

Abschlussbericht zum Projekt:

Nukleophil selektive Kreuzkupplungen mit bor- und goldfunktionellen Gruppen am selben Substrat.

Antragstellerin: Anne Staubitz

Adresse: Otto-Diels-Institut für Organische Chemie, Otto-Hahn-Platz 3 / 4, 24118 Kiel

Einleitung

Kreuzkupplungen mit Aryl-Goldverbindungen sind noch relativ unerforscht. Da Au(I)-Verbindungen aber oftmals luft- und feuchtigkeitsstabil sind, und somit neben Aryl-Bor- und Aryl-Zinnverbindungen einige der wenigen isolierbaren und damit in hoher Reinheit zu beschaffenden Nucleophile sind, ist ihre Erforschung hochattraktiv. Im Gegensatz zu Zinnverbindungen sind Goldverbindungen weniger toxisch und im Gegensatz zu Suzuki-Kreuzkupplungen bedarf es nicht der Zugabe einer Base zum Reaktionsgemisch, so dass Aryl-Goldverbindungen eine echte Alternative zu diesen Verbindungsklassen darstellen könnten.

Eine hohe Reinheit der Ausgangsmaterialien ist besonders für Polymerisationsmethoden wichtig, die unter kontrollierten Bedingungen ablaufen sollen, wie z. B. die lebende Polymerisation zur Synthese halbleitender Polymere.¹

Ziel dieses Projektes war es, den Grundstein für einen DFG-Antrag zu legen, in dem goldfunktionalisierte Thiophene im Hinblick auf nukleophilselektive Kreuzkupplungsreaktionen untersucht werden sollten. Desweiteren sollte ihr Einsatz als Monomere für die lebende Polymerisation erprobt werden.

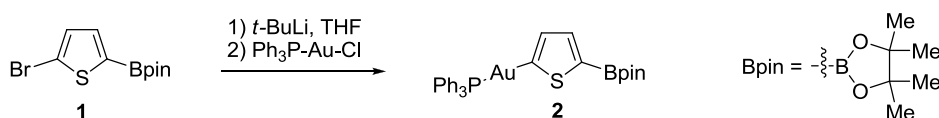
Ergebnisse

Das erste Ziel dieses Projektes war es, analog zu den von uns entwickelten Zinn/Bor-Verbindungen² die korrespondierenden Gold/Bor-Verbindungen zu synthetisieren. Erste Versuche waren zunächst vielversprechend. So war es uns in Vorversuchen bereits gelungen, ein Gold/Bor-funktionalisiertes Thiophen im Reaktionsgemisch zweifelsohne durch NMR Spektroskopie nachzuweisen, wobei die Isolierung als Reinstoff noch optimiert werden musste. Leider scheiterte diese Optimierung bis heute und das Zielmolekül **2** lies sich nicht in genügend großer Reinheit isolieren, die weitere Versuche sinnvoll gemacht hätten (Schema 1). Mittlerweile besteht aber Erfahrung in der Arbeitsgruppe, Borpinacol (Bpin)-Reste über eine Suzuki-Miyaura-Reaktion einzuführen,³ die hochreaktive, aggressive Reagentien wie *t*-BuLi vermeidet. Eine Strategie, die verfolgt werden soll, ist es daher, zuerst die Goldgruppe einzuführen und hinterher unter milden Bedingungen den Borsäurepinacolester.

¹ a) E. E. Sheina, J. Liu, M. C. Iovu, D. W. Laird, R. D. McCullough, *Macromolecules* **2004**, *37*, 3526; b) A. Yokoyama, R. Miyakoshi, T. Yokozawa, *Macromolecules* **2004**, *37*, 1169; c) H.-H. Zhang, C.-H. Xing, Q.-S. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *134*, 13156.

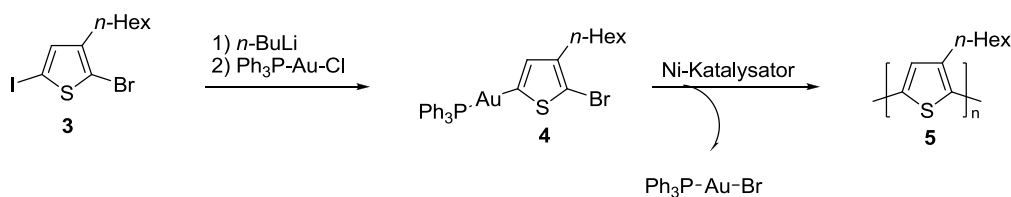
² J. Linshoef, A. C. J. Heinrich, S. A. W. Segler, P. J. Gates, A. Staubitz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5644.

³ M. Tobisu, N. Chatani, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3617.



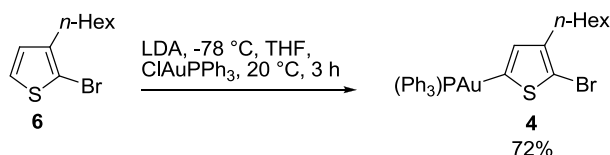
Schema 1. Synthese eines mit Gold und Bor funktionalisierten Thiophens. Die Isolierung gelang jedoch wider Erwarten bisher nicht.

Ein weiteres Teilprojekt, war die Anwendung von Organo-Gold(I)-Substraten für die lebende Polymerisation zur Synthese von regioregulärem 3-Hexylthiophen (*rr*-P3HT). Bei *rr*-P3HT handelt es sich um eines der wichtigsten halbleitenden Polymere, wobei die Regioregularität (also die identische Verknüpfung der durch den Alkylrest asymmetrischen Monomere) und die Länge des Polymers einen entscheidenden Einfluss auf die Leitfähigkeit ausüben.⁴ Zunächst planten wir, einen Heterozyklus wie z. B. **4** darzustellen, der sowohl eine Gold(I)- als auch eine Halogen-Funktion beinhaltet (Schema 2). Dieses Monomer sollte Nickel katalysiert lebend polymerisiert werden. Diese Reaktion ist für molekulare Kreuzkupplungen mit Arylgoldverbindungen beschrieben,⁵ wurde aber noch nicht auf Polymere angewendet.



Schema 2. Geplante Synthese eines mit Gold und Brom funktionalisierten Monomers **4** und dessen Polymerisation.

Die Synthese des Thiophens **4**, konnte ausgehend von 3-Hexylthiophen in einer Ausbeute von 72% realisiert werden (Schema 3). Dabei wurde 2-Bromo-3-*n*-hexylthiophen durch Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamin (LDA) selektiv in 5-Position lithiiert. Diese Spezies wurde anschließend *in situ* mit Ph_3PAuCl als Elektrophil zum Produkt **4** umgesetzt.



Schema 3. Darstellung eines möglichen goldfunktionalisierten Monomers zur späteren Synthese von *rr*-P3HT.

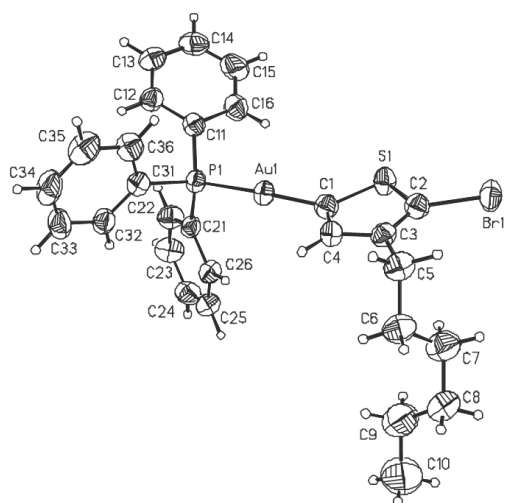
Es gelang auch, von diesem Feststoff Einkristalle zu züchten, und eine Röntgenstrukturanalyse (durch Prof. Dr. Christian Näther, Universität Kiel) durchzuführen

⁴ I. F. Perepichka, D. F. Perepichka, *Handbook of Thiophene-based Materials: Applications in Organic Electronics and Photonics*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.

⁵ J. J. Hirner, S. A. Blum, *Organometallics* **2011**, *30*, 1299.

(Abbildung 1). Deutlich ist zu sehen, dass es sich wie erwartet, um einen linearen Goldkomplex handelt.

a)



b)

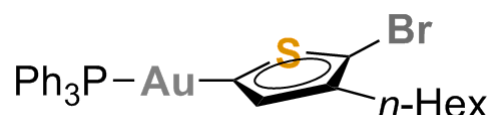
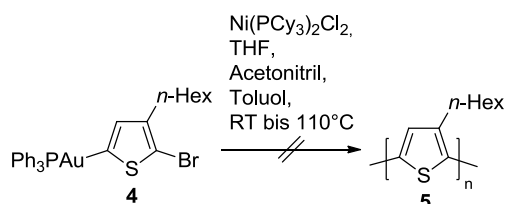


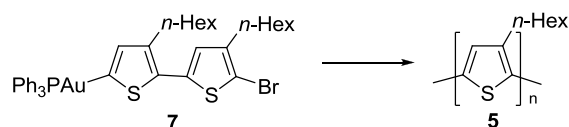
Abbildung 1. a) Röntgenstrukturanalyse des potentiellen Monomers **4** (Durchgeführt von Christian Näther); b) Schematisierte Struktur zum besseren visuellen Vergleich.

Mit diesem Monomer wurden diverse Polymerisationsversuche durchgeführt (Schema 4), wobei basierend auf der Literatur mit dem Nickelkatalysator $\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ in 2.00 mol% begonnen wurde.⁵ Weder eine Variation der Temperaturen noch die Wahl des Lösungsmittels (THF, Toluol, Acetonitril) ergab einen Umsatz, so dass diese Strategie verworfen werden musste.



Schema 4. Versuchte Polymerisationen mit Monomer **4**.

Die Ursache für die schlechte Reaktivität des Monomers **4** ist wahrscheinlich in seiner elektronischen Struktur zu suchen.⁶ Es schien deshalb vielversprechend, dass durch Synthese eines Monomers mit zwei heterozyklischen Ringen dieses Problem umgangen werden könnte (Schema 5). So sollte der Einfluss des Goldsubstituenten auf die Stelle der oxidativen Addition zwischen Kohlenstoff- und Brom-Atom deutlich vermindert sein.

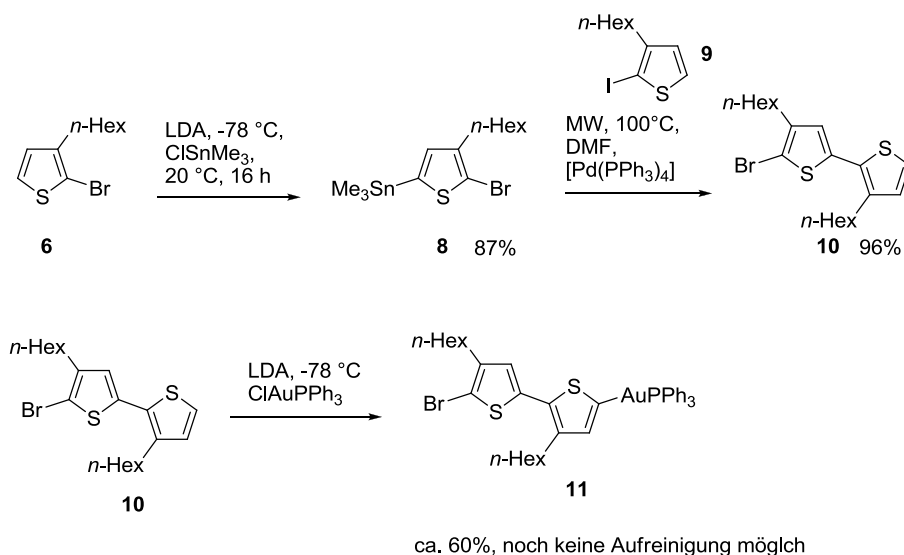


Schema 5. Angestrebte Synthese von *rr*-P3HT über ein diheterozyklisches System **7**.

⁶ A. S. K. Hashmi, R Döpp, C. Lothschütz, M. Rudolph, D. Riedel, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1307.

Bei der Synthese von di-heterozyklischen Grundgerüsten besteht in der Arbeitsgruppe einige Erfahrung.^{2, 7}

Zunächst wurde 2-Bromo-3-hexylthiophen in 5-Stellung durch Zugabe von LDA lithiiert und anschließend diese Position mit Trimethylzinnchlorid transmetalliert, um für die folgende Stille-Kupplung eine nukleophile Stelle zur Verfügung zu haben (Schema 6). Dies führt zwar in der Synthese wiederum Zinnorganyle ein, die es prinzipiell zu vermeiden galt; Es ist aber langfristig geplant, die Synthese so zu optimieren, dass hier ein Borsäureester eingebracht werden kann, so dass dieses Problem nicht mehr auftritt. Die Synthese würde hierbei nach dem selben Prinzip erfolgen. Da wir für Stille-Kupplungen bereits über elektrophil-selektive Bedingungen verfügen, wurde zunächst auf diese zurück gegriffen. Stille-Kreuzkupplung in der Mikrowelle mit 3-*n*-Hexyl-2-iodthiophen **9**, dessen elektrophile Funktionalität (Iodid) deutlich reaktiver ist, als die des Ausgangsmaterials **8** (Bromid), ergab das gewünschte Produkt **10** in einer hohen Ausbeute von 96%. Nun war geplant, diesen Diheterozyklus analog zu dem oben beschriebenen Monomer **4** mit LDA selektiv zu lithiieren und mit Ph₃PAuCl zum Monomer **7** zu transmetallieren. Zur vollständigen Lithiierung musste im Fall von **10** statt 60 min bei -78 °C (wie bei **6**), nun 60 min bei 0 °C gerührt werden. Dass die Lithiierung vollständig war, konnte durch ein Kontrollexperiment gezeigt werden, bei dem mit dem reaktiven Methyljodid als Elektrophil abgequenchet wurde. Überraschenderweise zeigte sich auch, dass die anschließende Transmetallierung auf Gold bei **10** viel langsamer verlief als bei **6**. Nach dem Quenchen mit dem Goldkomplex Ph₃PAuCl war gemäß ³¹P NMR-Spektroskopie (Abbildung 2) kein weiterer Umsatz mehr feststellbar und das Produkt lag im Reaktionsgemisch zu ca. 60% vor. Momentan ist es also die Aufgabe, entweder den Umsatz dieser Reaktion zu erhöhen, oder aber eine geeignete Methode zur Isolierung des Monomers **11** zu finden, das bisher nicht zufriedenstellend aufgereinigt werden konnte.



Schema 6. Synthese des alternativen Monomers **11**.

⁷ A. C. J. Heinrich, B. Thiedemann, P. J. Gates, A. Staubitz, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4666.

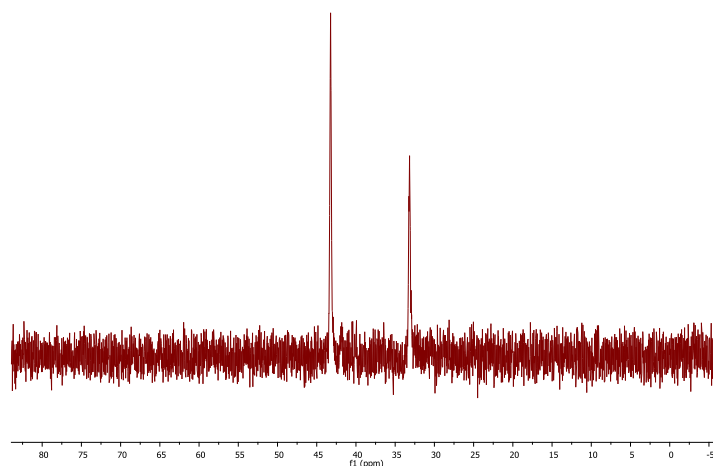
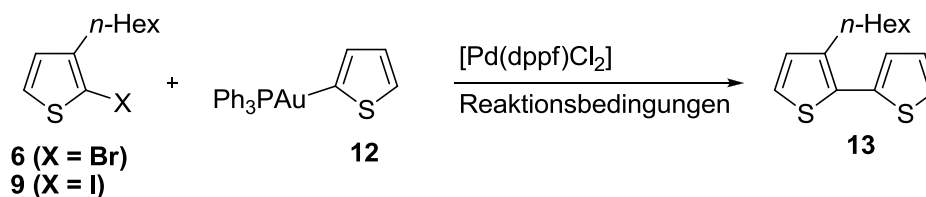


Abbildung 2. ^{31}P NMR Spektrum des Reaktionsgemischs zur Synthese von **11**. Links das Produkt **11**, rechts das Ausgangsmaterial **10**.

Parallel zur Synthese des neuen Monomers **11** musste jedoch auch gewährleistet werden, dass die Kreuzkupplung zur Polymerisation Aussicht auf Erfolg hätte, nachdem die ursprünglichen Polymerisationsversuche gescheitert waren. In Palladium katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen sind in den meisten Fällen Arylbromide weniger reaktiv als Aryliodide. Obwohl es zur Palladium katalysierten Kreuzkupplungsreaktion mit Arylgoldverbindungen kaum Berichte gibt, wurde auch hier dieser Trend beschrieben.⁸ Bei unseren Experimenten mit 3-Hexyl-2-iodthiophen (**9**) oder 3-Hexyl-2-bromthiophen (**6**) zeigte sich jedoch, dass die bromierten Verbindungen höhere Ausbeuten ergaben (Tabelle 1, vergleiche Einträge 1-5 und 6-10; die Ausbeuten wurden über mit einem internen Standard kalibrierte GC-Methode gemessen). Generell waren die Ausbeuten mit 3-Hexyl-2-bromthiophen (**6**) unabhängig vom Lösungsmittel bei 60 °C sehr hoch (Tabelle 1, Einträge 6-22), so dass es möglich erschien, die Temperatur zu reduzieren. Bei 20 °C ergab sich auch für alle getesteten Lösungsmittel eine GC-Ausbeute von ca. 90 %. Obwohl die Reaktionszeit verlängert werden musste (Tabelle 1, Einträge 23-34). Es handelt sich also um eine sehr robuste, bei milden Temperaturen ablaufende Reaktion, die für eine spätere Polymerisation geeignet erscheint, sobald Monomer **11** in genügend reiner Form vorliegt.

⁸ M. Peña-López, M. Ayán-Varela, L. A. Sarandeses, J Pérez Sestelo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9905.

Tabelle 1. Optimierung der Kreuzkupplung von goldfunktionalisiertem Thiophen.



Eintrag	X	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit (h)	Ausbeute (%)
1	I	Acetonitril	60 °C	2	63
2	I	Acetonitril	60 °C	4	66
3	I	Toluol	60 °C	1.5	79
4	I	Toluol	60 °C	2.5	81
5	I	Toluol	60 °C	3.5	85
6	Br	Acetonitril	60 °C	2	90
7	Br	Acetonitril	60 °C	4	90
8	Br	Toluol	60 °C	1.5	94
9	Br	Toluol	60 °C	2.5	97
10	Br	Toluol	60 °C	3.5	98
11	Br	THF	60 °C	1.5	93
12	Br	THF	60 °C	2.5	95
13	Br	THF	60 °C	4	96
14	Br	DMF	60 °C	1.5	90
15	Br	DMF	60 °C	2.5	93
16	Br	DMF	60 °C	4	95
17	Br	Dioxan	60 °C	1.5	93
18	Br	Dioxan	60 °C	2.5	95
19	Br	Dioxan	60 °C	4	97
20	Br	Diethylether	Reflux	1.5	84
21	Br	Diethylether	Reflux	2.5	85
22	Br	Diethylether	Reflux	4	93
23	Br	THF	20 °C	3	87
24	Br	THF	20 °C	5	88
25	Br	THF	20 °C	10	91
26	Br	DMF	20 °C	3	87
27	Br	DMF	20 °C	5	87
28	Br	DMF	20 °C	10	89
29	Br	Dioxan	20 °C	3	86
30	Br	Dioxan	20 °C	5	87
31	Br	Dioxan	20 °C	10	90
32	Br	Toluol	20 °C	3	88
33	Br	Toluol	20 °C	5	87
34	Br	Toluol	20 °C	10	94

Zusammenfassung und Ausblick

Es ist erstrebenswert, goldfunktionalisierte Heterozyklen als Kreuzkupplungspartner zugänglich zu machen: So sollten sich so toxische Organozinverbindungen umgehen lassen und die Isolierbarkeit der Nukleophile trotzdem gegeben sein. Neben einer generellen Alternative zur Stille-Kupplung kann die goldbasierte Kupplung auch einen Beitrag zur Synthese halbleitender Polymer darstellen.

Im vorliegenden Fall wurde versucht, ein mit Gold und Bor funktionalisiertes Thiophen darzustellen, was gelungen ist, aber derzeit noch nicht isoliert werden konnte. Mittlerweile haben wir für andere System jedoch Funktionalisierungen, die zu nukleophilen Positionen am (Hetero-)aromatischen Ring führen etabliert, so dass wir dieses Projekt mit einer anderen synthetischen Strategie weiterverfolgen werden.

Deutlich mehr Erfolg hatte das Teilprojekt, in dem ein mit Brom und Gold funktionalisiertes Thiophen dargestellt wurde. Wider Erwarten lies sich dieses jedoch nicht polymerisieren, so dass die synthetische Strategie auf ein diheterozyklisches Monomer umgestellt wurde. Obwohl die Synthese dieses Bausteins dem des monoheterozyklischen Monomers ähnlich ist, gibt es weiter hin Schwierigkeiten bei der Isolation des mit Gold und Brom funktionalisierten Monomers, die weitere Optimierungen notwendig machen.

Es ist aber durch umfangreiche Studien zur Kreuzkupplung zwischen halogenierten Thiophenen und einem goldfunktionalisierten Thiophen gelungen, nachzuweisen, dass diese prinzipiell in sehr guten Ausbeuten möglich ist. Überraschenderweise werden mit bromierten Thiophenen bessere Ergebnisse erzielt als mit iodierten Thiophenen.

Durch diese Sondierungsarbeiten liegen nun genügend Kenntnisse dieser relativ neuartigen Chemie vor, so dass die im Antrag angestrebten Projekte weiter verfolgt werden können. Sobald die erste Publikation vorliegt, werden wir anstreben, einen DFG-Antrag einzureichen, um dieses Projekt mit mehr Kapazitäten ausbauen zu können.