

Der **Chemie-Preis 2013** wurde MANUEL ALCARAZO, Mülheim an der Ruhr, in Anerkennung seiner Arbeiten zur Synthese neuer Ligandensysteme und ihre Anwendung in der symmetrischen homogenen Katalyse verliehen.

Manuel Alcarazo

Kationische Liganden: Synthese und Anwendungen



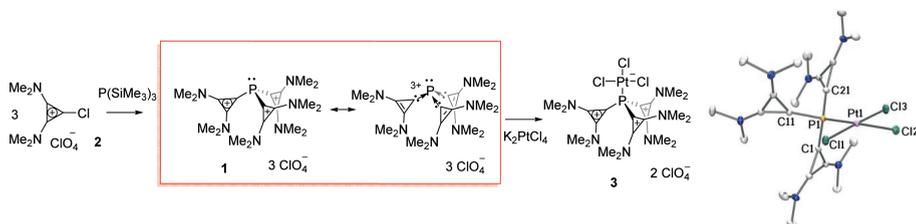
Manuel Alcarazo, Juniorgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, Träger des Chemie-Preises 2013

Das Ziel dieses Projektes ist die Synthese von sehr starken π -Akzeptor-Phosphinen durch die Einführung von positiv geladenen homo- oder heteroaromatischen Substituenten, die direkt am Phosphoratom gebunden sind. Auf diese Weise konnten neue Gold- und Platin-katalysatoren entwickelt werden, die besonders gut π -Systeme aktivieren können.

π -Säuren-Katalyse wird hauptsächlich mit auf Au(I) und Pt(II) basierten Systemen durchgeführt, die sich in den letzten Jahren zu den effizientesten Werkzeugen für Umlagerungsreaktionen von ungesättigten organischen Substraten entwickelt haben, sodass heute komplexe Grundgerüste synthetisiert werden können. Der allgemein akzeptierte Mechanismus für diese Transformationen besteht aus drei Schritten: (i) Koordination des entsprechenden Metalls an den Alkin- oder Allenrest des Anfangsmaterials, (ii) nukleophiler intra- oder intermolekularer Angriff an das aktivierte Substrat, um eine

Vinyl-Metall-Spezies auszubilden, und (iii) Protodemetallierung des Vinylintermediats mit gleichzeitiger Regeneration des aktiven Katalysators. Man kann erwarten, dass die ersten beiden Schritte im Mechanismus durch zusätzliche starke π -Akzeptorliganden beschleunigt werden können. Dadurch wird die Lewis-Azidität des Metallzentrums, an dem sie gebunden sind, erhöht. Im Gegensatz dazu werden stark σ -donierende Liganden die M-C-Bindung des Vinylintermediats durch ihren *trans*-Effekt schwächen und dadurch die Protodemetallierung erleichtern. Dies bedeutet, dass die Auswahl eines geeigneten Liganden für eine bestimmte Transformation auf dem Verständnis des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts basiert.

Kürzlich veröffentlichten wir die erste Synthese und Isolierung eines carben-stabilisierten P_1 -zentrierten Trikatons $[L_3P]^{3+}$ ($L = 2,3$ -Dialkylaminocyclopropenium) **1**

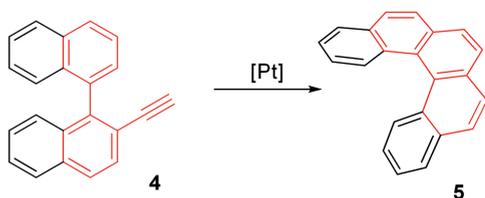


Schema 1.

durch die Reaktion des 1-Chloro-2,3-(dimethylamino)cyclopropeniumsalses **2** und $P(SiMe_3)_3$ (Schema 1). Trotz der drei positiven Ladungen der gebundenen Gruppe am P-Atom kann diese Verbindung als Ligand für π -saure Metalle wie Platin benutzt werden. Versetzt man **1** mit K_2PtCl_4 in Acetonitril, wird der stabile Komplex **3** gebildet. Die *Charge-Decomposition-Analysis* der Metall-Ligand Wechselwirkung von **3** zeigte das überraschende Ergebnis, dass die $L \rightarrow M$ σ -Donation (0.31 e) niedriger ist als die $M \rightarrow L$ π -Rückbindung (0.43 e) in das tief liegende LUMO von **1**, was somit als die Hauptwechselwirkung in **3** betrachtet werden muss. Diese unkonventionelle Situation, in der der P-Ligand Elektronendichte von dem Metall entfernt, lässt vermuten, dass die Verbindung **1** die natürliche π -Azidität des Pt(II)-Centers erhöht. Sie sollte bekannte Reaktionen beschleunigen oder sogar neue hervorbringen, in denen die Koordination des Substrates oder der nukleophile Angriff an das aktivierte Substrat die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte sind.

In einem vorbereitenden Screening für mögliche Anwendungen dieser Liganden wählten wir die Pt-katalysierte 6-*endo*-dig Zyklisierung von 2-ethinyl-1,1'-binaphtalene **4** zu Pentahelicen **5** aus zwei Gründen als Modellreaktion aus (Schema 2):

- (a) In den letzten Jahren entwickelte sich ein größeres Interesse an polyzyklischen homo- und heteroaromatischen Kohlenwasserstoffverbindungen aufgrund ihrer einzigartigen optoelektronischen Eigenschaften und ihrer potentiellen Anwendung als organische elektronische Leiter. Die ausgewählte Zyklisierung ist ein sehr attraktiver Einstieg zur Synthese dieser kohlenstoffreichen Materialien. Weiterhin wird diese Reaktion zur Herstellung hochsubstituierter Phenanthrenreste,



Schema 2.

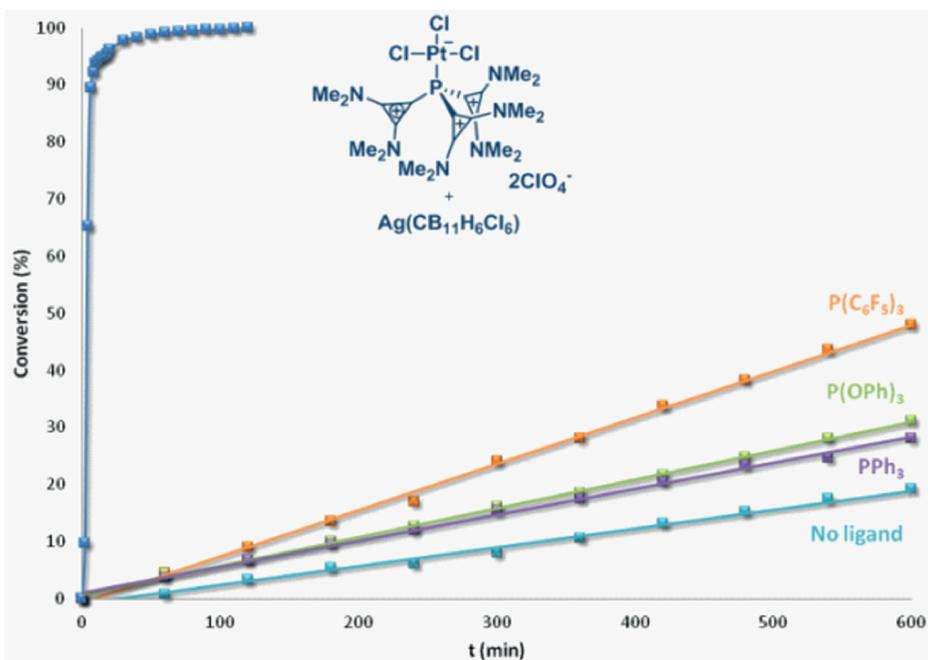


Abb. 1.

die sich in der Struktur von Naturstoffen wiederfinden lässt, benutzt. Schnell wurde daher die Synthese dieser Verbindungen geplant.

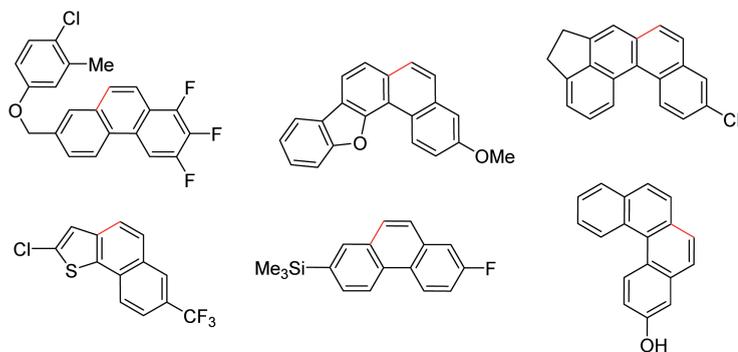
- (b) Da ein relativ schwaches Nukleophil (ein aromatischer Ring) benutzt wird, wird erwartet, dass der nukleophile Angriff der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion ist. Die Verwendung eines starken π -Akzeptor Hilfsliganden wie **1** sollte diese Reaktion vereinfachen.

Für unsere Studie zum Ligandeneinfluss wählten wir entsprechende Phosphane wie PPh₃, P(OPh)₃, P(C₆F₅)₃ und den Präkatalysator **3** in Kombination mit einem Silber-salz aus. Wie erwartet zeigten P(OPh)₃ und P(C₆F₅)₃ eine bessere Reaktivität als PPh₃ (Abbildung 1).

Interessanterweise verlief die Reaktion mit dem Liganden **1** wesentlich schneller als bei Verwendung eines der klassischen π -Akzeptorliganden. Tatsächlich konnte ein kompletter Umsatz des Modellsubstrats zum Pentahelicen **5** in weniger als 20 Minuten unter den neu entwickelten Reaktionsbedingungen erreicht werden.

Zudem ist die Kompatibilität unseres Katalysatorsystems gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen besonders groß. Bis heute zeigten unsere Experimente, dass Biarylsubstrate, die Ether enthalten, freie oder silylierte Alkohole, Ester, Halogensubstituenten, Silyl- und Trifluoromethylgruppen, Thiophene und Furane sehr gut

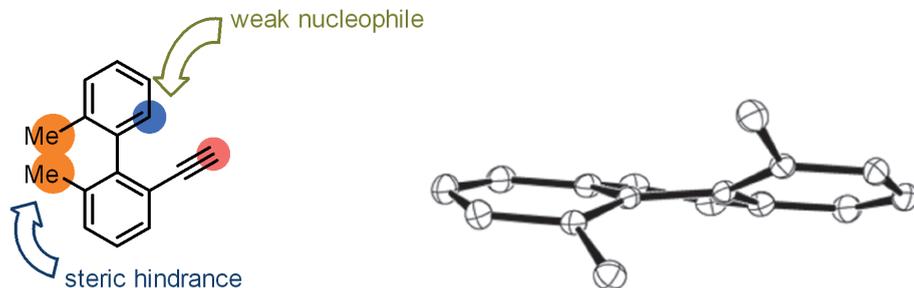
toleriert werden (Bsp. in Schema 3). Alle Produkte konnten innerhalb weniger Minuten in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten werden.



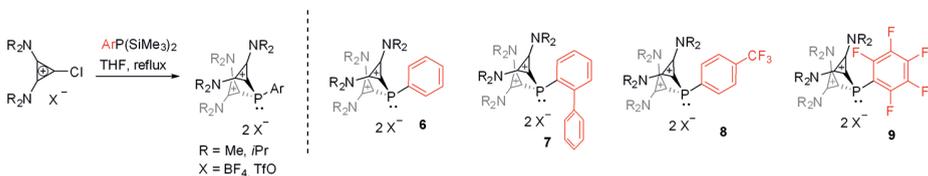
Schema 3.

Trotz der beachtlichen Aktivität von **3** gibt es drei Aspekte bzgl. dieses Katalysators, die weitere Verbesserungen benötigen:

- Die Stabilität des Katalysators muss verbessert werden. Mit dem Katalysator **3** konnte nach einer Stunde kein Reaktionsfortschritt beobachtet werden, da sich der Katalysator vermutlich zersetzt.
- Auch die Aktivität des Katalysators muss verbessert werden. Mit dem neu entwickelten Katalysatorsystem wird eine Katalysatorbeladung von 5 mol% und recht hohe Temperaturen (80 °C) benötigt, auch wenn die Reaktionen wesentlich schneller ablaufen. Zudem wurde keine Reaktion beobachtet, wenn große Substituenten an der *ortho*-Position des Biaryl-Startmaterials lokalisiert sind (Schema 4). Die Lösung dieses Problems kann möglicherweise in der Verwendung eines π -azideren auf Au(I) basierenden Katalysators liegen.



Schema 4.

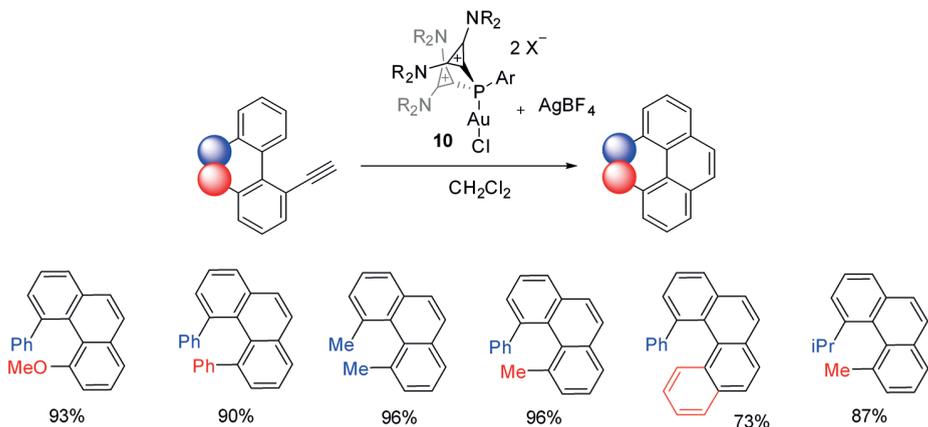


Schema 5.

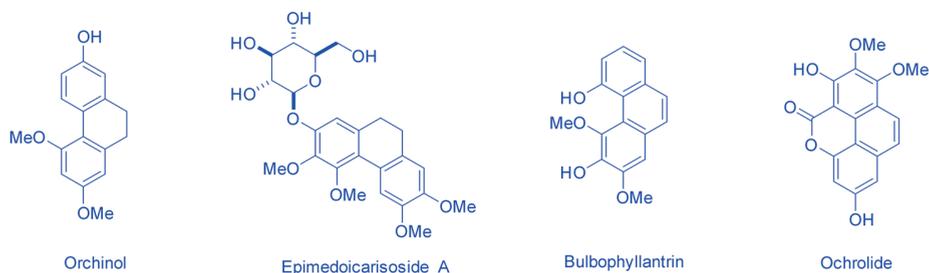
- c) Eine Verbesserung der Toleranz gegenüber heteroaromatischen Ringen wie Pyridinen ist ebenfalls wünschenswert.

Wie bereits erwähnt, auf Au(I) basierende Katalysatoren sollten, aufgrund ihrer höheren Lewis-Azidität des Au(I)-Centers, aktiver sein als auf Pt(II) basierte Katalysatoren. Unglücklicherweise verliefen alle Versuche, Gold an den Liganden **1** zu koordinieren, ohne Erfolg. Allerdings sollten dikationische Liganden eher für die Gold-Chemie geeignet sein, da: (i) die gebildeten Au-Komplexe viel stabiler sind im Vergleich zu denen, die mit trikationischen Liganden gebildet werden, und (ii) die Reaktivität vergleichbar ist. Aus diesem Grund planten wir die Synthese mehrerer dikationischen Liganden, die verschiedene R-Substituenten am Phosphoratom mit unterschiedlichem sterischen Anspruch und elektronischer Natur (Ph, biphenyl, C_6F_5 -, $\text{p-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$...). Bis heute konnten die Verbindungen **6** und **7** sowie die entsprechenden Au(I)-Komplexe hergestellt werden (Schema 5).

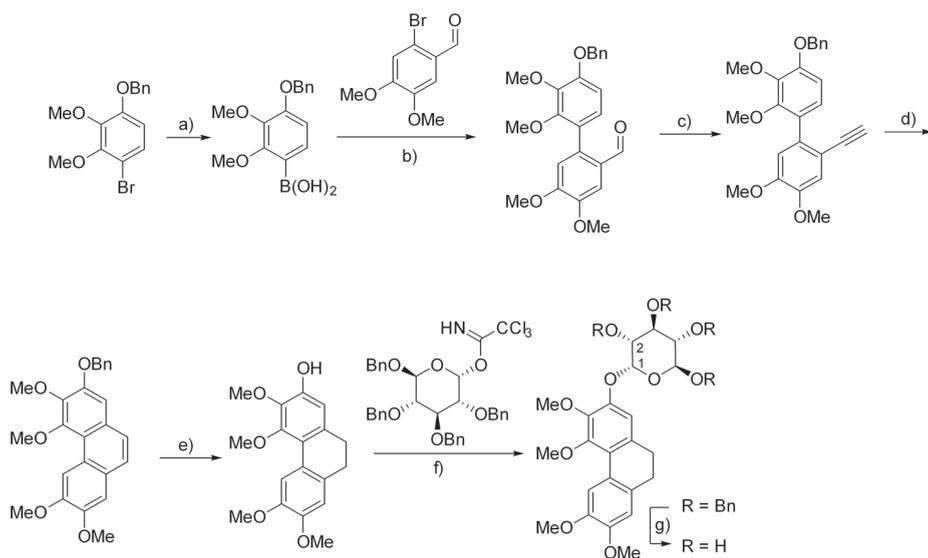
Um den Umfang der Anwendung dieser neuen Au-Katalysatoren beurteilen zu können, konzentrierten wir uns auf die Komplexe, die nur ungern mit dem auf Pt basierten Komplex **3** reagierten, also diese mit Substituenten in ortho-Position des Biphenylskeletts oder diese mit elektronenziehenden Substituenten am Ring.



Schema 6.



Schema 7.



Schema 8. a) $n\text{BuLi}$, -78°C , $\text{B}(\text{OMe})_3$, H^+ , (59%); b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2 mol%), $\mu\text{wave oven}$, 120°C , 25 min (98%); c) Ohira–Bestmann reagent, (3 eq.), K_2CO_3 , MeOH, RT, 48 h (83%); d) **10** (2 mol%), $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$, 80°C , 3 h, (92%); e) H_2 (30 bar), Pd/C (20%), MeOH, RT, 48 h, (82%); f) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$ (1 eq.), CH_2Cl_2 , -20°C , 2 h, (93%); g) H_2 (1 bar), Pd/C (10%), MeOH: AcOEt (2:1), 24 h, RT, (75%).

Einige der Substrate, die mit dem neuen Au(I)-Katalysator **10** erhalten werden, sind in Schema 6 gezeigt.

Auch wir profitierten bereits von den neu vorgestellten Katalysatoren in der Synthese von Naturstoffen wie Orchinol, Ochrolide, Bulbophyllantrin und Epimedoicarisoside A, die durch Verwendung der Pt- und Au-Katalysatoren synthetisiert werden konnten. Ein Beispiel für die Synthese ist im Schema 8 abgebildet. Es zeigt die Synthese von Epimedoicarisoside A, einer Verbindung, die möglicherweise für die Behandlung kardiovaskularer und zerebrovaskularer Krankheiten wie Herzinfarkte oder Aneurysmen.