

Hartwig-Buchwald-Reaktionen

Vortrag von Richard Dehn

Betreuer: Jorma Hassfeld

Inhalt:

1 Einleitung.....	1
2 Pd-katalysierte Reaktionen.....	2
2.1 Historische Entwicklung.....	2
2.2 Mechanismus.....	5
2.3 BINAP als Ligand.....	7
2.4 Weitere Liganden.....	9
3 Kupfer(I)-katalysierte Reaktionen.....	11
4 Zusammenfassung.....	13
5 Literatur.....	14

1 Einleitung

Arylamine spielen in vielen Gebieten der organischen Chemie eine Rolle. Sie sind Bestandteile von Naturstoffen, Pharmaka, xerographischen und photographischen Materialien und von leitenden Polymeren.[1] Eine einfache Synthesemöglichkeit ist daher von großem Interesse.

Die klassische Darstellung dieser Verbindungen erfolgt meistens durch Nitrierungs-/Reduktions-Sequenzen von Aromaten oder durch reduktive Aminierung von Anilin-Derivaten. Diese Methoden erfordern häufig viele Stufen und teure Reagenzien in stöchiometrischen Mengen. Die Einsatzmöglichkeit ist häufig durch die Unverträglichkeit mit einer Reihe funktioneller Gruppen eingeschränkt.[1]

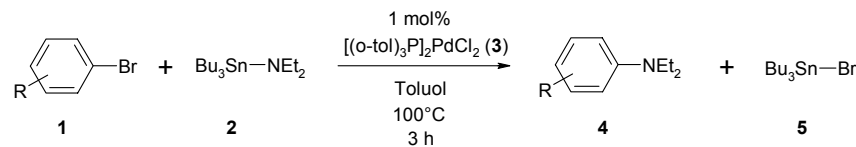
Eine effektive Synthesemöglichkeit von Arylaminen sind die von Hartwig und Buchwald gefundenen Reaktionen. Arylhalogenide und -triflate können mit Aminen unter Palladiumkatalyse gekuppelt werden. Der Verlauf dieser Reaktionen ähnelt in vielen Gesichtspunkten Pd-katalysierten C-C-Kupplungen wie Heck-, Suzuki- oder Stille-Reaktion.[2] Entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Reaktionen haben die an das katalytisch aktive Pd(0) gebundenen Liganden.

Im folgenden wird ein Überblick über diese C-N-Kupplungen gegeben. Der Mechanismus der Reaktion und häufige Nebenreaktionen werden beschrieben. Anhand des von Buchwald *et al.* entwickelten Verfahrens, das BINAP als Liganden verwendet, wird der Einfluss des Ligandendesigns auf die Effektivität der Reaktion erläutert. Die Diskussion der von Venkatarman *et al.* entwickelten Cu(I) Katalysatoren zeigt, dass auch andere Übergangsmetalle effektive Katalysatoren in Kreuzkupplungsreaktionen sein können. Da diese Kupfer- bzw. Nickelkatalysatoren bedeutend kostengünstiger als Palladiumkatalysatoren sind, eignen sie sich insbesondere für industrielle Anwendungen.

2 Palladiumkatalysierte Reaktionen

2.1 Historische Entwicklung

Die erste Pd-katalysierte C-N-Kupplung wurde 1983 von Magita *et al.* gefunden.[3] Die Reaktion von alkylsubstituierten Arylbromiden mit Amino-zinnorganylen in Gegenwart von $[(o\text{-tol})_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$ (**3**) führte zur Bildung der entsprechenden Aniline (Schema 2.1.1).



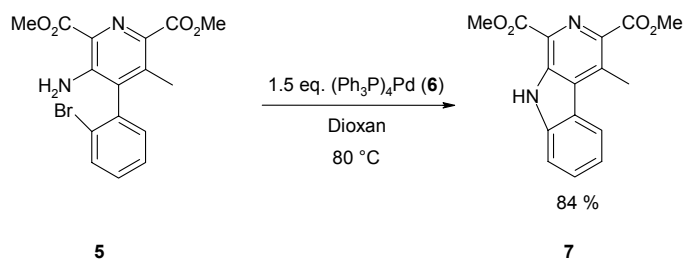
R= H, Alkyl

61-81 %

Schema 2.1.1 Die erste Pd-katalysierte Darstellung eines Arylamins

Die Einsatzmöglichkeiten dieser Sequenz werden durch den Einsatz der giftigen sowie temperatur- und feuchtigkeitsempfindlichen Zinnamide eingeschränkt.

Boger und Panek gelang 1984 die in Schema 2.1.2 gezeigte Ringschlussreaktion.[4]



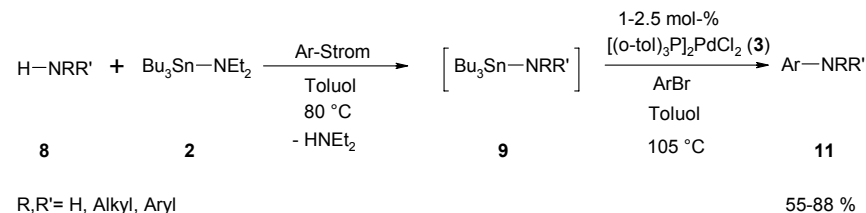
84 %

Schema 2.1.2 Intramolekulare C-N-Kupplung

Versuche, die Reaktion mit katalytischen Mengen Pd(0) durchzuführen, blieben erfolglos.

Die in Schema 2.1.3 wiedergegebene Synthese wurde 1994 von Buchwald und Guram dokumentiert.[5] Es handelt sich um eine Variante von 2.1.1, bei der das Zinnamid *in situ* durch eine Austauschreaktion erzeugt wird. Das entstehende, unter diesen Bedingungen

flüchtige Diethylamin wird im Argonstrom entfernt. Zugabe des Arylbromids ergibt das gewünschte Produkt in mittleren bis guten Ausbeuten.

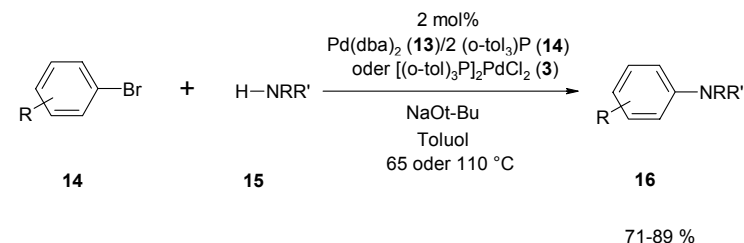


R,R'= H, Alkyl, Aryl

55-88 %

Schema 2.1.3 C-N-Kreuzkupplung mit *in situ* erzeugtem Zinnamid

1995 wurden die ersten palladiumkatalysierten C-N-Kupplungen gefunden, die ohne die Verwendung von Zinnamiden funktionieren. Durch Zugabe von Base wird *in situ* das entsprechende Natriumamid erzeugt, das mit dem Arylbromid in hohen Ausbeuten zum gewünschten Kupplungsprodukt reagiert. Beim von Buchwald *et al.* entwickelten Verfahren wird $[(o\text{-tol})_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$ (**3**) als Katalysator verwendet. Der Katalysator wird der Reaktionsmischung direkt zugegeben oder durch Mischen von zwei Äquivalenten $(o\text{-tol})_3\text{P}$ (**12**) mit Pd_2dba_3 (**13**) erzeugt. Als Base fungiert NaOt-Bu (Schema 2.1.4).[6]



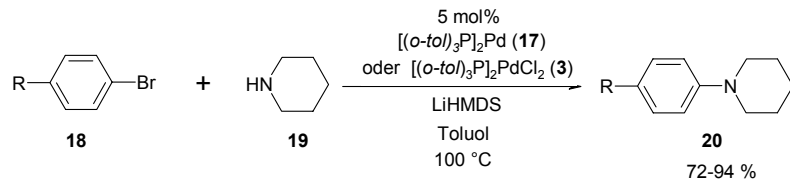
71-89 %

Schema 2.1.4 Pd-katalysierte C-N-Kreuzkupplungsreaktion (Buchwald, 1995)

Hartwig und Louie publizierten zur gleichen eine ähnliche Reaktion mit LiHMDS als Base. Als Katalysator wird entweder $[(o\text{-tol})_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$ (**3**) oder $[(o\text{-tol})_3\text{P}]_2\text{Pd}$ (**17**) eingesetzt (Schema 2.1.5).[7]

Beide Verfahren ermöglichen die Arylierung einer breiten Palette von Aminen. Weitere Untersuchungen ergaben, dass im wesentlichen das Ligandendesign den Erfolg der

Kreuzkupplungsreaktionen bedingt. Die Entwicklung neuer, auf spezielle Problemstellungen abgestimmter Liganden, ist auch derzeit Gegenstand der Forschung.



Schema 2.1.5 Pd-katalysierte C-N-Kreuzkupplungsreaktion (Hartwig, 1995)

2.2 Mechanismus

Der Mechanismus der Pd-katalysierten C-N-Kupplung ist ähnlich dem Mechanismus der verwandten C-C-Kupplungsreaktionen.[2] Abbildung 2.2.1 gibt den allgemein anerkannten Mechanismus wieder.

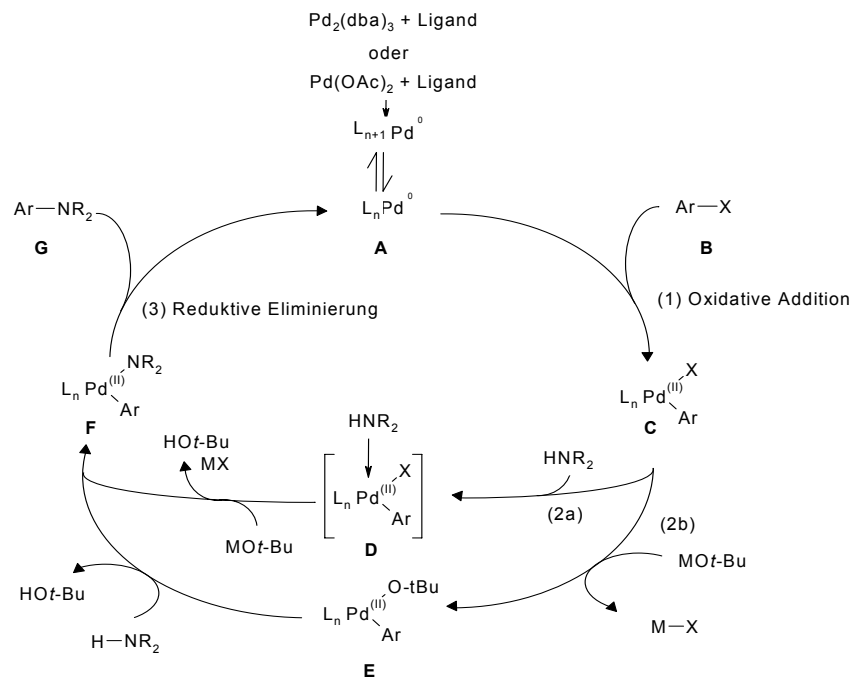


Abbildung 2.2.1: Mechanismus der Hartwig-Buchwald-Reaktion

Der Katalysekreislauf beginnt mit der oxidativen Addition des Arylhalgenids oder -triflats **B** an den Pd(0)-Komplex **A** (1). Der entstandene Pd(II)-Komplex **C** hat zwei Möglichkeiten zur Weiterreaktion. Koordination des Amins und anschließende Deprotonierung ergibt den Komplex **F** (2a). Reduktive Eliminierung (3) führt zum Produkt **G** und regeneriert den Katalysator. Wie Hartwig zeigen konnte [8], besteht auch die Möglichkeit, dass die Reaktion über den *tert*-Butoxid-Komplex **E** verläuft (2b).

Als häufige Nebenreaktion bei reaktiven Substraten wird die Reduktion des Arylhalogenids zum entsprechenden Aromaten beobachtet [9] Bei elektronreichen Arylhalogeniden und -sulfonaten ist es die wesentliche Nebenreaktion. Abbildung 2.2.2 zeigt den vermuteten Mechanismus dieser Reaktion.

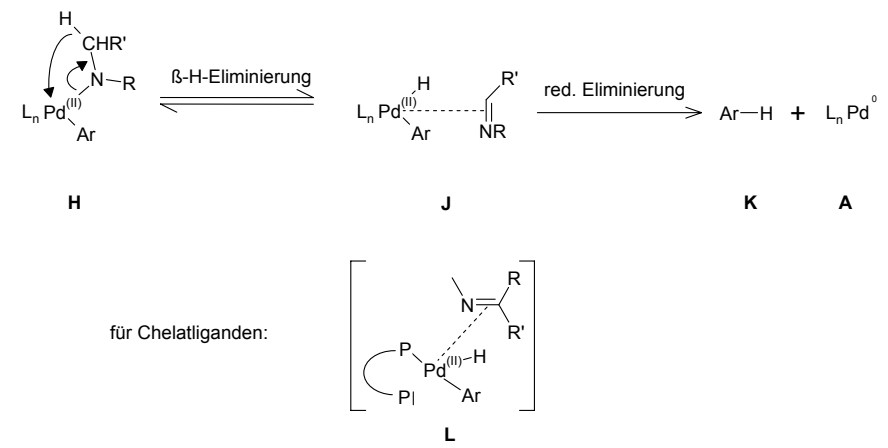


Abbildung 2.2.2: Reduktion zum Aren

Im ersten Schritt der Reaktion erfolgt eine reversible β -H-Eliminierung, die zum Pd(II)-Imin-Komplex **J** führt. Durch reductive Eliminierung entsteht das reduzierte Aren **K**. Der Katalysator **A** wird regeneriert. Für einen zweizähligen Liganden wie den in 2.3 beschriebenen BINAP-Liganden (**21**) liegt der dechelatisierte Komplex **L** in diesem Gleichgewicht vor. Die Wiederausbildung des Chelat-Komplexes erfolgt vermutlich schneller als die reductive Eliminierung zum Aren. Dadurch findet die Nebenreaktion in geringerem Ausmaß statt.

Ist die in Abbildung 2.2.2. gezeigte β -H-Eliminierung schnell und reversibel, kann dies bei α -chiralen Substraten zu signifikanter Erosion des Enantiomerenüberschusses führen (Abbildung 2.2.3).[1] Auch die Unterdrückung dieser Reaktionen gelingt durch ein geeignetes Ligandendesign.

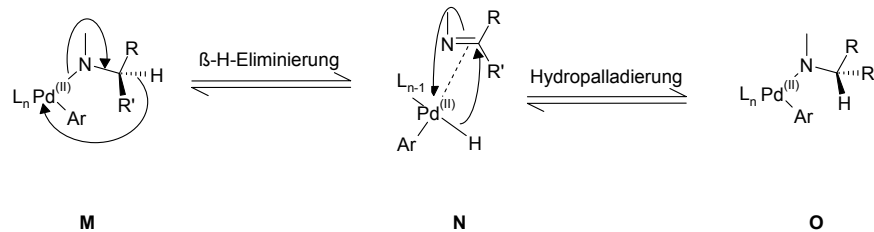


Abbildung 2.2.3: Epimerisierung α -chiraler Substrate

2.3 BINAP als Ligand

Reaktionen unter Verwendung des BINAP-Liganden **21** katalysieren Reaktionen primärer Amine mit einer Reihe von Arylbromiden in hohen Ausbeuten. In einigen Fällen gelingt die Umsetzung sekundärer Amine.[2]

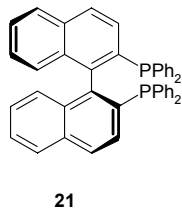
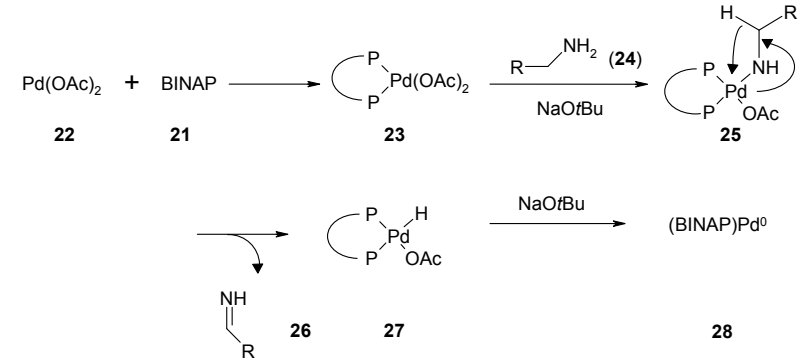


Abbildung 2.1: Der Ligand (*S*)-BINAP

Als Präkatalysator wird $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (**22**) oder $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (**13**) eingesetzt. Die Bildung des Katalysators erfolgt nach [8] gemäß Schema 2.3.1.

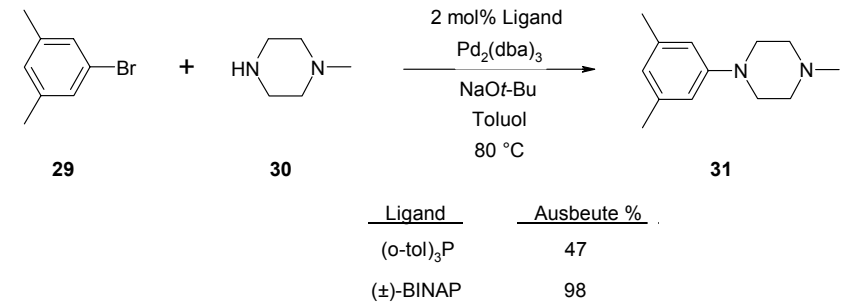
Die Bildung des Katalysators erfolgt unter Beteiligung des zur Kupplung eingesetztenamins **24**. Nach Bildung eines $\text{Pd}(\text{II})$ (amido)-Komplexes **25** und β -H-Eliminierung entsteht der katalytisch aktive $\text{Pd}(0)$ -Komplex **28** durch reduktive Eliminierung.

Racemisches BINAP kann käuflich erworben werden und ist ein an der Luft stabiler Feststoff.



Schema 2.3.1: Bildung der katalytisch aktiven Spezies aus dem Präkatalysator

Verglichen mit anderen sterisch anspruchsvollen Liganden wie z.B. (*o*-tol)₃P (**12**) führt der Einsatz von BINAP im allgemeinen zu höheren Ausbeuten (Schema. 2.3.1).

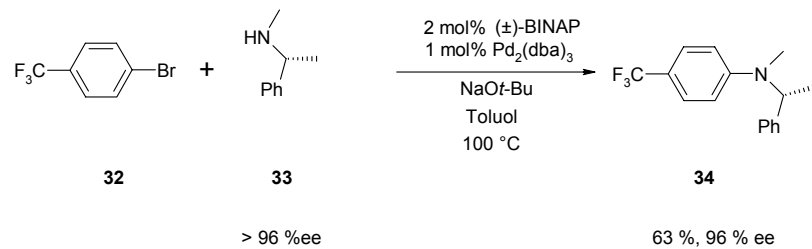


Schema 2.3.2 Kupplung eines cyclischen Amins mit (*o*-tol)₃P und ±BINAP als Ligand

Das Ausmaß der Racemisierung α -chiraler Substrate ist bei Verwendung von BINAP als Ligand im allgemeinen gering (Schema 2.3.2). [10]

Der Erfolg von BINAP als Ligand in Pd -katalysierten Aminierungen liegt in der Struktur des Komplexes begründet. BINAP blockiert als zweizähliger Ligand die freie Koordinationsseite des Palladiums (s. Abbildung 2.2.2). Dies führt zur weitgehenden Unterdrückung der β -H-Eliminierung. Reduziertes Aren und Epimerisierungen chiraler Substrate werden deshalb nur in geringem Umfang beobachtet. Aufgrund des großen sterischen Anspruchs des BINAP-

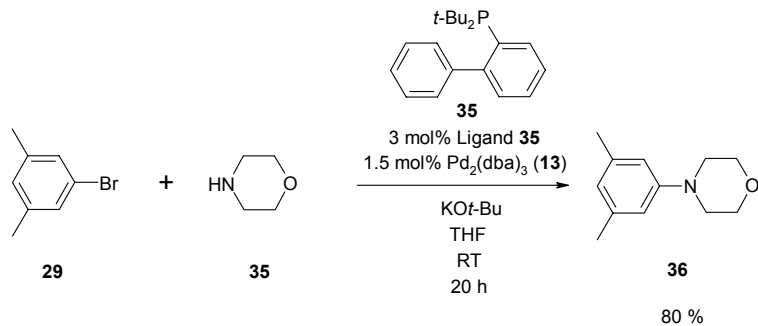
Liganden werden Mehrfacharylierungen verhindert. Die reduktive Eliminierung wird beschleunigt.



Schema 2.3.3 Umsatz eines α -chiralen Amins mit (\pm) -BINAP als Ligand

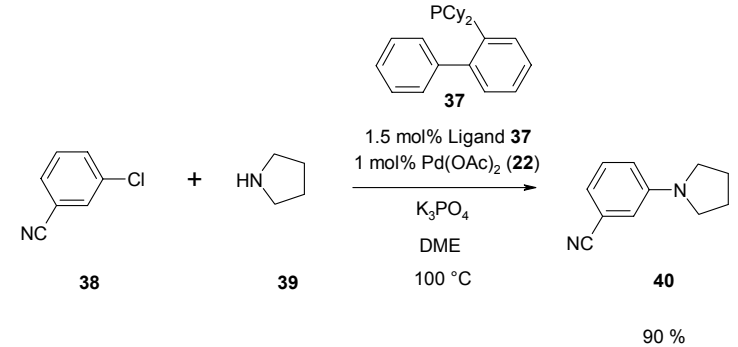
2.4 Weitere Liganden

Der von Wolfe und Buchwald entwickelte sterisch anspruchsvolle und elektronenreiche Phosphinligand **35** ermöglicht die Pd-katalysierte Reaktion zwischen cyclischen Aminen und Arylbromiden bei Raumtemperatur (Schema 2.4.1).[11]



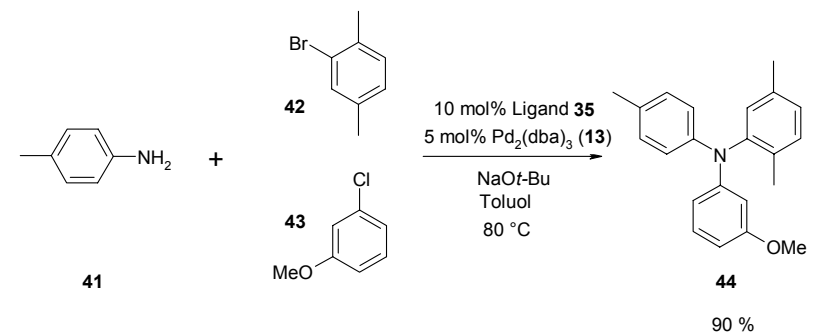
Schema 2.4.1 Kreuzkupplung eines cyclischen Amins mit Di(*tert*-butyl)-*o*-biphenylphosphin

Der Ligand eignet sich auch für Kreuzkupplungsreaktionen von Arylchloriden und -triflaten. Gute Resultate bei Kupplungen funktionalisierter Arylchloride lassen sich bei Verwendung von Dicyclohexyl-*o*-biphenylphosphin **37** erzielen (Schema 2.4.2). [11]



Schema 2.4.2 Kreuzkupplung eines cyclischen Amins mit einem Arylchlorid

Wie bei anderen palladiumkatalysierten Reaktionen, wird auch bei C-N-Kupplungsreaktionen eine Abstufung der Reaktivität von Arylchloriden und Arylbromiden beobachtet. Harris und Buchwald nutzten diese Tatsache bei der Synthese unsymmetrisch substituierter Triarylamine.[12] Aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität wird bei der in Schema 2.4.3 gezeigten Reaktion zuerst das gesamte Arylbromid verbraucht. Nach Abreaktion des Arylchlorides wird das gewünschte Triarylamin in hoher Ausbeute erhalten.



Schema 2.4.3 Darstellung eines unsymmetrisch substituierten Triarylamins

3 Kupfer(I)-katalysierte Reaktionen

Die Knüpfung von C-C, C-N und C-O-Bindungen kann unter Katalyse von Cu(I)-Verbindungen erfolgen. Die in Abbildung 3.1 wiedergegebenen von Rattan *et al.* entwickelten Katalysatoren **45** und **46** ermöglichen derartige Kupplungsreaktionen unter milden Bedingungen.[13] Die Verwendung von Kupferkatalysatoren ist wegen der geringeren Kosten vor allem für industrielle Anwendungen von Interesse.

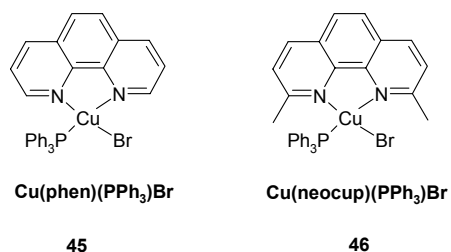
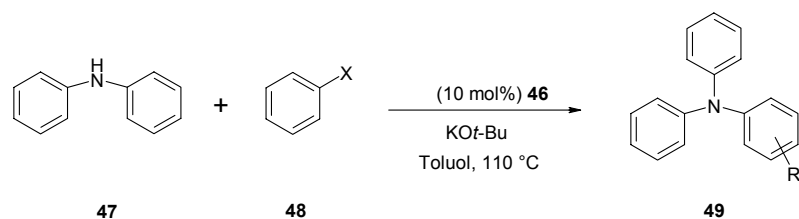


Abbildung 3.1 Kupfer(I)-Katalysatoren für C-N-Kupplungsreaktionen

Die Katalysatoren sind in vielen organischen Lösungsmitteln löslich (z.B. CH₂Cl₂, CHCl₃, warmes Toluol, Benzol, DMF, DMSO).



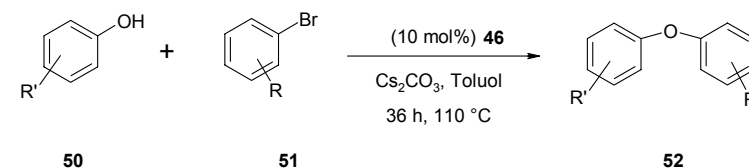
	X	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
1	I	6	78
2	Br	36	73
3	Cl	36	49

Schema 3.1 Kupfer(I)-katalysierte C-N-Kupplung von Diphenylamin mit verschiedenen Arylhalogeniden

Im Gegensatz zu vielen anderen löslichen Kupfer(I)-Verbindungen sind die Katalysatoren an der Luft stabil und unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit. Die Darstellung der Katalysatoren erfolgt durch Zugabe von 1,10-Phenanthrolin zu einer Lösung von Tris(triphenylphosphin)-kupfer(I)bromid in Chloroform bei Raumtemperatur.

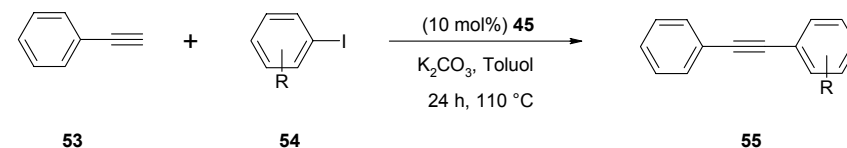
Die Reaktion von Diphenylamin mit verschiedenen Arylhalogeniden (Schema 3.1) wird effektiv durch **46** katalysiert. Neben Aryliodiden können auch Arylbromide und -chloride eingesetzt werden.

Katalysator **46** wurde bei der Darstellung verschiedener Diarylether eingesetzt (Schema 3.2).



	R'	R	Ausbeute [%]
1	<i>p</i> -Me	<i>p</i> -Me	>99
2	<i>p</i> -Me	<i>p</i> -COCH ₃	>99
3	<i>o</i> -Me	<i>p</i> -Me	83
4	H	<i>p</i> -NO ₂	95

Schema 3.2 Kupfer(I)-katalysierte C-O-Kupplung von verschiedenen Phenolen mit Arylbromiden



	R	Ausbeute [%]
1	H	80
2	<i>p</i> -OMe	97
3	<i>o</i> -OMe	70
4	<i>p</i> -COOMe	89
5	<i>o</i> -COOMe	76

Schema 3.3 Kupfer(I)-katalysierte Sonogashira-Kupplung

Die Verwendung von Cs_2CO_3 ermöglicht die Reaktion in Gegenwart basenempfindlicher funktioneller Gruppen wie z.B. Ketonen.

Beide Katalysatoren **45** und **46** eignen sich für Kreuzkupplungen von Aryliodiden mit Arylacetylenen (Schema 3.3).

4 Zusammenfassung

Die Pd-katalysierte C-N-Kupplungsreaktion ist ein leistungsfähiges Werkzeug in der organischen Synthesechemie. Der Mechanismus der Reaktion ähnelt dem der bekannten Pd-katalysierten C-C-Kupplungsreaktionen.

Die Entwicklung der letzten Jahre hat eine Reihe von katalytischen Systemen hervorgebracht, die sich vor allem durch die verwendeten Liganden unterscheiden. Durch geeignete Beschaffenheit des Liganden können Nebenreaktionen unterdrückt und die Ausbeute verbessert werden. Die Entwicklung eines für alle Substrate geeigneten Liganden ist jedoch bisher nicht möglich. Das katalytische System muss auf die jeweilige Problemstellung abgestimmt werden.

Auch andere Übergangsmetalle wie Kupfer und Nickel katalysieren effektiv C-N-Kreuzkupplungsreaktionen. Da diese Katalysatoren kostengünstig und einfach darstellbar sind, eignen sie sich besonders für industrielle Anwendungen. Die in Kapitel 3 vorgestellten Cu(I)-Katalysatoren können neben C-N-Kupplungen auch C-O und C-C-Bindungen knüpfen.

5 Literatur

- [1] Muci, A.R.; Buchwald, S.L., „Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation.“ in: Topics in Current Chemistry; Miyaura, N., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, **2001**, Vol.219, 131-209.
- [2] Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144.
- [3] Kosugi, M.; Kameyama, M.; Sano M.; Migata, T., *Chem. Lett.* **1983**, 927.
- [4] Boger, D.L.; Panek, J.S., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3175.
- [5] Guram, A.S.; Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901.
- [6] Guram, A.S.; Rennels, R.A.; Buchwald, S.L., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 1348.
- [7] Louie, J.; Hartwig, J.F., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.
- [8] Mann, G; Hartwig, J.F., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109.
- [9] Hartwig, J.F.; Richards, S.; Baranano, D; Paul, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626.
- [10] Wagaw, S.; Rennels, R.A.; Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8451.
- [11] Wolfe, J.P; Tomori, H.; Sadighi, J.P.; Buchwals, S.L., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.
- [12] Harris, M.C.; Buchwald, S.L., *J. Org. Chem.*, **2000** *65*, 5327.
- [13] Gujadhur, R.K.; Bates, C.G.; Venkataraman, D, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315.

- Eschenbroich, C.; Salzer, A., „Organometallchemie: eine kurze Einführung“, Teubner, Stuttgart, 3. Auflage, 1993.

- Hegedus, L.S., „Organische Synthese mit Übergangsmetallen“, Wiley VCH, Weinheim, 1995.

Abkürzungsverzeichnis

dba	Dibenzylidenaceton
<i>o</i> -tol	2-Methylphenyl
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
Cy	Cyclohexyl