



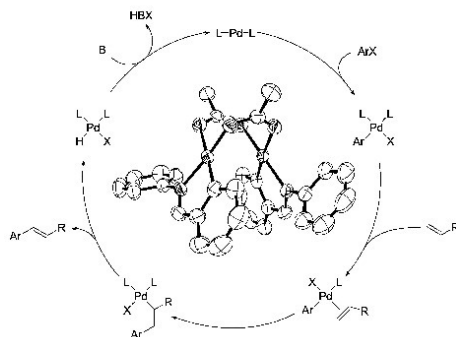
Thomas Schultz (Autor)

Palladium-katalysierte Heck-Reaktionen: Synthese neuer Katalysatoren und mechanistische Untersuchungen



Thomas Schultz

Palladium-katalysierte Heck-Reaktionen:
Synthese neuer Katalysatoren und
mechanistische Untersuchungen



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2920>

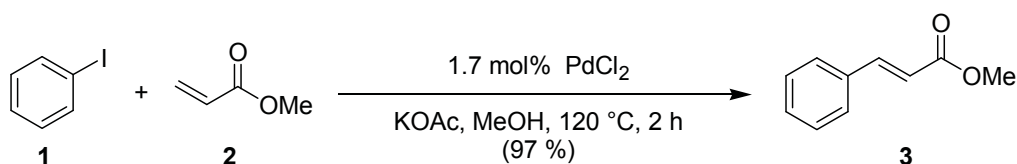
Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1 Einleitung

Anfang der 70er Jahre entdeckten T. Mizoroki *et al.*¹ und R. F. Heck *et al.*² unabhängig voneinander, daß die Kupplung von Arylhalogeniden und Olefinen in Gegenwart einer Base mit einer katalytischen Menge an Palladium-(II)-Salzen durchgeführt werden kann (Schema 1). Diese Entdeckung ermöglichte den einfachen Zugang zu einer Vielzahl an substituierten Olefinen, die unter anderem als Farbstoffe, UV-Absorber oder Arzneimittel verwendet werden. Inzwischen gehört die so genannte Heck-Reaktion zu den Standardmethoden der präparativen, organischen Chemie. Sie wurde nicht nur erfolgreich für die Synthese komplexer Naturstoffe angewendet^{3,4} sondern eignet sich auch für die Herstellung konjugierter, ungesättigter Polymere,⁵ die für optoelektronische Anwendungen benötigt werden.



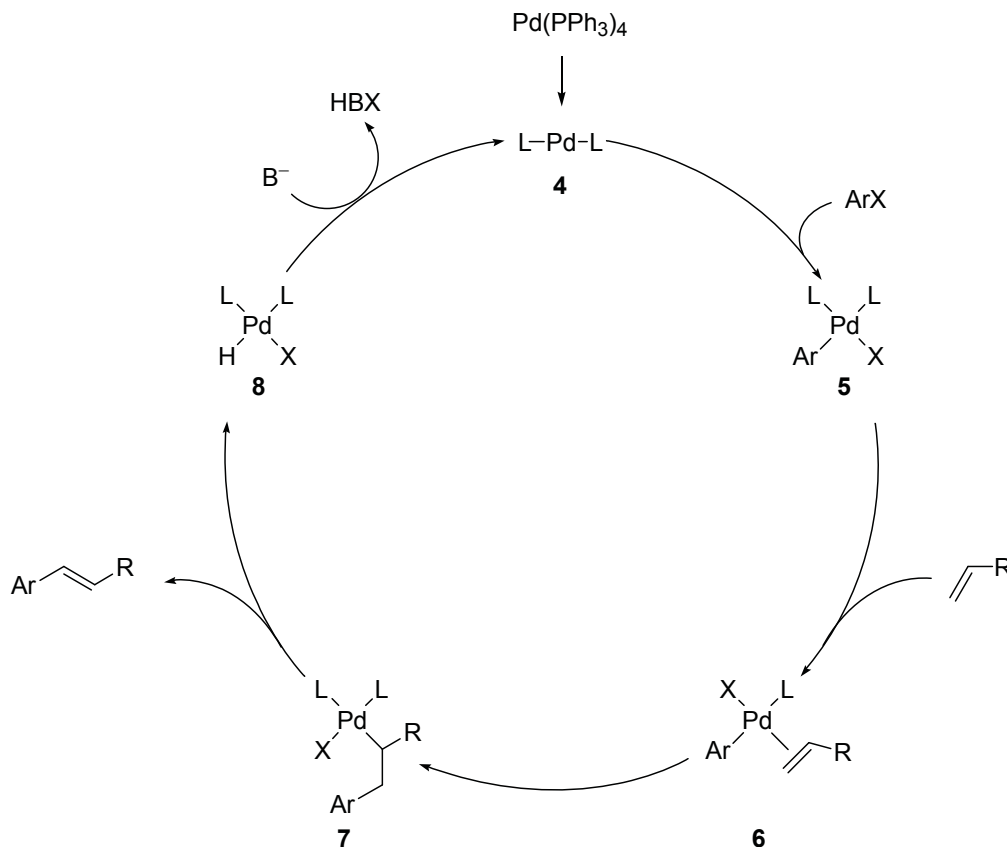
Schema 1.

Neben der intermolekularen Heck-Reaktion wurde auch eine intramolekulare Variante für Ringschlußreaktionen entwickelt.^{3,4,6} Ausgehend von tri- und tetrasubstituierten Olefinen können gezielt quaternäre Kohlenstoffzentren aufgebaut werden, die mit anderen Methoden nur schwer zugänglich sind.⁴ Die Verwendung von chiralen Liganden ermöglicht dabei die Kontrolle der Stereoselektivität.⁶

Für technische Anwendungen stellen Übergangsmetall-Katalysatoren einen nicht zu vernachlässigenden Kostenfaktor dar. Um die Heck-Reaktion auch im industriellen Maßstab anwenden zu können, benötigt man deshalb hochreaktive Katalysatoren, die in geringen Mengen eingesetzt werden können. In den vergangenen Jahren wurden bei der Entwicklung effizienter Katalysatoren für die Heck-Reaktion große Fortschritte erzielt, so daß bereits erste Synthesen in technischem Maßstab durchgeführt werden können.⁷ Dennoch besteht auch weiterhin ein großer Bedarf an neuen, effizienten Katalysatoren, die weitere industrielle Anwendungen ermöglichen.

1.1 Reaktionsmechanismus

Schon 1972 schlugen R. F. Heck *et. al.* einen Reaktionsmechanismus für die Palladium-katalysierte Kupplung von Arylhalogeniden mit Olefinen vor.² Dabei stützten sie sich auf Beobachtungen, die bei stöchiometrischen Reaktionen gemacht worden waren. Obwohl der Mechanismus noch nicht in allen Details geklärt werden konnte, ist das von R. F. Heck *et. al.* vorgeschlagenen Modell^{2,8} (Schema 2) bis heute als Arbeitshypothese allgemein anerkannt.

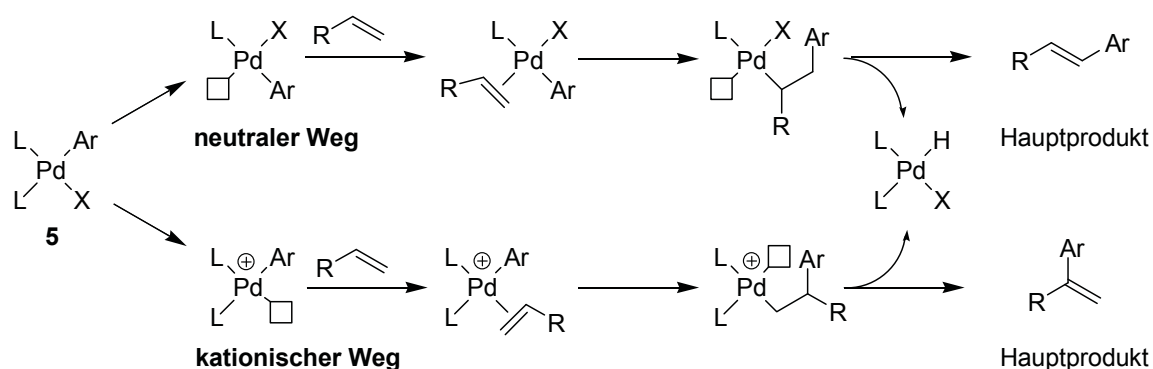


Schema 2.

Als Katalysatoren können sowohl Palladium-(II)-Salze als auch Palladium-(0)-Komplexe verwendet werden. Im allgemeinen geht man davon aus, dass Palladium-(II)-Salze unter den Reaktionsbedingungen zu Palladium-(0)-Spezies reduziert werden.⁹ Als Reduktionsmittel können zum Beispiel Phosphin-Liganden dienen, die dabei zu Phosphinoxiden oxidiert werden.⁹ Bei Phosphin-freien Katalysatorsystemen kann die Reduktion alternativ durch Amin-Basen oder das eingesetzte Olefin erfolgen.⁹ Die oxidative Addition von Arylhalogeniden an den koordinativ ungesättigten Palladium-(0)-Komplex 4 führt zur Bildung eines Palladium-(II)-Komplexes (5), der mit dem Olefin unter Bildung eines π -Komplexes (6) weiterreagiert (Schema 2).^{2,8} Die Insertion des Olefins in die Palladium-Aryl-Bindung führt

anschließend zu einem σ -Komplex (7), der durch β -Hydrid-Eliminierung in das Kupplungsprodukt und einen Palladium-Hydrid-Komplex (8) zerfällt.^{2,8} Unter Mithilfe der Base wird durch reduktive Eliminierung von HX der aktive Palladium-(0)-Komplex 4 zurückgebildet, wodurch gleichzeitig der Katalysezyklus geschlossen wird.^{2,8}

Damit ein Olefin an den Palladium-(II)-Komplex 5 koordinieren kann, muß zuerst durch Dissoziation eines Liganden eine freie Koordinationsstelle geschaffen werden. Dafür sind zwei verschiedene Reaktionswege möglich.⁹ Dissoziiert ein neutraler Ligand (L) unter Bildung eines neutralen Palladium-(II)-Komplexes, dann spricht man von einem neutralen Reaktionsweg (Schema 3). Die Dissoziation des anionischen Liganden (X) führt hingegen zu einem kationischen Palladium-(II)-Komplex, weshalb in diesem Fall von einem kationischen Weg gesprochen wird.⁹



Schema 3.

Die Regioselektivität der Heck-Reaktion wird von sterischen und elektronischen Faktoren bei der Insertion des Olefins in die Aryl-Palladium-Bindung bestimmt.⁹ Folgt die Reaktion dem neutralen Reaktionsweg, dann verläuft die Addition des Aryl-Palladium-Komplexes an das Olefin in einem konzertierten Prozeß. Dabei dominieren sterische Effekte, so daß bevorzugt das 1,2-substituierte Produkt gebildet wird.⁹ Die Reaktion eines kationischen Palladium-Komplexes entspricht hingegen einer elektrophilen Addition. Dabei spielen elektronische Faktoren eine wichtige Rolle, wodurch die Bildung des 1,1-disubstituierten Produkts begünstigt wird.⁹ Je größer der Anteil an kationischen Komplexen ist, um so höher wird auch der Anteil an dem 1,1-disubstituierten Produkt.⁹ Durch geeignete Wahl des Lösungsmittels und der Liganden kann der Reaktionsverlauf und somit die Regioselektivität gezielt beeinflusst werden.^{9,10}

Bereits 1984 beobachteten R. F. Heck *et al.* die Bildung von Halogenid-verbrückten Palladacyclen bei der Kupplung von Arylhalogeniden und Olefinen in Gegenwart von Palladiumacetat und Tri-*o*-tolylphosphin.¹² Aufgrund ihrer geringen Reaktivität gegenüber Aryliodiden hielt man diese Komplexe jedoch lange Zeit für unreaktive Nebenprodukte. Erst 10 Jahre später entdeckten W. A. Herrmann *et al.* die außergewöhnlich hohe Reaktivität von Palladacyclen (**9**) (Abbildung 1) für die Kupplung von Arylbromiden und aktivierten Arylchloriden.^{13,14} Seither wurden ausgehend von Phosphiten (**10**),¹⁵ Sulfiden (**11**),¹⁶ Oxazolinen (**12**)¹⁷ und Iminen (**13** und **14**)^{17,18} zahlreiche cyclometallierte Palladium-Komplexe (Abbildung 1 und Abbildung 2) synthetisiert, die ebenfalls ausgezeichnete Katalysatoren für die Heck-Reaktion darstellen. Auch dreizählige, cyclometallierte P-C-P- (**15** und **16**)^{19,20} und S-C-S-Pincer-Komplexe (**17**)¹⁶ (Abbildung 3) wurden erfolgreich als Katalysatoren für die Heck-Reaktion eingesetzt.

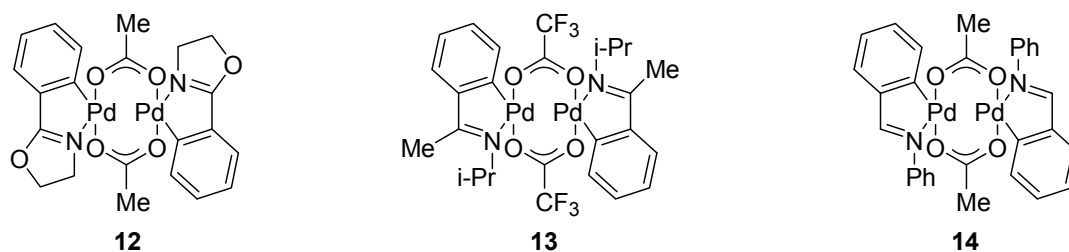


Abbildung 2. Azapalladacyclen (**12**, **13** und **14**).

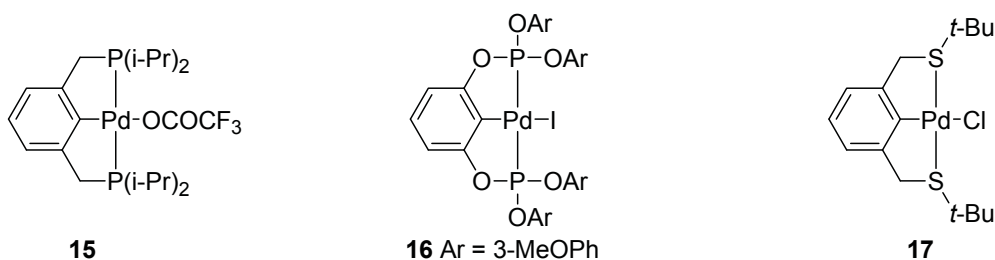
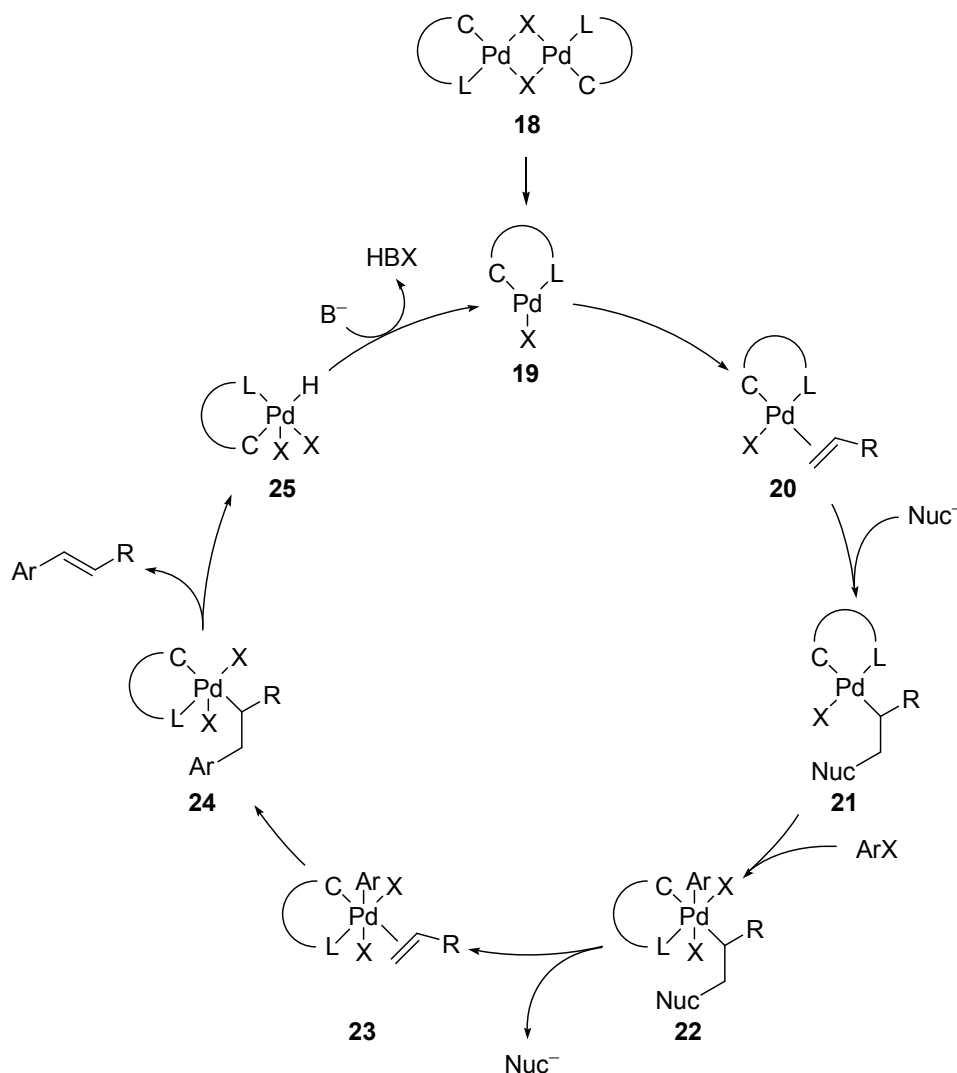


Abbildung 3. P-C-P- und S-C-S-Pincer-Komplexe (**15**, **16** und **17**).

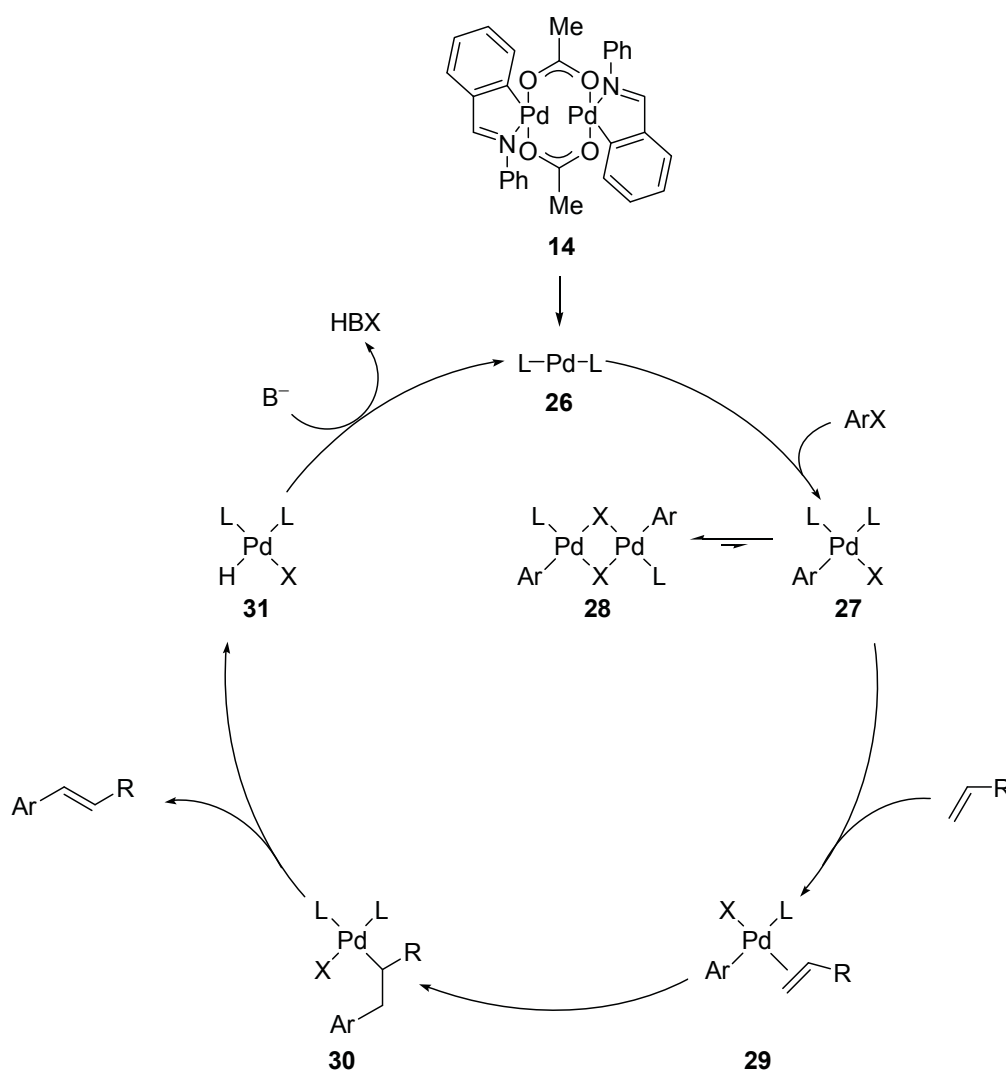
Obwohl man im allgemeinen davon ausgeht, daß Palladium-(II)-Komplexe nicht die katalytisch aktiven Spezies sind,⁹ konnten W. A. Herrmann *et al.* keine Hinweise dafür finden, daß der Palladacyclus **9** unter den Reaktionsbedingungen reduziert wird.¹³ Aus diesem Grund wurde von ihnen ein alternativer Mechanismus mit Palladium-(II)- und Palladium-(IV)-Intermediaten in Erwägung gezogen.¹³ Ähnliche Überlegungen führten auch D. Milstein *et al.* zu der Annahme, daß der P-C-P-Pincer-Komplex **15** bei der Heck-Reaktion Palladium-(IV)-Intermediaten bilden könnte.¹⁹

Aufgrund dieser Vermutungen wurde von B. L. Shaw ein alternativer Mechanismus für die Heck-Reaktion vorgeschlagen, bei dem zuerst das Olefin an einen Palladium-(II)-Komplex (**19**) gebunden wird (Schema 6).^{21,22} Ein reversibler nucleophiler Angriff auf das Olefin führt zu einem negativ-geladenen, elektronenreichen Alkyl-Palladium-(II)-Komplex (**21**), der das Arylhalogenid unter Bildung einer Palladium-(IV)-Spezies (**22**) oxidativ addiert. Die Abspaltung des Nucleophils liefert dann wieder einen π -Olefin-Komplex (**23**). Die Insertion des Olefins in die Aryl-Palladium-Bindung und eine anschließende β -Hydrid-Eliminierung führt zur Bildung des Kupplungsprodukts und eines Palladium-(IV)-Hydrid-Komplex (**25**). Abschließend wird der aktive Palladium-(II)-Katalysator **19** durch reduktive Eliminierung von HX wieder regeneriert.²¹



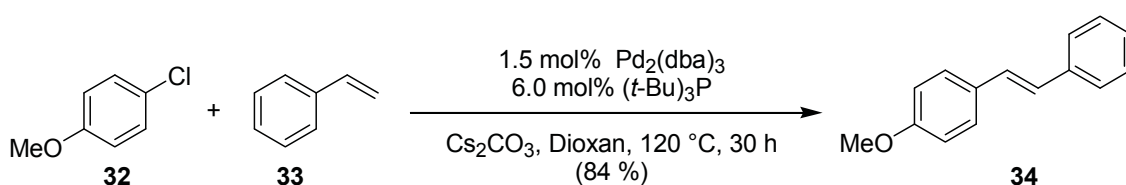
Schema 6.

Kinetische Untersuchungen zeigten jedoch, daß der von B. L. Shaw vorgeschlagene Mechanismus weder für den Phosphapalladacyclus **9** noch für den Azapalladacyclus **14** zutrifft.^{23,24} Vielmehr ließ sich der beobachtete Reaktionsverlauf mit einem klassischen Mechanismus unter Beteiligung von Palladium-(0)- und Palladium-(II)-Spezies beschreiben (Schema 7).²³ Die kinetische Modellierung der Reaktion zeigte, daß das Produkt der oxidativen Addition (**27**) im Gleichgewicht mit einem inaktiven Dimer (**28**) vorliegt, wodurch dem Katalysezyklus ein Großteil des eingesetzten Katalysators entzogen wird.²³



Schema 7.

Für industrielle Anwendungen sind Arylchloride besonders attraktive Substrate, da sie deutlich billiger und leichter verfügbar sind als die entsprechenden Arylbromide. Sowohl Phosphapalladacyclen^{13,25} als auch Palladium-Carbenkomplexe²⁶ sind in der Lage aktivierte, elektronenarme Arylchloride mit guten Ausbeuten umzusetzen. Für die Reaktion mit nicht-aktivierten Arylchloriden sind diese Komplexe jedoch weniger geeignet. A. F. Littke und G. C. Fu konnten zeigen, daß in Gegenwart von Tri-*tert.*-butylphosphin nicht nur aktivierte sondern auch nicht-aktivierte Arylchloride mit sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden können (Schema 8).²⁷ Arylbromide und aktivierte Arylchloride reagieren unter Verwendung von Tri-*tert.*-butylphosphin sogar schon bei Raumtemperatur.²⁸



Schema 8.

Erstaunlicherweise bildeten andere sterisch anspruchsvolle, elektronenreiche Phosphine wie zum Beispiel Tricyclohexylphosphin keine aktiven Katalysatoren für die Kupplung von Arylchloriden.²⁷ Nur mit Di-(1-adamantyl)-*n*-butylphosphin konnten vergleichbare Umsätze und Ausbeuten erreicht werden.²⁹ Verschiedene Studien zeigten, daß die oxidative Addition von Arylhalogeniden an Palladium-Komplexe mit Tri-*tert.*-butylphosphin- und Di-*tert.*-butylcyclohexylphosphin-Liganden zur Bildung von Monophosphin-Komplexen führt, während mit *tert.*-Butyldicyclohexylphosphin unter denselben Reaktionsbedingungen ein Diphosphin-Komplex gebildet wurde.^{30,31} Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, daß die ungewöhnliche Reaktivität von Tri-*tert.*-butylphosphin auf die Bildung von Monophosphin-Komplexen zurückgeführt werden kann.

2 Zielsetzung

Palladacyclen zeichnen sich durch eine hohe Reaktivität bei der Kupplung von Arylbromiden mit Olefinen aus.^{13,17,18} Kinetische Untersuchungen zeigten, daß dabei die katalytisch aktiven Spezies in einem Gleichgewicht mit inaktiven Dimeren stehen.^{23,24} Da dieses Gleichgewicht auf der Seite der inaktiven Dimere liegt, steht ein Großteil des eingesetzten Palladiums für die Kupplungsreaktion nicht zur Verfügung.^{23,24}

Im Rahmen dieser Arbeit sollten neue, hochreaktive Katalysatoren für die Palladium-katalysierte Heck-Reaktion hergestellt werden. Durch die Wahl geeigneter Liganden sollte die Bildung von inaktiven Dimeren verhindert und die Effizienz der Katalysatoren gesteigert werden. Für diesen Zweck sollten verschiedene zweizählige Liganden mit harten und weichen Donoratomen verwendet werden.

Eine genaue Kenntnis des Reaktionsmechanismus ist eine grundlegende Voraussetzung für das rationale Design von Katalysatoren. Bisher wurden jedoch nur wenige kinetische Studien durchgeführt, so daß noch immer bedeutende mechanistische Details der Heck-Reaktion ungeklärt sind. Aus diesem Grund sollten kinetische Untersuchungen durchgeführt werden, um ein besseres Verständnis des Reaktionsmechanismus zu erreichen.