

Neue planar-chirale P,O-Verbindungen abgeleitet von Ferrocenylethern

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). E-mail: heinrich.lang@chemie.tu-chemnitz.de (H. Lang)

Einleitung

Ferrocen-basierende Phosphane sind als Liganden sowohl in der metallorganischen Chemie als auch in der homogenen Katalyse unverzichtbar.^[1] Planar-chirale Vertreter dieser Verbindungsklasse, wie z. B. Josiphos oder TRAP, sind von herausragender Bedeutung für die asymmetrische Synthese und Katalyse.^[2] Die wichtigste Synthesestrategie für die Darstellung planar-chiraler Ferrocene beruht auf der diastereoselektiven *ortho*-dirigierten Metallierung.^[3]

Obwohl die *ortho*-Lithierung erstmals am Beispiel der Deprotonierung von Anisol mit *n*-Butyl-

lithium beobachtet wurde,^[4] wurden Ferrocenylether bisher nicht für die Synthese planar-chiraler Ferrocene eingesetzt.

Dies veranlasste uns die *ortho*-dirigierte Metallierung von Ferrocenylarylethern zu untersuchen. Die auf diesem Wege zugänglichen P,O-Ferrocene können aufgrund der verschiedenartigen Donorfunktionalitäten und der damit verbundenen Flexibilität der Koordinationseigenschaften als vielversprechende Liganden in der Suzuki-Reaktion angesehen werden.^[5]

Synthese

P,O-Ferrocene **3** können ausgehend von **1** durch Metallierung mit ⁷BuLi/tmeda und anschließender Phosphorylierung mit geeigneten Dialkyl- bzw. Diarylchlorphosphanen erhalten werden (Abbildung 1). Im Laufe der Reaktion wird unerwarteterweise Mehrfachmetallierung beobachtet, es konnten neben den Zielverbindungen **3** Nebenprodukte mit zwei, drei und vier Phosphanylsubstituenten identifiziert und isoliert werden. Bei Verwendung aromatischer Substituenten ($R = \text{Ph}$ (**3a**), ⁷Tol (**3b**), ⁷Tol = $2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$) gelang die Abtrennung dieser Nebenprodukte durch Säulenchromatographie, wohingegen dies bei aliphatischen Substituenten ($R = \text{Cy}$ (**3c**), $\text{Cy} = \text{C}_6\text{H}_{11}$) nicht möglich war. Ein selektiver Zugang zum P,O-Ferrocen **3c** konnte ausgehend vom Zinnorganyl **4** durch Transmetallierung mit ⁷BuLi und anschließender Reaktion mit Dicyclohexylchlorphosphan gefunden werden.

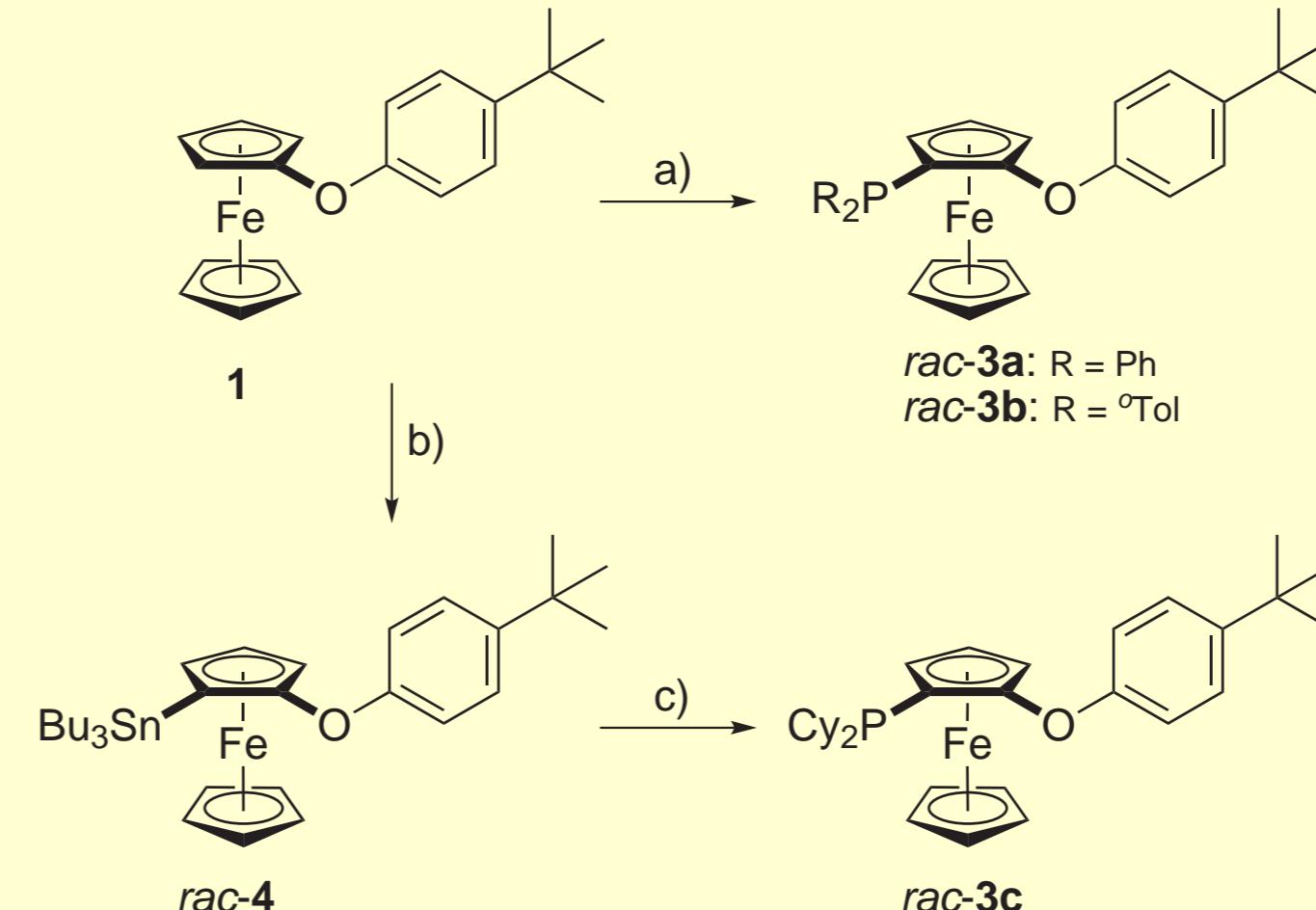


Abbildung 1: Synthese von **3a** – **3c**.
a) 1. ⁷BuLi, tmeda, *n*-Hexan, 25 °C, 12 h; 2. ClPR₂ (**2**), thf, -78 °C, 1 h (**3a**: 64%; **3b**: 55%);
b) 1. ⁷BuLi, tmeda, *n*-Hexan, 25 °C, 12 h; 2. Bu₃SnCl, thf, -78 °C, 1 h (23%);
c) 1. ⁷BuLi, thf, -78 °C, 1 h; 2. ClPCy₂ (**2c**), thf, -78 °C, 1 h (91%).

Katalyse

Die Palladium-vermittelte Suzuki-Reaktion gehört zu den wichtigsten Umwandlungen in der organischen und metallorganischen Chemie.^[6] Im letzten Jahrzehnt wurden aktive Katalysatoren für eine Vielzahl von Anwendungen vorgestellt.^[7] All diesen Systemen ist gemein, dass sie i) Chloraromaten unabhängig von deren elektronischen Eigenschaften umzusetzen vermögen und ii) auch bei niedrigen Katalysatorkonzentrationen eine hohe Aktivität aufweisen. Dahingegen konnte die katalytische Herstellung mehrfach *ortho*-substituierter Biarene, die eng mit der enantioselektiven Suzuki-Reaktion verbunden ist, vor allem im Hinblick auf die notwendigen Reaktionsbedingungen bis heute nicht zufriedenstellend gelöst werden.^[8]

Die P,O-Ferrocene **3a** – **3c** wurden in der Kupplung von Arylhalogeniden und aromatischen Boronsäuren eingesetzt, die Erzeugung der katalytisch aktiven Spezies erfolgte *in-situ* durch die Umsetzung der P,O-Ferrocene mit Pd₂(dba)₃ (dba = Dibenzylidenaceton). Tabellen 1 – 3 fassen die Katalyseergebnisse zusammen.

Tabelle 1: Umsetzung von Chloraromaten.^a

Eintrag	Chloraromat	Boronsäure	Produkt	Ausbeute / % ^b
1	Ac- <i>p</i> -Cl	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	Ac- <i>p</i> -Biphenyl	98
2	<i>p</i> -Cl	(HO) ₂ B- <i>p</i> -OMe	<i>p</i> -OMe-Biphenyl	82
3	<i>m</i> -Cl	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	<i>m</i> -Cl-Biphenyl	97
4	<i>m</i> -Me	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	<i>m</i> -Me-Biphenyl	99
5	<i>m</i> -OMe	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	<i>m</i> -OMe-Biphenyl	87
6	<i>m</i> -OMe	(HO) ₂ B- <i>p</i> -OMe	<i>m</i> -OMe-Biphenyl	99
7	<i>m</i> -OMe	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	<i>m</i> -OMe-Biphenyl	88
8	<i>p</i> -Cl	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Biphenyl	25 ^c

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Chloraromat, 1.5 Äq. Boronsäure, 3.0 Äq. K₃PO₄, Toluol (2 mL/mmol Chloraromat), Pd₂(dba)₃/3c, 1.0 mol-% [Pd], 100 °C, 24 Stunden. Die Reaktionszeiten wurden nicht optimiert.

^b NMR-Ausbeuten, Mittelwerte einer Doppelbestimmung.

^c 0.1 mol-% [Pd].

Tabelle 2: Reduzierung der Katalysatorkonzentration.^a

Arylhalogenid	Boronsäure	Produkt	Eintrag	[Pd] / mol-%	Ausbeute / % ^b	TON	TOF / h ⁻¹
<i>p</i> -Br	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Biphenyl	1	0.1	99	990	41.3
	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Biphenyl	2	0.01	98	9800	408
	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Biphenyl	3	0.005	68	13 600	567
	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Biphenyl	4	0.001	34	34 000	1417
Ac- <i>p</i> -Cl	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	Ac-Biphenyl	5	0.1	85	Pd ₂ (dba) ₃	850
	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Cl	Ac-Biphenyl	6	0.01	rac-3a	rac-3a	3100

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Arylhalogenid, 1.5 Äq. Boronsäure, 3.0 Äq. K₃PO₄, Toluol (2 mL/mmol Arylhalogenid), Pd₂(dba)₃/3b, 100 °C, 24 Stunden. Die Reaktionszeiten wurden nicht optimiert.

^b NMR-Ausbeuten, Mittelwerte einer Doppelbestimmung.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht ist die starke Lewis-Base **3c** in der Lage aktivierte (Eintrag 1), nicht-aktivierte (Einträge 2 – 4) und deaktivierte (Einträge 5 – 7) Chloraromaten umzusetzen. Ebenso ist die Kupplung *ortho*-funktionalisierter Substrate möglich (Einträge 2, 4 und 7). Unerfreulicherweise toleriert das untersuchte System keine signifikante Reduzierung der Katalysatorkonzentration (Eintrag 8).^[9]

Die Kosten von Kupplungsreaktionen lassen sich außer durch die Verwendung günstiger Substrate auch durch die Verringerung des Katalysatoreinsatzes senken. Tabelle 2 zeigt, dass für die Herstellung von 2-Methylbiphenyl (Einträge 1 – 4) die Katalysatorkonzentration bis auf 0.001 mol-% (10 ppm [Pd], Eintrag 4) reduziert werden kann, dabei werden Umwandlungsraten (TON) größer

Tabelle 3: Umsetzung sterisch gehinderter Substrate.^a

Eintrag	Arylhalogenid	Boronsäure	Produkt	Ausbeute / % ^b
1	<i>p</i> -Me	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Me	<i>p</i> -Me-Biphenyl	99
2	<i>m</i> -Me	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Me	<i>m</i> -Me-Biphenyl	99
3	<i>m</i> -Me	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Me	<i>m</i> -Me-Biphenyl	92
4	<i>p</i> -Me	(HO) ₂ B- <i>p</i> -Me	<i>p</i> -Me-Biphenyl	91
5	<i>p</i> -OMe	(HO) ₂ B- <i>p</i> -OMe	<i>p</i> -OMe-Biphenyl	94
6	<i>m</i> -OMe	(HO) ₂ B- <i>p</i> -OMe	<i>m</i> -OMe-Biphenyl	76
7	<i>m</i> -OMe	(HO) ₂ B- <i>p</i> -OMe	<i>m</i> -OMe-Biphenyl	99
8	<i>p</i> -OMe	(HO) ₂ B- <i>p</i> -OMe	<i>p</i> -OMe-Biphenyl	22 ^c , 49 ^{c,d}
9	<i>m</i> -OMe	(HO) ₂ B- <i>p</i> -OMe	<i>m</i> -OMe-Biphenyl	50 ^{c,d}

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

^b NMR-Ausbeuten, Mittelwerte einer Doppelbestimmung.

^c 2.0 Äq. Boronsäure, 100 °C.

^d 0.5 mol-% [Pd].

30 000 und Umwandlungsgeschwindigkeiten (TOF) größer 1 000 h⁻¹ erreicht. Bei Verwendung des im Vergleich zu 2-Bromtoluol weniger reaktiven 4'-Chloracetophenon liegen die Umwandlungsraten um 10³.

Die Untersuchungen zur Verwendung des P,O-Ferrocens **3b** für die Herstellung sterisch gehinderter Biarene sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Bei milden Reaktionsbedingungen (50 °C und 0.1 mol-% [Pd]) können Biarene mit bis zu drei *ortho*-Substituenten (Einträge 3 und 5) in praktisch quantitativen Ausbeuten erhalten werden. Ebenso ist die Umsetzung des stark gehinderten 2,4,6-Triisopropylbrombenzols ohne weiteres möglich (Eintrag 7).^[10]

Literatur und Danksagung

- [1] a) *Ferrocenes: ligands, materials and biomolecules*, (Ed.: P. Stepinicka), John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2008; b) R. C. J. Atkinson, V. C. Gibson, N. J. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 313–328; c) L.-X. Dai, T. Tu, S.-L. You, W.-P. Deng, X.-L. Hou, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 659–667.
- [2] a) H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, 19, 3–16; b) M. Sawamura, H. Hamashima, M. Sugawara, R. Kuwano, Y. Ito, *Organometallics* **1995**, 14, 4549–4558.
- [3] a) T. J. Colacot, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3101–3118; b) A. Togni, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1581–1583.
- [4] a) H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 109–112; b) G. Wittig, G. Fuhrman, *Chem. Ber.* **1940**, 73, 1197–1218.
- [5] Z. Weng, S. Teo, T. S. A. Hor, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 676–684.
- [6] a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483; c) *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*, (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- [7] a) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461–1473; b) A. Zapf, R. Jackstell, F. Rataboul, T. Riermeier, A. Monses, C. Fuhrmann, N. Shaikh, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Commun.* **2004**, 38–39;

c) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4315–4317; d) W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1342–1363; e) A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2824–2870.

[8] In der Literatur werden für solche Kupplungsaufgaben meist Palladiumbeladungen zwischen 1 und 10 mol-%, Temperaturen deutlich größer als 50 °C sowie Reaktionsdauern von bis zu 140 Stunden benötigt^[11].

[9] Im Vergleich zur katalytischen Aktivität von Pd₂(dba)₃ in Gegenwart von FcPCy₂ und fc(PCy₂)₂ (Fc = $(\eta^5\text{C}_5\text{H}_4)(\eta^5\text{C}_5\text{H}_4)\text{Fe}$, fc = $(\eta^5\text{C}_5\text{H}_4)_2\text{Fe}$) zeigt