

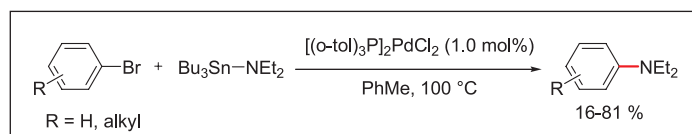
# Den palladiumkatalyserede arylaminering (Buchwald-Hartwig-reaktionen)

I tre artikler beskrives nogle af de vigtigste palladiumkatalyserede reaktioner i organisk syntese. Denne sidste artikel beskriver Buchwald-Hartwig-reaktionen, dens mekanisme og eksempler på anvendelse i totalsyntese

Af Peter Fristrup, California Institute of Technology (Caltech) og Thomas Jensen, Kemisk Institut, DTU

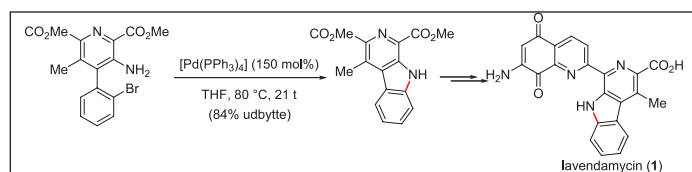
Arylaminer er vigtige inden for en lang række områder af den organiske kemi. De udgør ofte et væsentligt strukturelement i lægemidler, naturstoffer og biologisk aktive forbindelser. Indtil midten af 1990'erne blev arylaminer ofte syntetiseret ved nitring og efterfølgende reduktion, nukleofil aromatisk substitution eller Ullmann-reaktionen. Generelt foregår disse reaktioner under barske betingelser, dvs. ved brug af støkiometriske mængder metal, polære solventer og høje temperaturer.

Det første eksempel på en palladiumkatalyseret intermolekylær C-N-bindingsdannelse (Buchwald-Hartwig-aminering) blev rapporteret af Migita's gruppe i 1983 [1] og benyttede en støkiometrisk mængde tin (figur 1).



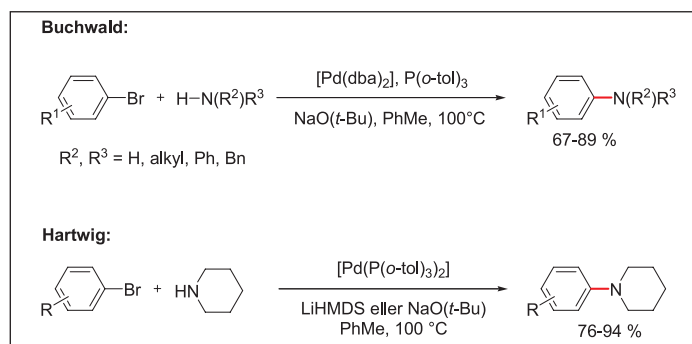
Figur 1. Første eksempel på en palladiumkatalyseret C-N-kobling.

Allerede året efter fandt reaktionen anvendelse i totalsyntese, da Boger og Panek benyttede en overstøkiometrisk mængde palladium ved syntesen af lavendamyacin **1** [2] (figur 2).



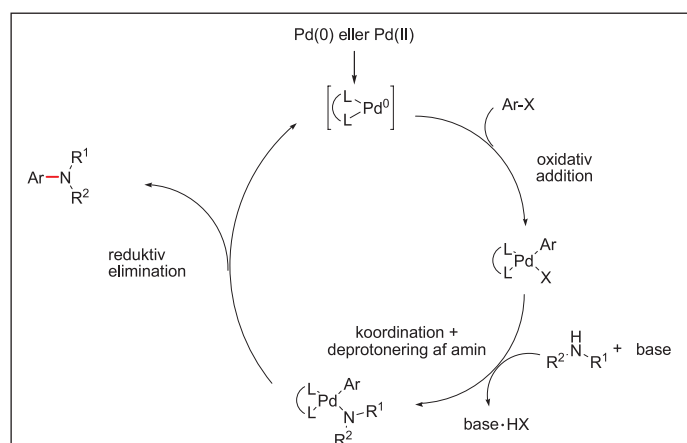
Figur 2. Palladiummedieret, intramolekylær C-N-kobling.

Men det var først med opfindelsen af tinfrie reaktionsbetingelser af Buchwalds gruppe [3] og Louie og Hartwig [4] (figur 3), at udviklingen af reaktionen til en af de mest populære krydskoblingsreaktioner i moderne organisk syntese tog sin begyndelse.



## Mekanisme for Buchwald-Hartwig-reaktionen

Den generelt accepterede mekanisme for reaktionen er vist i figur 4 og består af tre overordnede trin: oxidativ addition, deprotonering og koordination af amin, og slutteligt reaktiv eliminering af den dannede arylamin.



Figur 4. Mekanisme for palladiumkatalyseret C-N-kobling (Buchwald-Hartwig-aminering).

Efter dannelsen af den reaktive, koordinativt umættede palladium(0)-specie følger oxidativ addition af arylhalidet (ArX). BINAP, der på figuren er illustreret ved (L-L), bliver ofte anvendt til Buchwald-Hartwig-amineringen. Efter dannelsen af det intermedieære kompleks Pd(L-L)ArX sker en koordination af aminen. Den tilsatte base har i dette trin en dobbeltrolle, idet den både deprotonerer aminen og samtidig medvirker til at fjerne det i forrige trin indførte halid/pseudohalid (X) fra palladiums koordinationsfære.

Det har været opfattelsen af Pd(BINAP)<sub>2</sub> var direkte involveret i reaktionen, men for nylig er det blevet påvist, at den udelukkende fungerer som reservoir/"resting state" [5].

Figur 3. Tinfrie reaktionsbetingelser for palladiumkatalyseret C-N-kobling opdaget af Buchwald og Hartwig i 1995.

Repræsentativ Formaling og Sigting

SKANLAB

NYHEDER

Retsch Solutions in Milling & Sieving

www.skanlab.com

retsch@skanlab.com

## Udvikling af et bredt anvendeligt katalysatorsystem

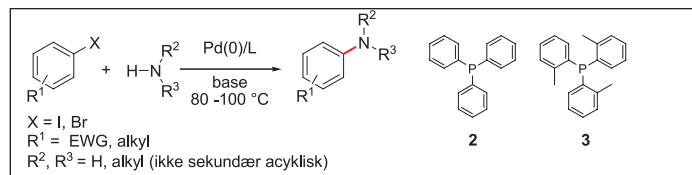
Siden de første rapporter om tinfrie arylaminer er der udviklet nye palladiumkatalyserede C-N-koblingsprocedurer. Der er blevet anvendt en række forskellige palladiumkilder, baser og solventer, men det er især udviklingen af ligander, der har bevirket, at stort set alle typer arylhalider/-pseudohalider og N-nukleofiler i dag kan kobles effektivt.

### Palladiumkilder

De to oftest anvendte palladiumkilder til arylamineringen er Pd(OAc)<sub>2</sub> og Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. I Pd(OAc)<sub>2</sub> er palladium i oxidations-trin +2, hvorfor en reduktion til palladium(0) er nødvendig før initieringen af den katalytiske cyklus. Ofte reduceres palladium(II) til palladium(0) under tilstedeværelsen af aminen (hvis den indeholder β-hydrogen) phosphinligand og base [6]. Såfremt aminsustratet ikke besidder β-hydrogenatomer kan reduktionen være langsom og tilsætning af et reduktionsmiddel kan være nødvendigt. Eksempelvis kan tilsætningen af en katalytisk mængde phenylborsyre [7] eller en mere reducerende amin (Et<sub>3</sub>N, *i*-Pr<sub>2</sub>NH) fremme reduktionen.

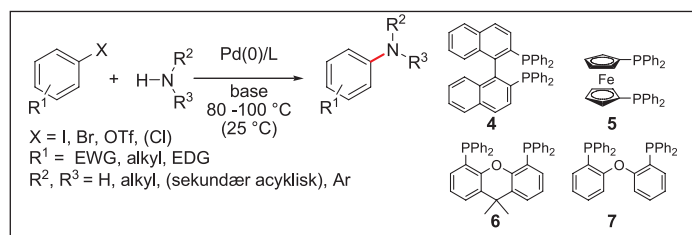
### Ligander

Ligandudviklingen har gennemløbet tre faser. Den 1. generation af ligander, der blev benyttet til Buchwald-Hartwig-amineringen, var triarylphosphosfiner **2** og **3** (figur 5). Denne 1. generation af ligander tillod dog kun koblingen af et begrænset udvalg af N-nukleofiler og arylhalider/-pseudohalider.



Figur 5. 1. generation af ligander til Buchwald-Hartwig-amineringen.

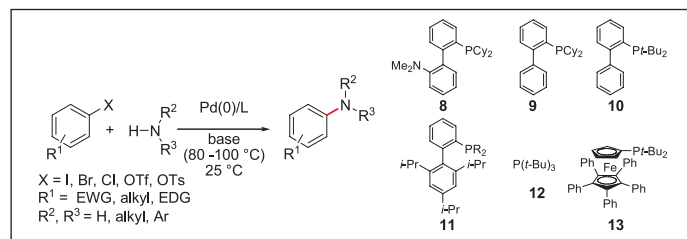
Den 2. generation af ligander blev introduceret i 1996 af Buchwald [8], og Hartwig [9] (figur 6). Katalysatorsystemerne var baseret på bidentate ligander, hhv. BINAP **4** og DPPF **5**. Det ledte til en klar forbedring af arylamineringens effektivitet og til anvendelse af et bredere udvalg af substrater. Det blev muligt at koble primære aminer, aniliner, visse pyridylhalider og aryltriflater. Parallelt hermed indførte van Leeuwen [10] en familie af diphosphinligander, som oprindeligt blev brugt til rhodiumkatalyseret hydroformylering. Xantphos **6** og DPEphos **7** viste sig at være særligt aktive i koblingen af arylhalider med amider eller hydraziner.



Figur 6. 2. generation af ligander til Buchwald-Hartwig-amineringen.

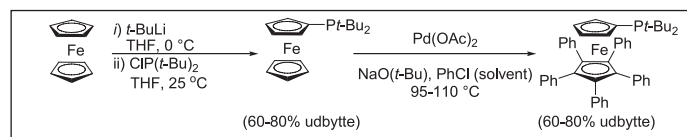
I 1998 præsenterede Buchwald den 3. generation af ligander med syntesen af den monodentate biphenylphosphinligand **8**, som tillader koblingen af arylchlorider eller ikke-aktiverede arylhalider med primære, sekundære cykliske og acykliske aminer samt aniliner under milde betingelser (stuetemperatur i tilfælde af bromider og iodider) (figur 7) [11]. Efterfølgende har Buchwalds gruppe fremstillet **9** og **10**, der tillader kobling af et stort udvalg af arylchlorider med aminer.

Introduktionen af X-Phos **11** i 2003 [12], har ledt til den hidtil mest aktive og stabile biphenylbaserede ligand. Det er muligt at koble selv arylsulfonater, der har været vanskelige at aktivere i koblingsreaktioner, med katalysatorsystemer baseret på X-Phos.



Figur 7. 3. generation af ligander til Buchwald-Hartwig-amineringen.

Koies gruppe rapporterede brugen af P(*t*-Bu)<sub>3</sub>, **12** som ligand i Buchwald-Hartwig-amineringen [13]. Det viste sig, at Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> eller Pd(OAc)<sub>2</sub> og P(*t*-Bu)<sub>3</sub> kan effektivere den selektive kobling af piperazin og aryliodider, -bromider eller chlorider. Proceduren blev modificeret af Hartwigs gruppe [14], så arylamineringen kunne udføres ved stuetemperatur, hvor forholdet mellem palladium og **12** havde enorm indflydelse på effektiviteten af koblingen. Endnu en sterisk hindret monophosphinligand blev introduceret, da Hartwigs gruppe rapporterede syntesen af Q-Phos **13** [15], der i kombination med Pd(OAc)<sub>2</sub> eller Pd(dba)<sub>2</sub> og NaO(*t*-Bu) udgør et særdeles aktivt katalysatorsystem for reaktionen. Liganden **13** er tilgængelig i to trin fra ferrocen ved monolithiering, reaktion med chlordi-*tert*-butylphosphin og efterfølgende perarylering (figur 8).



Figur 8. Synese af Q-Phos.

Ligesom Buchwalds biphenylbaserede ligander er **13** stabil i atmosfærisk luft.

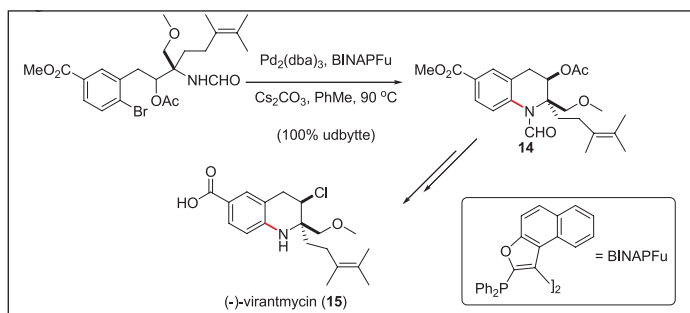
### Baser

De mest anvendte baser i amineringen er: NaO(*t*-Bu), KO(*t*-Bu), LiHMDS, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NaO(*t*-Am), NaOH og KOH. Valget af base er afgørende for hastigheden af amineringen og tolerancen over for funktionelle grupper. Generelt leder reaktioner med stærke baser som NaO(*t*-Bu) til hurtigere omsætning end med svage baser. Det skyldes sandsynligvis, at deprotoneringen af palladium-aminkomplekset bliver hastighedsbestemmende med svagere baser [16]. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> lader til at være mest effektiv, når der anvendes bidentate ligander. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> medførte en signifikant forbedring af reaktionens tolerance over for baselabile substrater og tillod f.eks. tilstedeværelsen af methyl- og ethylestre samt enoliserbare ketoner. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> er særligt anvendelig i kombination med biphenylbaserede ligander [11] og P(*t*-Bu)<sub>3</sub> [14].

### Anvendelse i totalsyntese

En af hovedudfordringerne ved syntesen af (-)-virantmycin (**15**) er dannelsen af tetrahydroquinolinskelettet. Back og Wulff benyttede en intramolekylær Buchwald-Hartwig-arylamining til at opnå cyklisering. Efter at have undersøgt en lang række ligander fandt de, at BINAPFu gav den ønskede tetrahydroquinolin **14** i højt udbytte.

(-)-Fumiquinazolin I (**18**) er et svampedræbende middel, der er isoleret fra svampen *Acremonium*, som gror på overfladen af

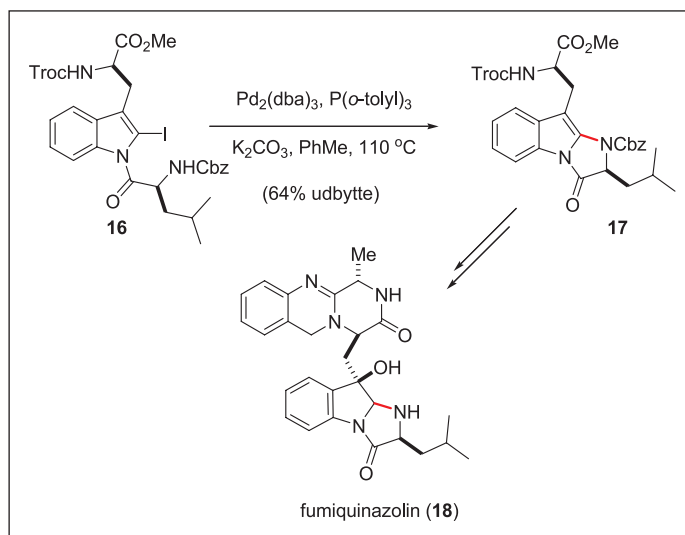


Figur 9. Buchwald-Hartwig-amineringen benyttes til et nøgletrin i totalsyntesen af (-)-virantmycin med kvantitativt udbytte.

en caribisk blæksprutte. I 2000 benyttede Snider og Zeng Buchwald-Hartwig-reaktionen i et af nøgletrine i deres syntese af (-)-fumiquinazolin (**18**). Iodindol-carbamateret **16** blev cykliseret til **17** under indvirkning af palladium, **2** og  $K_2CO_3$ .

**Konklusion**

Inden for de seneste 10 år er der sket bemærkelsesværdige fremskridt inden for udviklingen af palladiumkatalyserede metoder til at koble arylhalider med N-nukleofiler. Det har vist sig, at både arylhalider og -pseudohalider kan aktiveres og deltage i koblingsreaktionerne. Især ligandudviklingen har bevirket, at der er blevet udviklet generelle procedurer, der tillader kobling under milde betingelser. Ligandudviklingen bliver ofte beskrevet som et resultat af mekanistiske betragtninger. De to grundlæggende tanker er, at sterisk hindrede elektronrige ligander både øger hastigheden af den oxidative addition og fremmer den reductive elimination. Disse ideer er tydeligt realiseret i 3.



Figur 10. Buchwald-Hartwig-amineringen anvendes til totalsyntesen af fumiquinazolin.

generations katalysatorsystemer. Den mekanistiske forståelse af Buchwald-Hartwig-amineringen er dog langt fra tilstrækkelig avanceret til at forklare effekten af de forskellige ligander i detaljer, og udviklingen af nye reaktioner er ofte et resultat af omfattende screeninger frem for rationelt design baseret på grundlæggende forståelse af reaktionsmekanismen.

E-mail-adresser

Peter Fristrup: peter.fristrup@gmail.com

Thomas Jensen: thje@kemi.dtu.dk

# Kemisk Ordbog

Alfabetisk fortegnelse over godt 13.500 kemiske stofnavne, stofnavneforkortelser og godt 1000 fællesnavne for lægemiddelstoffer og knap 900 fællesnavne for pesticider - alle med oversættelse til nutidige systematiske kemiske navne, og meget mere.

Med bogen følger 12 måneders gratis adgang til kemiord.dk

Nyt Teknisk Forlag

Prisen er inkl. moms og ekskl. forsendelse



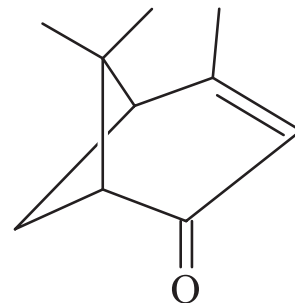
## Referencer

1. Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927.
2. Boger, D.L.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 3175.
3. Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348.
4. Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.
5. Shekhar, S.; Ryberg, P.; Hartwig, J. F.; Mathew, J. S.; Blackmond, D. G.; Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584.
6. U.V. Mentzel, D. Tanner, J. E. Tønder, "Palladiumkatalyserede krydskoblinger", *Dansk Kemi*, 2007, 87, nr. 9, s. 38-41.
7. Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13978.
8. Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215.
9. Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.
10. Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics*, **1995**, *14*, 3081.
11. Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722.
12. Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653.
13. Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617.
14. Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaugnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575.
15. Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553.
16. Jiang, L.; Buchwald, S. L. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A.; Diederich, F., Ed.; Wiley-VCH, **2004**.

Nyt om...

## ... Alt optaget for biller

En barkbille *Dendroctonus ponderosae* truer USA's fyrretræer. Den borer sig ind i barken og lægger æg mellem barken og veddet, hvor den ødelægger de ledningsstrøge, der fører vand og næring til træet. Hvis angrebet ikke er for stort, kan træet selv slå det tilbage ved at udskille en større mængde af monoterpener, der kan slå billerne ihjel; men er angrebet for voldsomt, dør træet. Man har nu fundet ud af, at når populationen af biller når en vis størrelse i et træ, udsender de et pheromon verbenon, der signalerer til andre biller "gå et andet sted hen og find et andet træ, her er optaget". Man har fremstillet verbenon syntetisk og hængt små poser med det op i træerne, det afholder billerne fra at slå sig ned. Verbenon er et gammelt kendt stof, som bl.a. findes i rosmarinolie og anvendes i parfumeindustrien.



verbenon

Carl. Th.

Beetle Epidemic Escalates, *Chemical and Engineering News* 22 December 2008, side 36



## Teknisk orienteret Sourcing Specialist indenfor kemi

Til Projektsourcing afdelingen søges en teknisk orienteret Sourcing Specialist indenfor kemi.

### Arbejdsområder

Afdelingen beskæftiger sig med sourcing af nye intermediater og produkter hos eksterne samarbejdspartnere primært i Kina og Indien.

Udviklingsarbejdet består i at afsøge, identificere samt evaluere teknisk bæredygtige løsninger til forsyning af Cheminovas produkt portefølje. Tekniske problemløsninger, samt opfølgning på produkter i forsyningskæden vil også være en naturlig del af jobbet.

Arbejdet sker i tæt samarbejde med afdelingens øvrige medarbejdere samt med kolleger i virksomhedens øvrige afdelinger internt og eksternt.

En del af arbejdet foregår i tværorganisatoriske projektgrupper og vil involvere internationale samarbejdspartnere. Der må påregnes rejseaktivitet svarende til 30-50 dage om året.

### Kvalifikationer

- En solid teknisk baggrund gerne inden for teknisk eller organisk kemi.
- En uddannelse som ingeniør eller tilsvarende.
- Selvstændighed samt lyst og evner til at indgå i et godt samarbejde med andre medarbejdere på alle niveauer og fra forskellige kulturer.
- Udadvendt i grupper samt gode analytiske evner
- International erfaring vil være en fordel.

### Vi tilbyder

- Et udfordrende job på en af landets mest spændende arbejdspladser inden for kemisk industri.
- Gode muligheder for personlig og faglig udvikling.
- Gage i forhold til kvalifikationer.
- Tiltrædelse 1. maj 2009 eller snarest derefter.

### Vil du vide mere:

Ønsker du at vide mere om stillingen er du velkommen til at kontakte underdirektør Morten Kaiser Nielsen, Supply Chain eller afdelingschef Jesper Mikkelsen på telefon. 9690 9690.

### Ansøgning:

Søg stillingen via vores hjemmeside [www.cheminova.dk](http://www.cheminova.dk)

Ansøgningen skal være os i hænde **senest den 23. marts 2009**.

Vi glæder os til at modtage din ansøgning!

[www.cheminova.dk](http://www.cheminova.dk)

Cheminova A/S' mission er at bekæmpe uønskede insekter, planter og svampe for at sikre den globale forsyning af fødevarer og plantefibre samt forbedre menneskers livsbetingelser generelt. Som medarbejder vil du være med til at bidrage til en bedre verden. Cheminova's produkter sælges i over 100 lande, på de 19 største markeder gennem egne datterselskaber. Cheminova A/S beskæftiger 1600 højt kompetente medarbejdere og omsætter årligt for over 4 mia. kr.

©2008 Job-support Danmark