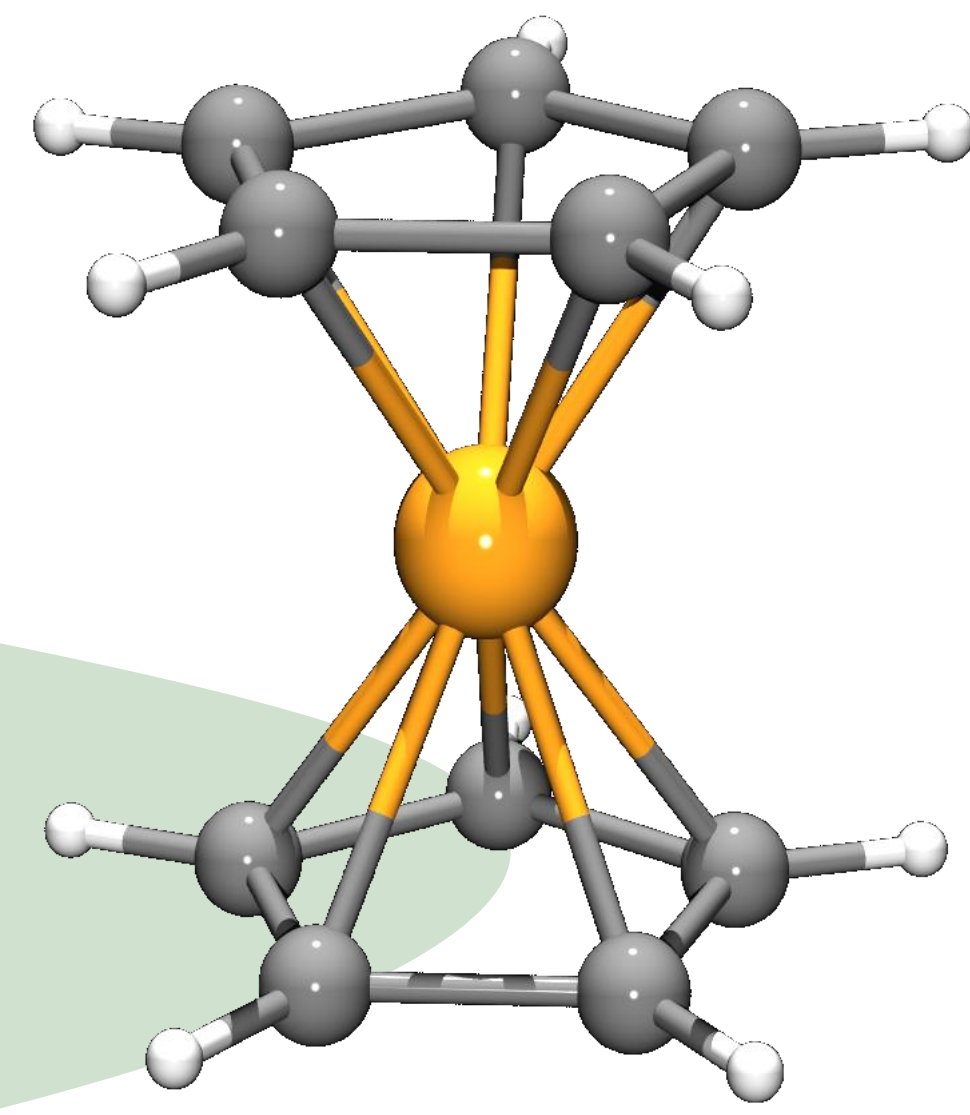


P,O-Ferrocene für die Umsetzung räumlich anspruchsvoller Arylhalogenide

Dieter Schaarschmidt und Heinrich Lang*

Technische Universität Chemnitz, Fakultät für Naturwissenschaften, Institut für Chemie,
Lehrstuhl für Anorganische Chemie, Straße der Nationen 62, 09111 Chemnitz (Germany).
heinrich.lang@chemie.tu-chemnitz.de



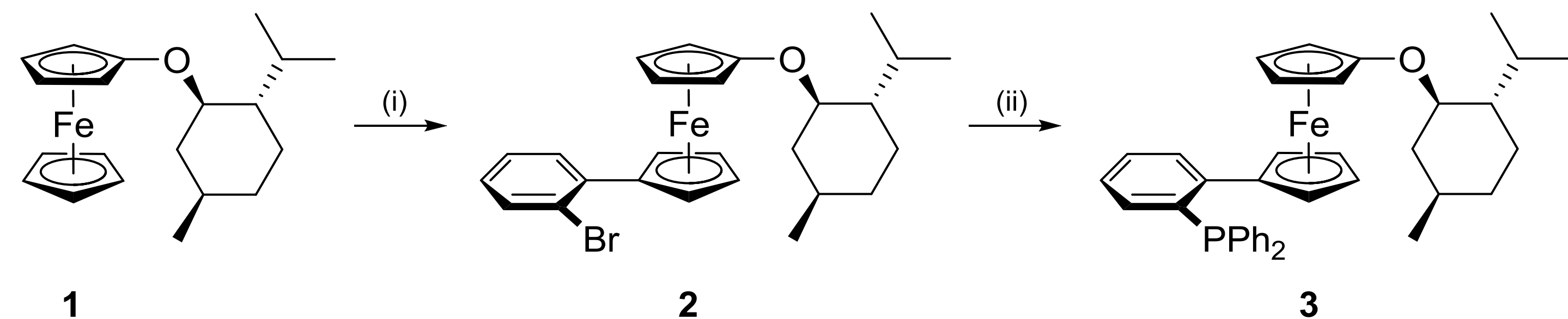
Einleitung

Die Suzuki-Miyaura Reaktion gehört zweifelsohne zu den wichtigsten katalytischen Prozessen in der organischen Chemie; in den letzten Jahrzehnten wurden große Anstrengungen unternommen, effiziente Katalysatoren für diese Reaktion zu entwickeln. ^[1] Eine der verbliebenen Herausforderungen auf dem Gebiet der Suzuki-

Miyaura Reaktion ist die atropselektive Synthese mehrfach *ortho*-substituierter Biaryle. Katalysatoren, die derartige Verknüpfungen effizient ermöglichen, hätten vielfältige Anwendungsmöglichkeiten, z. B. in der Naturstoffsynthese oder in der Produktion von Pharmaka. ^[2]

Synthese der P,O-Ferrocene

Das P,O-Ferrocen **3** wurden in einer zweistufigen Synthese ausgehend vom chiralen, enantiomerenreinen Ferrocenylalkylether **1** ^[3] hergestellt. Durch Metallierung, Zinkatierung und anschließender Negishi Reaktion mit 1-Brom-2-iodbenzol wurde **1** in das substituierte Brombenzol **2** überführt. In einem zweiten Schritt konnte das Ferrocenylphosphan **3** durch Halogen-Metall-Austausch und darauffolgender Reaktion mit ClPPH₂ erhalten werden.



Schema 1. Synthese der P,O-Ferrocene.

(i) 1. *n*-BuLi, *n*-Hexan, 25 °C, 12 h; 2. [Zn(thf)₂Cl₂], 1-Brom-2-iodbenzol, [Pd(PPh₃)₄], thf, 70 °C, 60 h (52 %).
(ii) 1. *n*-BuLi, thf, -78 °C, 1 h; 2. ClPPH₂ (45 %).

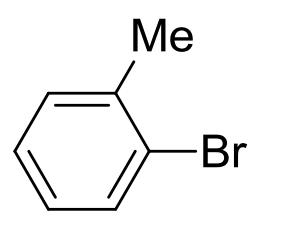
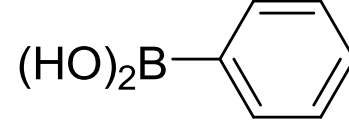
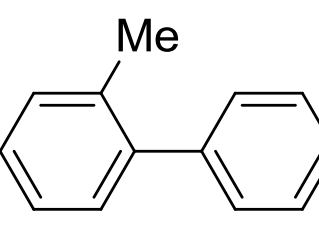
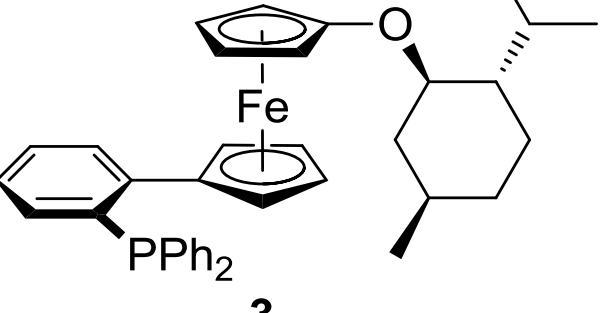
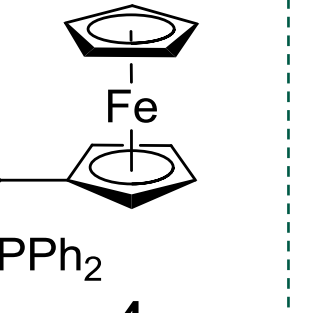
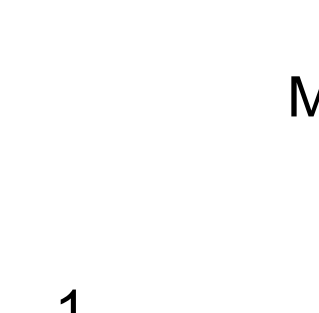
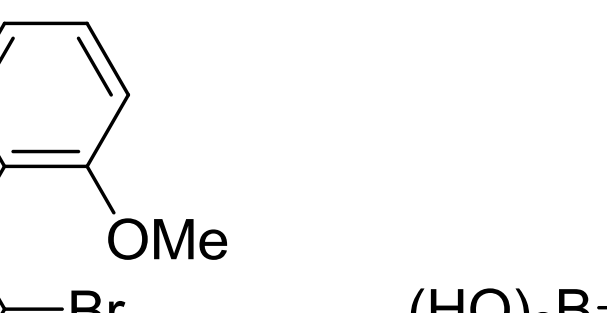
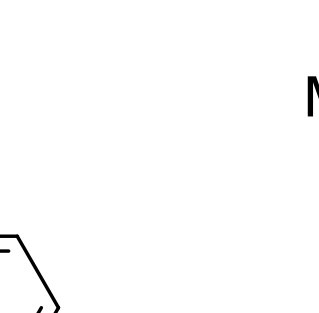
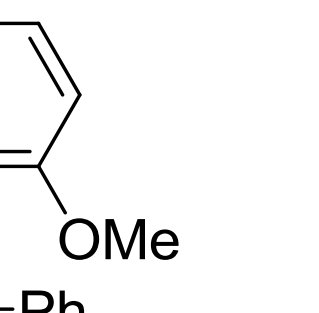
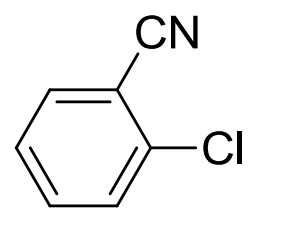
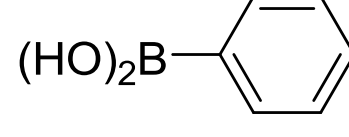
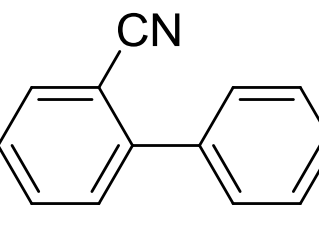
Suzuki-Miyaura Reaktion

Die P,O-Ferrocene wurden in der Kupplung von Arylhalogeniden mit aromatischen Boronsäuren eingesetzt. Die Erzeugung der katalytisch aktiven Spezies erfolgte stets *in-situ* durch die Umsetzung der P,O-Ferrocene mit Pd₂(dba)₃ (dba = Dibenzyliden-aceton).

Durch Vergleich der katalytischen Produktivität der strukturanalogen Ferrocene **3** und **4** konnte gezeigt werden, dass P,O-Ferrocene als hemilabile Liganden in Gegenwart von Palladium fungieren und auf diese Weise die katalytisch aktive Spezies stabilisieren (Tabelle 1).

Die zusätzliche Stabilisierung ermöglicht, Suzuki-Miyaura Reaktionen bei niedrigen Katalysatorbeladungen durchzuführen. Für die Umsetzung von nicht aktivierten Bromaromaten werden auf diese Weise Umsatzraten (TON) von bis zu 750 000 erreicht (Tabelle 2).

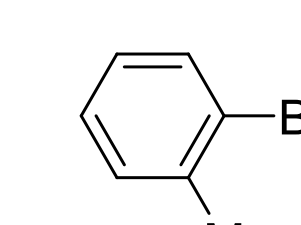
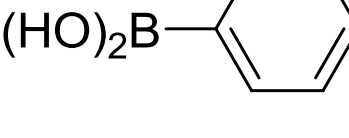
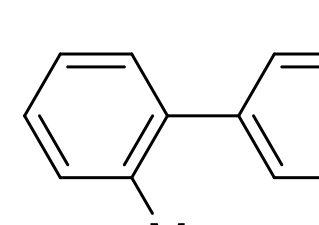
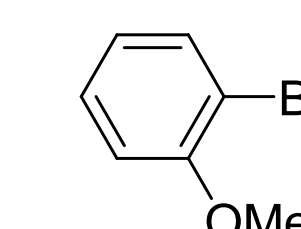
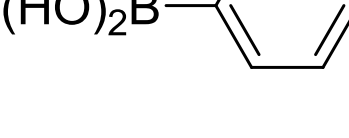
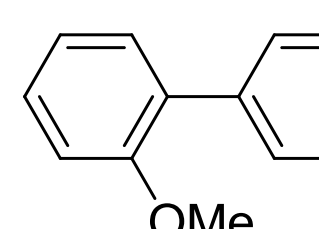
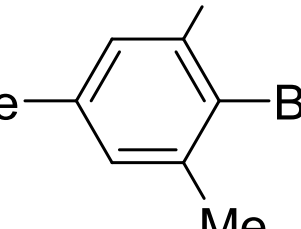
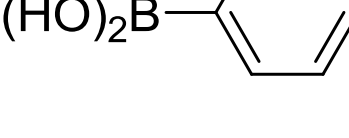
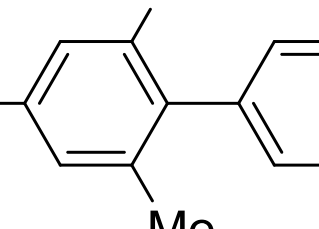
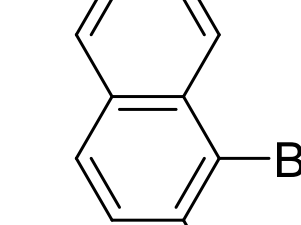
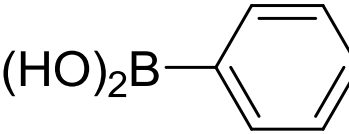
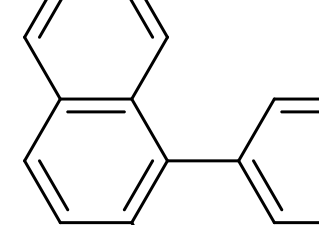
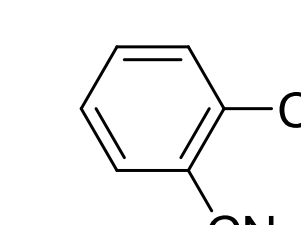
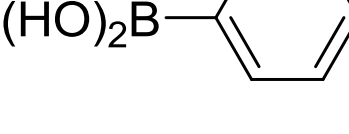
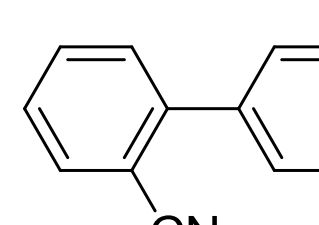
Tabelle 1. Einfluss des Ethersubstituenten auf die katalytische Produktivität. ^a

Eintrag	Arylhalogenid	Boronsäure	Produkt	Eintrag	Arylhalogenid	Boronsäure	Produkt
1				3			
				4			
2							

^a Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid (1.0 Äq.), Boronsäure (1.5 Äq.), K₃PO₄ (3.0 Äq.), Toluol (2 mL·mmol⁻¹ Arylhalogenid), [Pd₂(dba)₃]/Phosphan, 0.01 mol-% [Pd], 25 °C, 24 h. Die Reaktionszeiten wurden nicht optimiert.

^b Reaktionstemperatur 50 °C, 0.1 mol-% [Pd].

Tabelle 2. Suzuki-Miyaura Reaktion bei niedriger Katalysatorbeladung.

Eintrag	Arylhalogenid	Boronsäure	Produkt	[Pd] / mol-%	T / °C	Ausbeute / % ^a
1				0.01 0.001 0.0001	25 50 100	99 98 75
2				0.001	100	65
3				0.001	100	59
4				0.001	100	28
5				0.01 0.001	100 100	98 9

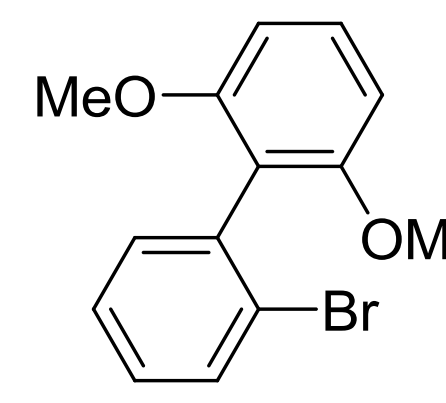
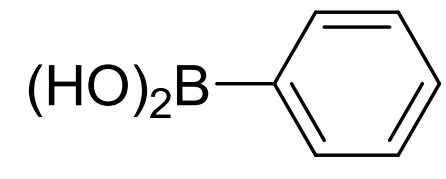
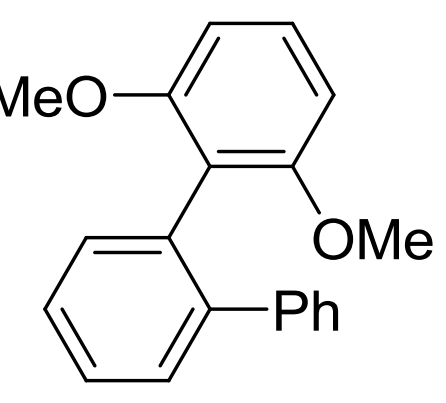
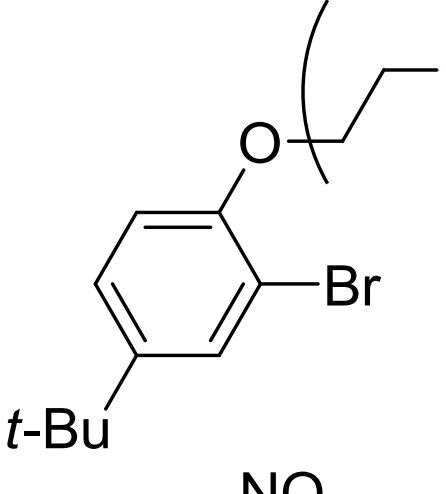
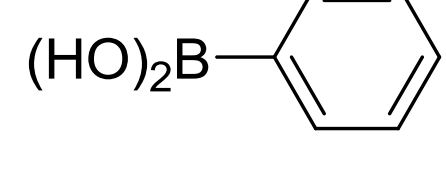
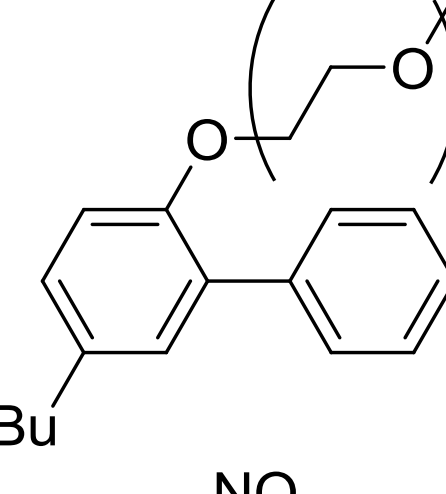
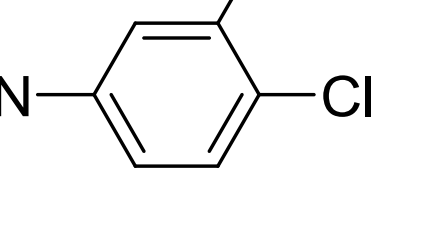
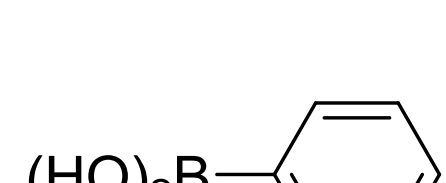
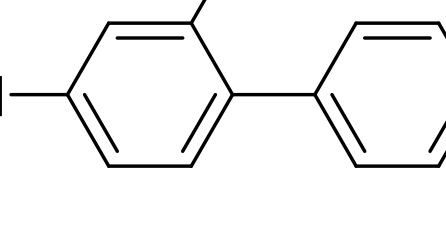
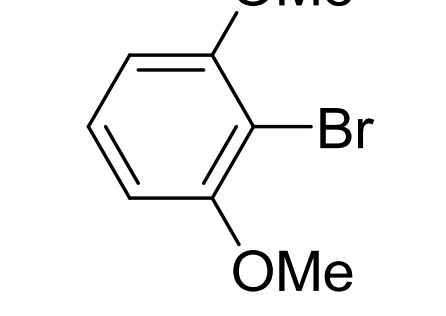

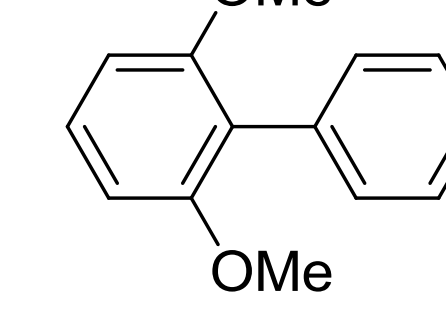
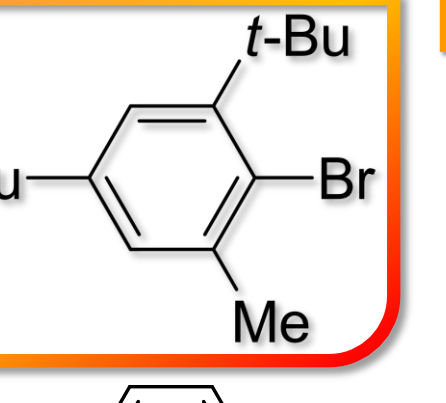

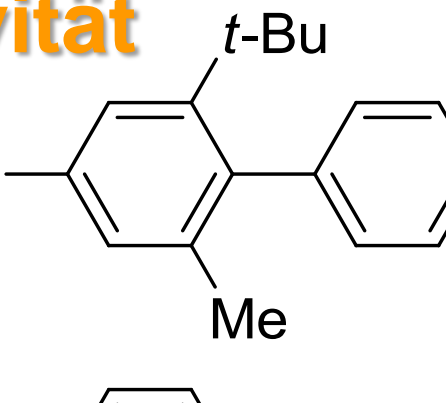
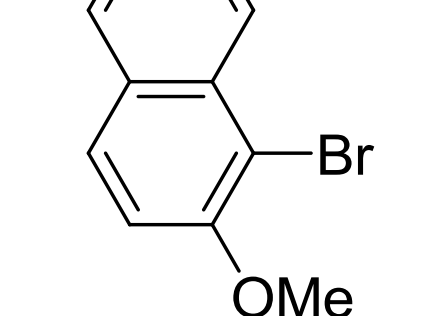

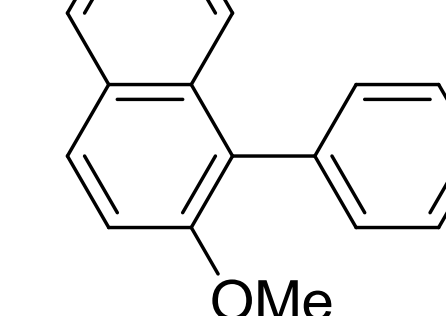
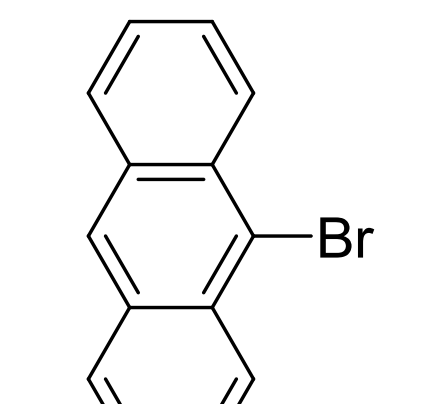
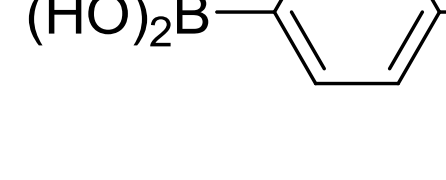
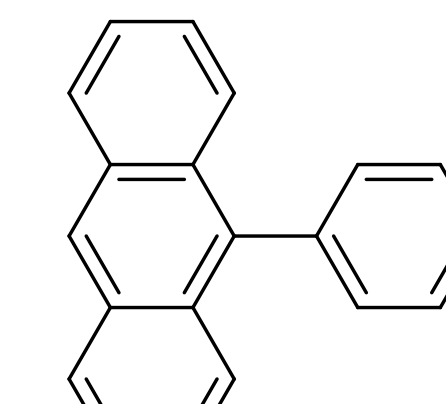
^a Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid (1.0 Äq.), Boronsäure (1.5 Äq.), K₃PO₄ (3.0 Äq.), Toluol (2 mL·mmol⁻¹ Arylhalogenid), [Pd₂(dba)₃]/3, 24 h. Die Reaktionszeiten wurden nicht optimiert.

1 ppm [Pd] → TON 750 000

Das P,O-Ferrocen **3** ist in Gegenwart von Pd₂(dba)₃ in der Lage räumlich anspruchsvolle Arylhalogenide bei milden Reaktionsbedingungen (0.1 mol-% Katalysator, 50 °C) quantitativ umzusetzen. Beispielsweise werden Alkyl- oder Arylreste, Ethylenglykolketten oder Nitrogruppen in *ortho*-Position toleriert, ebenso ist die Umsetzung von 1-Naphthyl sowie 9-Anthracenylderivaten möglich (Tabelle 3).

Bemerkenswert ist die vollständige Umwandlung von 2-Brom-1,5-di-*tert*-butyl-3-methylbenzol in das entsprechende Biaryl. Wird diese Reaktion mit kommerziell erhältlichem SPhos ^[4] (2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl) durchgeführt, muss bei höherer Katalysatorkonzentration (10 gegenüber 0.1 mol-%) und Reaktionstemperatur (110 gegenüber 50 °C) gearbeitet werden (Eintrag 5).

Tabelle 3. Umsetzung räumlich anspruchsvoller Arylhalogenide.

Eintrag	Arylhalogenid	Boronsäure	Produkt	Ausbeute ^a
1				97
2				98
3				96
4				99
5				98
6				99
7				99

^a Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid (1.0 Äq.), Boronsäure (1.5 Äq.), K₃PO₄ (3.0 Äq.), Toluol (2 mL·mmol⁻¹ Arylhalogenid), [Pd₂(dba)₃]/3, 0.1 mol-% [Pd], 50 °C, 24 h. Die Reaktionszeiten wurden nicht optimiert.

Bemerkenswerte Aktivität

Zusammenfassung

P,O-Ferrocene können ausgehend von Ferrocenylalkylethern in einer zweistufigen Synthese hergestellt werden. Sie sind in der Lage, räumlich anspruchsvolle Arylhalogenide in Suzuki-Miyaura Reaktionen unter milden Bedingungen annähernd quantitativ umzusetzen. Gegenüber kommerziell erhältlichem SPhos werden teilweise deutlich höhere Aktivitäten in derartigen Reaktionen beobachtet.

Die den Ferrocenen zugrundeliegende Hemilabilität ermöglicht die Durchführung von Kreuzkupplungsreaktionen auch bei niedriger Katalysatorbeladung (1–100 ppm [Pd] bezogen auf die eingesetzte Stoffmenge an Arylhalogenid). Dabei können Umwandlungsraten von bis zu 750 000 erreicht werden.

Literatur und Danksagung

- [1] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- [2] (a) D. Schaarschmidt, H. Lang, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 4811–4821;
(b) D. Schaarschmidt, H. Lang, DE Patent 10 2010 001 364.1, 2010.
- [3] D. Schaarschmidt, H. Lang, *Organometallics* **2010**, 29, 4196–4198.
- [4] T.E. Barder, S.D. Walker, J.R. Martinelli, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685–4696.

Die Autoren danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige finanzielle Unterstützung.
D. S. bedankt sich beim Fonds der Chemischen Industrie für ein Stipendium.