn der Reaktion einem *extensiven PC-Bindungsbruch* unterliegt: Die Phenylgruppen erscheinen im Nebenprodukt *E*-Zimtsäure-*n*-butylester (16 mmol). Dieser Bindungsbruch ist hier

vorwiegend thermisch bedingt. Er kann deshalb weitgehend ausgeschaltet werden, wenn sich die Reaktions-temperatur auf < 120°C senken läßt.

Der Phosphanabbau unter *PC*-Bindungsspaltung kann durch oxidative Addition an Pd⁰-Spezies oder durch nucleophile 1,2-Arylwanderung an Pd^{II}-Komplexen erfolgen [4]. Für den vorliegenden Fall der Heck-Reaktion sind beide Mechanismen von untergeordneter Bedeutung: Das Ausmaß der Nebenproduktbildung erklärt sich vielmehr aus der unterschiedlichen

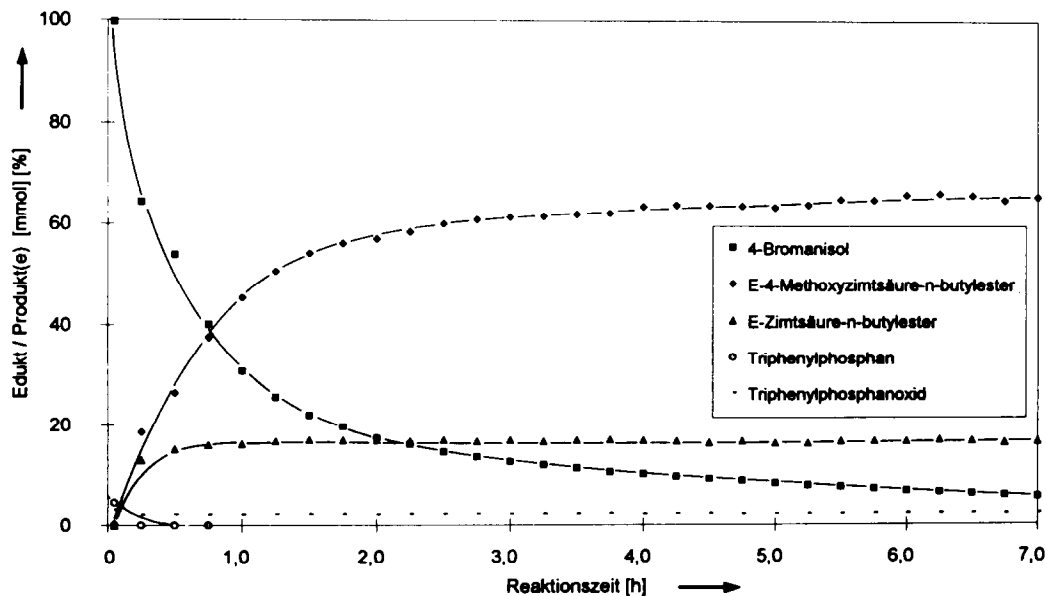
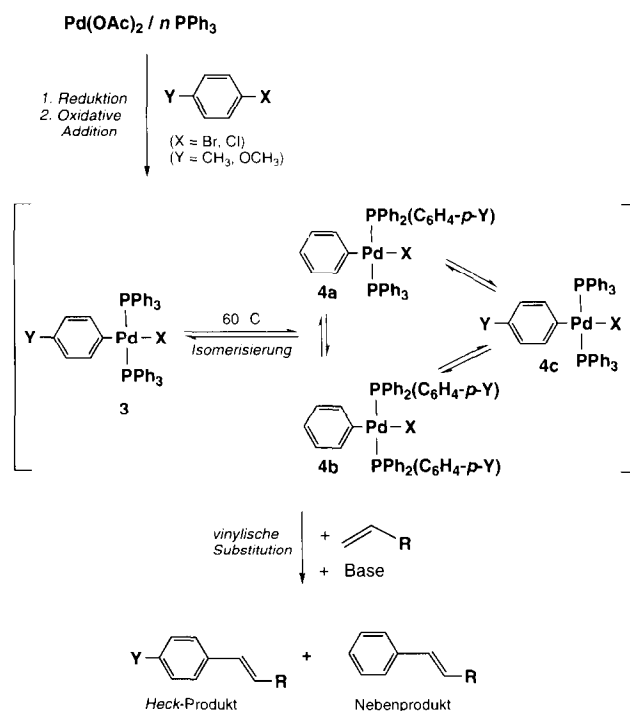


Abb. 1. Konzentrations-/Zeit-Diagramm (GC) der Heck-Olefinierung von 4-Bromanisol **1d** mit *n*-Butylacrylat bei 140°C; Katalysator: Pd(OAc)₂ + 4 P(C₆H₅)₃ (Pd/P = 1/4), vgl. Tab. 1 und Text.

Konstitutionsstabilität der Zwischenstufen *trans*-Pd[P(C₆H₅)₃]₂(Aryl)X (**3**; X = Cl, Br). ¹H- und ³¹P-NMR-Messungen an in situ-Systemen zeigen, daß vor allem an donorsubstituierten Derivaten ein beidseitiger Aryl-Aryl-Austausch zwischen dem Pd^{II}-Zentrum und den koordinierten Phosphanliganden stattfindet [5]. Aus einem intermolekularen Phosphan-Scrambling resultieren dann via Isomerisierung verschiedene Phenylpalladium-Komplexe **4a–c**, die mit dem Olefin in Gegenwart von Base das beobachtete vinylich substituierte Nebenprodukt ergeben (Schema 1). Die Bildung des Heck-Produkts und des aus dem PC-Bindungsbruch resultierenden Nebenprodukts sind Parallelreaktionen mit vergleichbaren Anfangsgeschwindigkeiten und sehr kurzen Induktionszeiten.

Da die Isomerisierung donorsubstituierter Arylpalladium(II)-halogenide **3** (Y = OCH₃, CH₃) bereits bei Temperaturen weit unterhalb der Heck-Olefierung einsetzt, werden mit elektronenreichen Brom- und Chloraromaten (z.B. 4-Brom- und 4-Chloranisol) schlechtere Katalyseergebnisse erzielt. Der Halogenaromat wird zwar durch Insertion von Pd⁰-Spezies in die C-X-Bindung aktiviert, aber die anschließende Umlagerung im Additionskomplex ergibt stabilere Phenylpalladium-Spezies, die alle zur Bildung von *E*-Zimtsäure-*n*-butylester als Nebenprodukt führen (Schema 1).

Die Konstitutionslabilität der Pd^{II}-Intermediate **3** zeigt sich in stöchiometrischen Reaktionen: So ergibt **3** im Falle elektronenschiebender Substituenten (Y = OCH₃, CH₃) bei 100°C in DMA *hauptsächlich* das



Schema 1.

vom Triphenylphosphan abgeleitete Zimtsäurederivat, vgl. Schema 1.

Die Zunahme des Nebenprodukts korreliert mit der Abnahme der Phosphan-Konzentration (Abb. 1). Je nach Substrat und Temperatur werden bis zu zwei

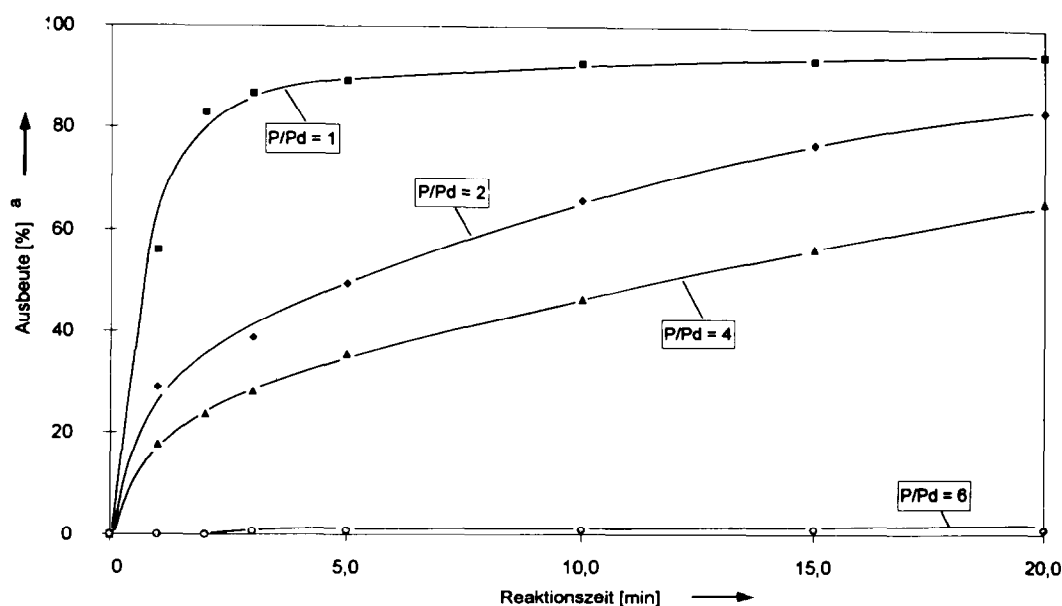


Abb. 2. Einfluß des P/Pd-Verhältnisses auf die Geschwindigkeit der Heck-Reaktion. Reaktionsbedingungen: 50 mmol 4-Brombenzaldehyd, 70 mmol *n*-Butylacrylat, 55 mmol NaOAc, 50 ml Dimethylacetamid (DMA), 1 g Diethylenglykoldi-*n*-butylether (als GC-Standard), 1 mmol Pd(OAc)₂ + P(*o*-Tol)₃ (1, 2, 4, 6 mmol); T = 130°C. ^a GC-Ausbeute [%] an *E*-4-Formylzimtsäure-*n*-butylester bzgl. 4-Brombenzaldehyd.

Phenylreste pro Phosphan abgespalten, die zum Nebenprodukt führen. Durch den fortwährenden Phosphanabbau kommt es allmählich zur Unterkoordination der aktiven Palladiumzentren, wodurch sich die Abscheidung von elementarem Palladium (Schwarzfärbung) und der damit verbundene Aktivitätsverlust beschleunigen. So wichtig ein Phosphan für die Katalysator-*Stabilisierung* ist, so nachteilig wirkt es sich, im Überschuß angewendet, auf die Reaktions-*geschwindigkeit* aus: Bei einem P/Pd-Verhältnis von 1/1 verläuft die Umsetzung sehr rasch, doch kommt es auch rasch zur Pd-Abscheidung. Die Erhöhung der Phosphankonzentration ($P/Pd > 6/1$) unterdrückt dagegen die Heck-Kupplung (Abb. 2), da zur oxidativen Addition erforderliche unterkoordinierte Pd-Phosphankomplexe nicht mehr gebildet werden.

In allen Ansätzen findet man bei beginnendem Umsatz Triphenylphosphanoxid, dessen Konzentration über den Reaktionsverlauf annähernd konstant bleibt. Es darf deshalb jetzt als gesichert gelten, daß das Phosphan nicht nur als Komplexligand, sondern auch als Reduktionsmittel ($\rightarrow Pd^0$) fungiert. Triphenylphosphanoxid stabilisiert den Katalysator jedoch nur unzureichend (rasche Metallabscheidung bei 100°C in der Reaktion mit **1a** gemäß Gl. (2)).

Aus unseren Untersuchungen folgt, daß die Anwendung des Katalysatorsystems $Pd(OAc)_2/P(C_6H_5)_3$ in Heck-Reaktionen auf aktivierte Bromaromaten beschränkt und für Chloraromaten ungeeignet ist. Die höhere Reaktivität von aktivierten Brom- im Vergleich zu Chloraromaten erlaubt eine Reaktionsführung bei 80–120°C, so daß der für Nebenproduktbildung und Palladiumabscheidung ursächliche PC-Bindungsbruch nicht zum Zuge kommt. Sowohl die Art der

Katalysator-Präformierung ($Pd^{II} \rightarrow Pd^0$) als auch die kinetisch verifizierte Analogie mit dem Komplex $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ bestätigen, daß ausgehend von Palladium(II)-acetat eine Pd^0 -Zwischenstufe im Katalysezyklus durchlaufen wird.

In der nachfolgenden Publikation [6] zeigen wir, daß mit Tri(*o*-tolyl)phosphan anstelle von Triphenylphosphan ein in allen Belangen leistungsfähigeres Katalysatorsystem für desaktivierte Brom- und Chloraromaten resultiert, und zwar nicht aus sterischen [7], sondern aus tiefgreifenden konstitutionellen Gründen.

Literatur

- [1] (a) T. Mizoroki, K. Mori und A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44** (1971) 581; (b) R.F. Heck and J.P. Nolly, *J. Org. Chem.*, **37** (1972) 2320.
- [2] Zusammenfassungen (a) R.F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, 1985; (b) R.F. Heck, in Trost und Fleming (Hrsg.), *Vinyl Substitutions with Organopalladium Intermediates*, *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 4, Pergamon, Oxford, 1991, Kap. 4.3, S. 833 ff.; (c) R.F. Heck, *Org. React.*, **27** (1982) 345.
- [3] (a) J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reising, *Organic Synthesis Highlights*, Verlagsgesellschaft Chemie, Weinheim, 1991, S. 174 ff.; (b) H.G. Schmalz, *Nachr. Chem. Techn. Labor. (Weinheim)*, **42** (1994) 270.
- [4] (a) K. Kikukawa und T. Matsuda, *J. Organomet. Chem.*, **235** (1982) 243; (b) Zusammenfassung P.E. Garrou, *Chem. Rev.*, **85** (1985) 171.
- [5] (a) W.A. Herrmann, Ch. Broßmer, Th. Priermeier und K. Öfele, *J. Organomet. Chem.*, **481** (1994) 97; (b) Ch. Broßmer, *Dissertation*, Technische Universität München, 1994.
- [6] W.A. Herrmann, Ch. Broßmer, K. Öfele, Th. Priermeier, M. Beller und H. Fischer, *Angew. Chem.*, im Druck.
- [7] C.B. Ziegler und R.F. Heck, *J. Org. Chem.*, **43** (1978) 2941.