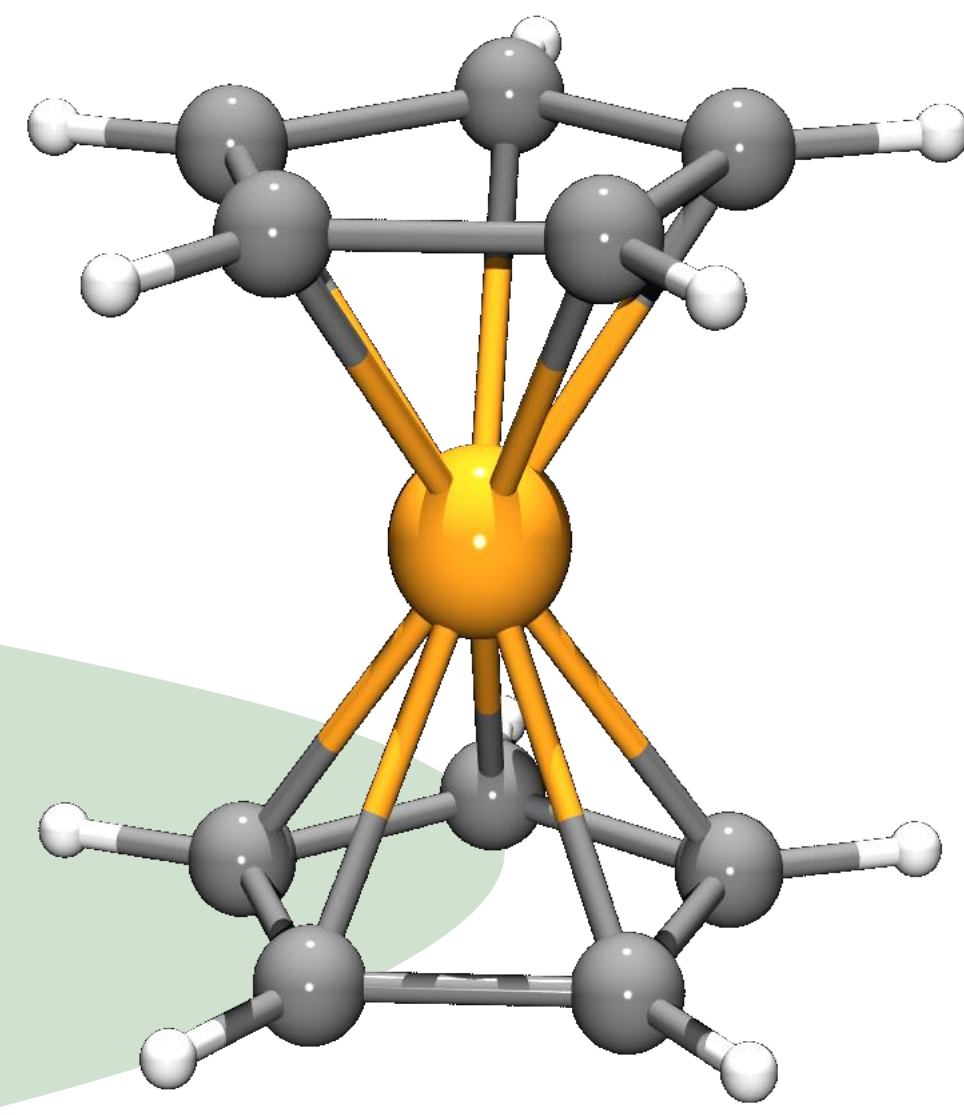


P,O-Ferrocene für die Herstellung *ortho*-substituierter Biaryle

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



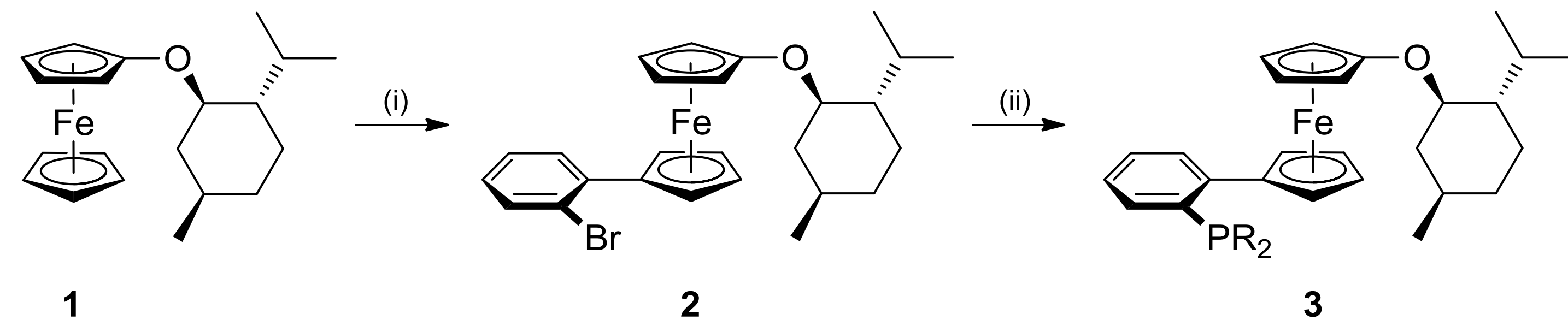
Einleitung

Die Suzuki-Miyaura Reaktion gehört zweifelsohne zu den wichtigsten katalytischen Prozessen in der organischen Chemie. ^[1] In den letzten Jahrzehnten ist es gelungen, effiziente Katalysatoren für diese C,C Kreuzkupplungsreaktion zu entwickeln. Auf dem Gebiet der phosphin-stabilisierten Palladiumverbindungen haben sich elektronenreiche, sterisch anspruchsvolle Phosphine durchgesetzt. ^[2]

Trotz aller Fortschritte stellt die effiziente Synthese mehrfach *ortho*-substituierter Biaryle immer noch eine synthetische Herausforderung dar. Die Überwindung dieses Hindernisses würde weitere Anwendungsmöglichkeiten für die Suzuki-Miyaura Reaktion in der Naturstoffsynthese oder in der Produktion von pharmazeutischen Verbindungen eröffnen.

Synthese der *P,O*-Ferrocene

Die *P,O*-Ferrocene **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 konnten die Ferrocenylphosphine **3** durch Halogen-Metall-Austausch und darauffolgender Reaktion mit CIPR₂ (R = 2-Tolyl (*o*Tol) (**3a**), Phenyl (Ph) (**3b**), 2-Furyl (2-Fur) (**3c**)) erhalten werden.



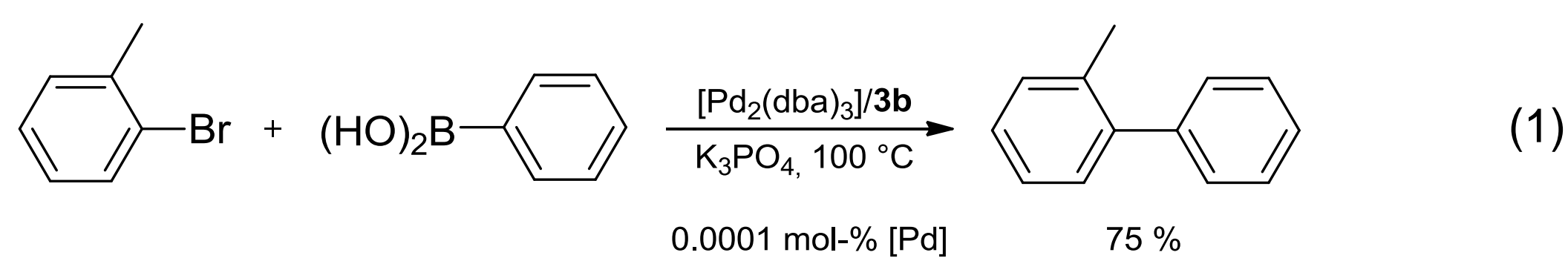
Schema 1. Synthese der *P,O*-Ferrocene.

(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. CIPR₂ (33–45 %).

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 = Dibenzylidenacetone). ^[4]

Die molekulare Struktur der *P,O*-Ferrocene ermöglicht es, Suzuki-Miyaura Reaktionen bei niedrigen Katalysatorbeladungen (1–100 ppm) durchzuführen. Für die Umsetzung nicht aktivierter Bromaromaten können Umsatzraten (TON) von bis zu 750 000 erzielt werden (Gleichung 1).



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

Tabelle 1. Umsetzung räumlich anspruchsvoller Arylhalogenide.

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

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

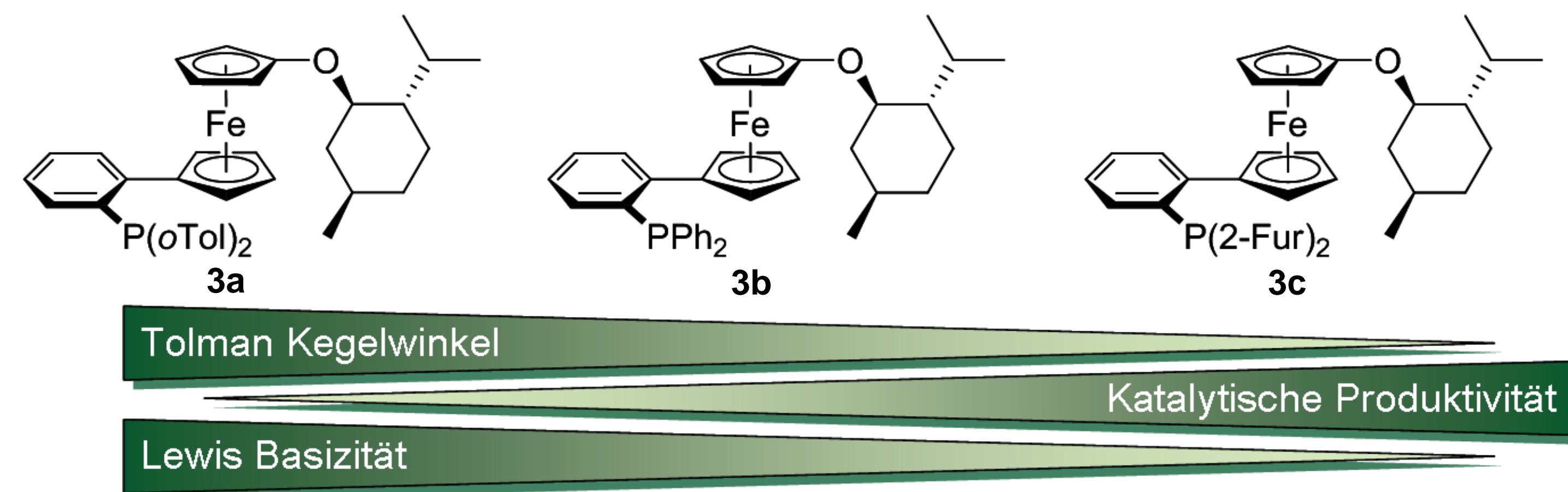
Nachteilig hingegen ist die geringe Toleranz von *ortho*-substituierten Boronsäuren. Zur Aufklärung dessen wurde der strukturelle Einfluss der Phosphine **3a–3c** in ausgewählten Reaktionen untersucht. Aus Tabelle 2 geht hervor, dass die Ausbeuten dieser Umsetzungen mit sinkendem räumlichen Anspruch der *P,O*-Ferrocene steigen. Offensichtlich ist es möglich, die räumliche Hinderung des Substrates durch die Verwendung von Liganden mit kleineren Tolman Kegelwinkeln zu kompensieren (Schema 2). Weiterhin deutet dieses Verhalten darauf hin, dass für die Umsetzung räumlich gehinderter Substrate die Transmetallierung einen entscheidenden Einfluss auf die Gesamtgeschwindigkeit der Suzuki-Miyaura Reaktion ausübt.

Tabelle 2. Einfluss der Struktur der *P,O*-Ferrocene auf ausgewählte Suzuki-Miyaura Reaktionen.

Eintrag	Arylhalogenid	Boronsäure	Produkt	Ausbeute ^a		
				3a	3b	3c
1				20 ^b	94 ^b	n.b.
2				< 10	< 10	40
3				n.b.	22	84
4				n.b.	39	93

^a Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid (1.0 Äq.), Boronsäure (1.5 Äq.), K₃PO₄ (3.0 Äq.), Toluol (2 mL·mmol⁻¹ Arylhalogenid), [Pd₂(dba)₃]/**3a–c**, 0.1 mol-% [Pd], 100 °C, 24 h. Die Reaktionszeiten wurden nicht optimiert. n.b. nicht bestimmt.

^b 50 °C Reaktionstemperatur, 6 h Reaktionszeit.



Schema 2. Zusammenhang zwischen der katalytischen Produktivität, dem Tolman Kegelwinkel und der Lewis Basizität für die Synthese mehrfach *ortho*-substituierter Biaryle.

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, zeigen allerdings eine geringere Toleranz gegenüber *ortho*-substituierten Boronsäuren.

Die strukturelle Modifizierung der *P,O*-Ferrocene zeigt, dass für die Herstellung mehrfach *ortho*-substituierter Biaryle das Phosphin mit dem kleinsten Tolman Kegelwinkel und der geringsten Lewis Basizität die höchste katalytische Produktivität aufweist, was der gängigen Lehrmeinung über Suzuki-Miyaura Katalysatoren widerspricht.

Literatur und Danksagung

- [1] (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483;
(b) A. Suzuki, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 894–901.
- [2] R. Martin, S.L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461–1473.
- [3] D. Schaarschmidt, H. Lang, *Organometallics* **2010**, 29, 4196–4198.
- [4] D. Schaarschmidt, H. Lang, *ACS Catalysis* **2011**, 1, 411–416.

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.