

Anna Stoyanova (XII 0432)

**Nobelpreis für Chemie 2010: “Für
Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen in
organischer Synthese“.**

= R e f e r a t =

Vorgelegt am Lehrstuhl für Organische Chemie

UCTM Sofia, 2014

Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen und verwandte Reaktionen

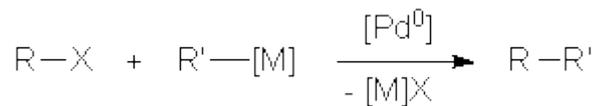
Palladium-katalysierte C–C-Verknüpfungsreaktionen - Einleitung

Eines der wichtigsten Teilgebiete der Organischen Chemie ist die Synthesechemie. Auf diesem Gebiet arbeitende Chemiker stehen vor der Herausforderung oftmals komplexe Verbindungen aus kleineren Molekülen zu synthetisieren. Um dies zu bewerkstelligen werden Reaktionen benötigt, die den Aufbau neuer Bindungen ermöglichen. Zu den wichtigsten Reaktionen gehören solche, die zur Verknüpfung von Kohlenstoff-Atomen dienen. Hierzu steht mittlerweile eine grosse Anzahl Reaktionen in vielen Varianten zur Verfügung. Besonders gut geeignete, etablierte Reaktionen sind häufig als sogenannte Namensreaktionen eng mit den Namen ihrer Entdecker verknüpft, z. B. die Grignard-Reaktion, die Diels-Alder-Cyclisierung oder die Wittig-Olefinierung - drei Reaktionen, die von so grosser Bedeutung sind, dass ihren Entdeckern der Nobelpreis für Chemie verliehen wurde.

Da sich allerdings nicht jede Reaktion auf jede Problemstellung anwenden lässt, werden stetig neue Reaktionen und Reaktionsvarianten entwickelt. Zu den neueren Methoden gehören auch die Palladium-katalysierten C–C-Verknüpfungsreaktionen, wie z. B. die sogenannten Kreuzkupplungen oder die Heck-Reaktion. Diese Reaktionen haben mittlerweile einen so hohen Stellenwert in der Organischen Synthesechemie erreicht, dass Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi und Akira Suzuki für ihre Arbeiten auf diesem Gebiet der Nobelpreis für Chemie 2010 zuerkannt wurde ([Link zur offiziellen Nobelpreis-Seite](#)).

Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen

Zu den prominentesten Palladium-katalysierten Reaktionen gehören die Kreuzkupplungen. Die verschiedenen Varianten lassen sich auf das unten dargestellte allgemeine Reaktionsschema vereinfachen. So reagiert bei einer Kreuzkupplung ein elektrophiles Substrat R–X mit einem nucleophilen Reaktionspartner R'–[M] in Gegenwart eines Palladium-Katalysators unter Ausbildung einer neuen C–C-Bindung zu einem Molekül R–R'. Gängige Reste R sind Aryl, Alkenyl, Alkynyl und Benzyl, teilweise auch Alkyl oder Acyl, R' ist in der Regel Aryl, Alkenyl, Alkynyl oder Alkyl. Als Gruppe X wird häufig Brom, Iod oder Triflat (Trifluormethansulfonat) eingesetzt. Die Gruppe [M] bezeichnet einen - meist metallorganischen - Rest, z. B. Zink-, Zinn-, Magnesium- aber auch Bor-Organyle.

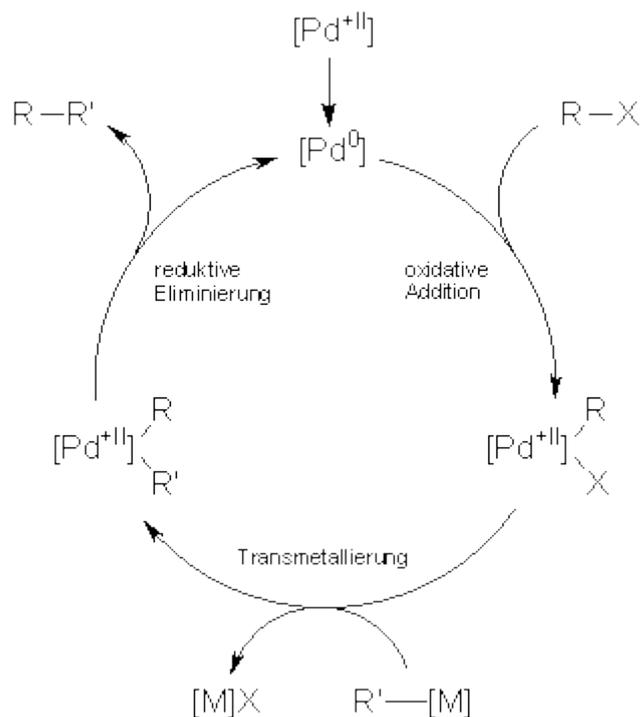


Allgemeines Reaktionsschema für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen

Mechanismus Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen

Der grundlegende Mechanismus lässt sich für alle Kreuzkupplungen auf drei wesentliche Schritte reduzieren :

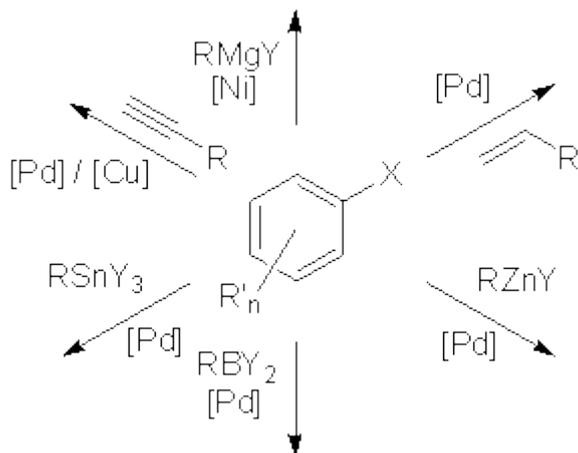
1. Im ersten Schritt reagiert der $[Pd^0]$ -Katalysator, der in der Regel *in situ* aus Pd^{2+} -Verbindungen generiert wird, in einer oxidativen Addition mit dem elektrophilen Reaktionspartner $R-X$ unter Insertion des Palladiums in die $R-X$ -Bindung zu einer Spezies $R-[Pd]-X$.
2. Die $R-[Pd]-X$ -Spezies kann nun in einer Transmetallierung mit dem nucleophilen Reagenz $R'-[M]$ reagieren. Hierbei wird der organische Rest R' gegen die Gruppe X ausgetauscht und auf das $[Pd]$ übertragen. Man erhält eine Spezies $R-[Pd]-R'$.
3. Anschließend kommt es zu einer reduktiven Eliminierung: Das $[Pd]$ verlässt die $R-[Pd]-R'$ -Spezies, die $C-C$ -Bindung zwischen R und R' wird aufgebaut, und man erhält das Zielmolekül $R-R'$ sowie den regenerierten $[Pd^0]$ -Katalysator.



Allgemeiner Mechanismus für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen

Palladium-katalysierte C–C-Verknüpfungsreaktionen

Seit den ersten Publikationen zu Palladium-vermittelten C–C-Verknüpfungsreaktionen gab es eine große Anzahl von Entwicklungen auf diesem Gebiet. Die verschiedenen Varianten bieten Verknüpfungsmöglichkeiten für eine Vielzahl von Substraten, oft mit einer hohen Toleranz gegenüber anderen funktionellen Gruppen im Molekül. So lassen sich neben Grignard-Verbindungen z. B. auch Zink-, Zinn- oder Bor-organische Verbindungen sowie Alkene und Alkine einsetzen. Und nicht nur der Aufbau von C–C-Bindungen ist möglich, in manchen Fällen können auch C–Heteroatom-Bindungen geknüpft werden. Viele dieser Reaktionen sind eng mit den Namen ihrer Entdecker verknüpft. Einige der wichtigsten werden auf den folgenden Seiten vorgestellt.



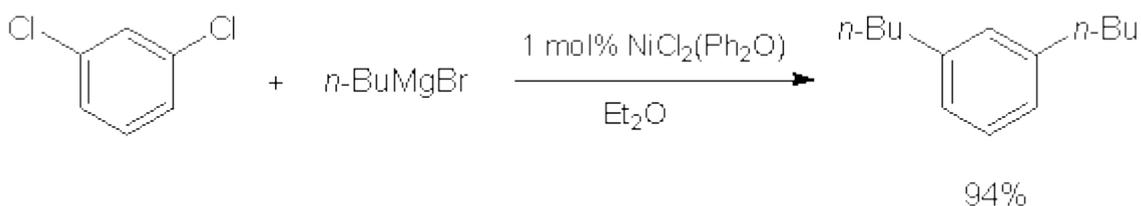
Reaktionsmöglichkeiten für Palladium-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen

Palladium-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen - Übersicht 1

Während bei frühen Forschungsarbeiten zu Kreuzkupplungen auch Nickel als Katalysator eingesetzt wurde, ging die Entwicklung bald hin zu Palladium-Katalysatoren. Viele der in der 1970er Jahren entdeckten Reaktionen gehören mittlerweile zu den etablierten Synthesemethoden der Organischen Chemie.

Kumada-Kupplung

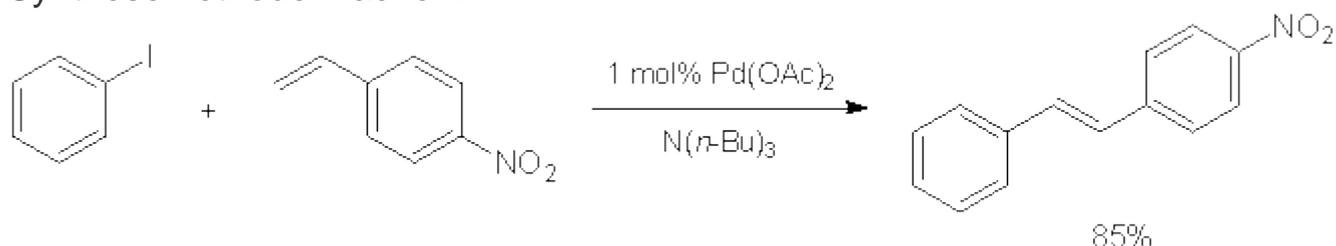
Kumada et al. publizierten im Jahre 1972 eine Nickel-katalysierte Methode zur Kreuzkupplung von Magnesium-organischen Verbindungen (Grignard-Reagenzien) mit Alkenyl- und Arylchloriden. Die Reaktion kann auch mit Palladium-Katalysatoren durchgeführt werden. Nachteil ist die hohe Reaktivität der eingesetzten Grignard-Verbindungen und die damit verbundene Inkompatibilität zu vielen funktionellen Gruppen.



M. Kumada, K. Tamao, K. Sumitani (1972)

Heck-Reaktion

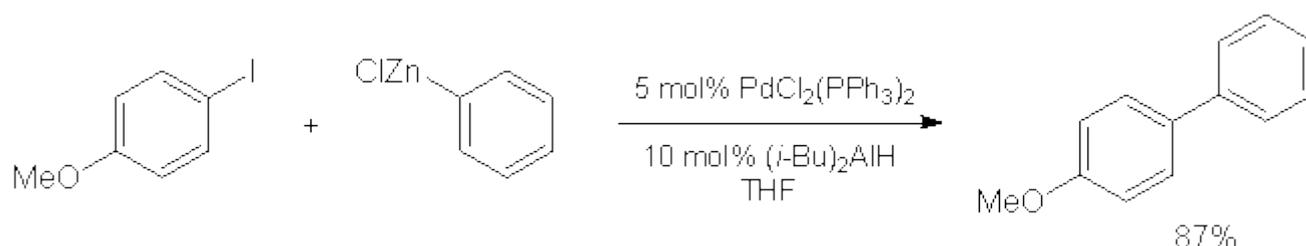
Nach ersten Veröffentlichungen zu Palladium-vermittelten C–C-Verknüpfungsreaktionen publizierten Heck et al. 1972 die klassische Variante der Palladium-katalysierten Alkenylierung, Arylierung und Benzylisierung von Alkenen. Bei der sogenannten Heck-Reaktion handelt es sich formal nicht um eine klassische Kreuzkupplung. Der Mechanismus verläuft nicht über eine Transmetallierung. Stattdessen wird die neue C–C-Bindung durch eine Addition einer Palladium-organischen Verbindung an das Alken gebildet. Dieser besondere Mechanismus eröffnet viele verschiedene mögliche Folgereaktionen und Reaktionsvarianten, die die Heck-Reaktion zu einer äußerst vielfältigen Synthesemethode machen.



R. F. Heck, J. P. Nolley Jr. (1972)

Negishi-Kupplung

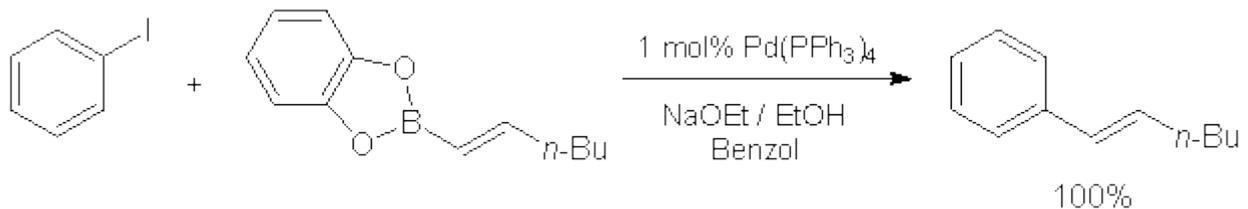
Bei der von Negishi et al. 1977 vorgestellten Kreuzkupplung werden Zink-organische Verbindungen als nucleophile Kupplungspartner eingesetzt. Als Katalysatoren können sowohl Palladium- als auch Nickel-Verbindungen verwendet werden. Vorteil der Negishi-Kupplung ist die Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen.



E. Negishi, A. O. King, N. Okukado (1977)

Suzuki-Kupplung

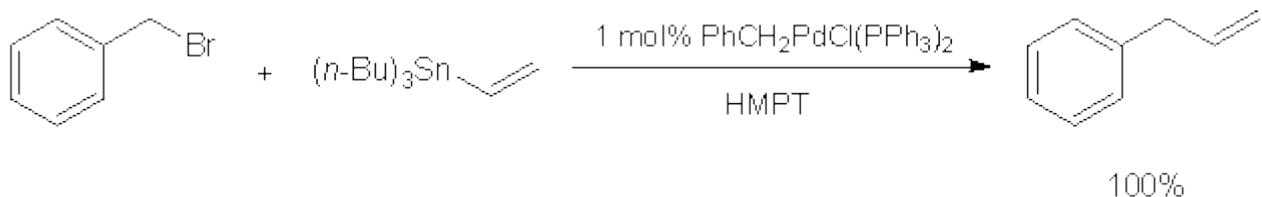
Für Kreuzkupplungen nach Suzuki et al. werden Bor-organische Verbindungen verwendet, z. B. Alkenylborane, die in vielen Fällen leicht durch Hydroborierung aus den entsprechenden Alkinen zugänglich sind. Suzuki-Kupplungen laufen in der Regel in Gegenwart von Basen ab, um die eingesetzten Borane in Borate zu überführen, die die eigentlichen Reaktionspartner für die Transmetallierung darstellen.



A. Suzuki, N. Miyaura (1979)

Stille-Kupplung

Nach Stille et al. können auch Zinn-organische Verbindungen als nucleophile Kupplungspartner in Kreuzkupplungen eingesetzt werden. Die leichte Verfügbarkeit Zinn-organischer Verbindungen macht die Stille-Kupplung zu einer häufig eingesetzten Synthesemethode.

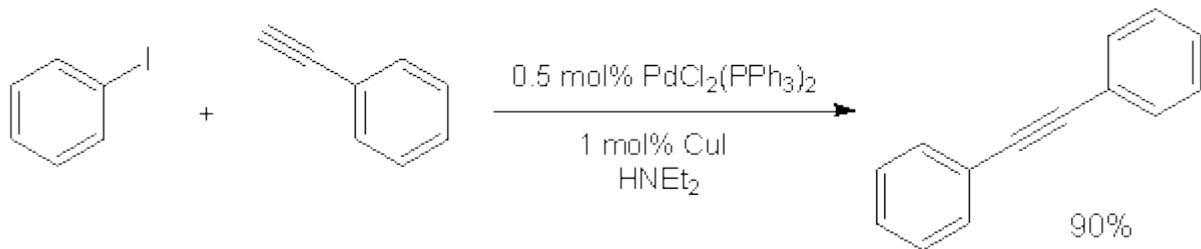


J. K. Stille, D. Milstein (1979)

Sonogashira-Kupplung

Sonogashira et al. stellten mit ihrer Methode eine Möglichkeit vor, terminale Alkine in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen einzusetzen. Reaktionspartner für die Transmetallierung sind Alkynyl-Kupfer-Verbindungen, die in einem parallel ablaufenden Katalysezyklus

aus den Alkinen und einem Kupfer-Katalysator für die Kreuzkupplung bereitgestellt werden.



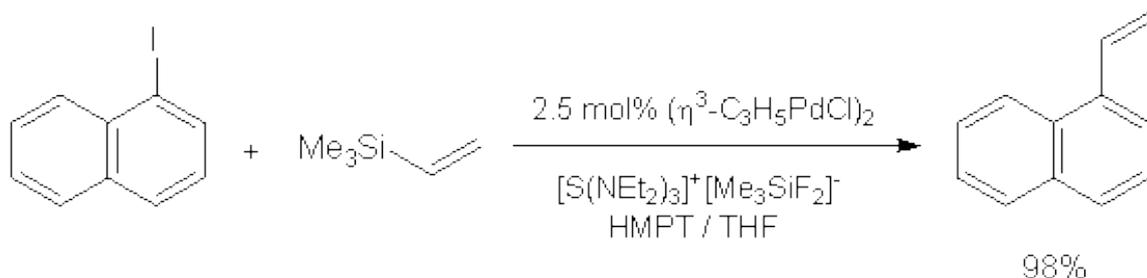
K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara (1975)

Palladium-katalysierte C–C-Verknüpfungsreaktionen - Übersicht 2

Den hohen Stellenwert Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen unterstreichen die im Laufe der Zeit hinzugekommenen Varianten, die die Auswahl an Reaktionspartnern für Kreuzkupplungen erweitern und sogar die Knüpfung von C–Heteroatom-Bindungen ermöglichen.

Hiyama-Kupplung

Nach Hiyama et al. können auch Silicium-organische Verbindungen als nucleophile Kupplungspartner verwendet werden, deren leichte Handhabbarkeit einen großen Vorteil darstellt. Die Reaktion wird zur Aktivierung der Silicium-organischen Verbindung für die Kreuzkupplung in Gegenwart eines Fluorid-haltigen Reagenzes durchgeführt.

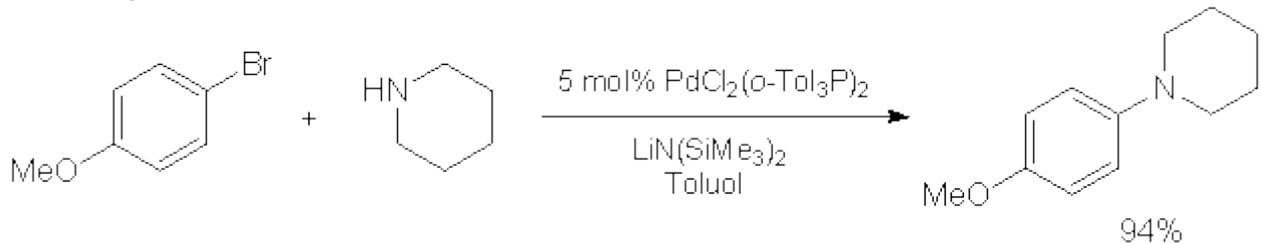


T. Hiyama, Y. Hatanaka (1988)

Buchwald-Hartwig-Aminierung

Mitte der 1990er Jahre wurden in den Arbeitsgruppen von Buchwald und Hartwig unabhängig voneinander erst Methoden zur Kreuzkupplung von

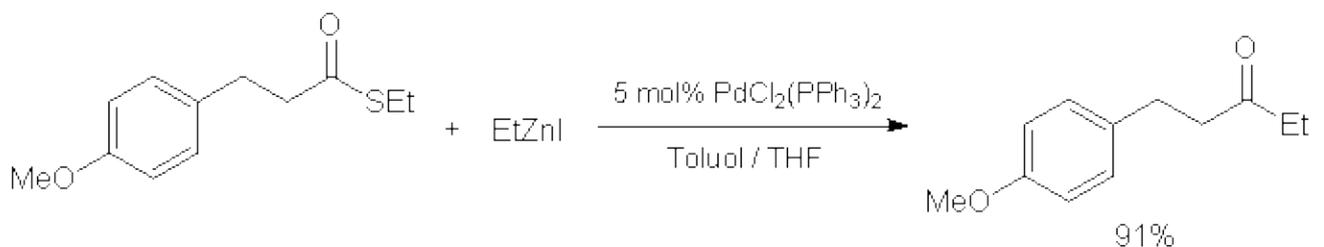
Amino-Zinn-Verbindungen und kurz darauf von Aminen mit Aryl-Verbindungen entwickelt. Die sogenannte Buchwald-Hartwig-Aminierung stellt mittlerweile eine etablierte Methode zur Bildung von Aryl-N-Bindungen dar.



J. F. Hartwig, J. Louie (1995)

Fukuyama-Kupplung

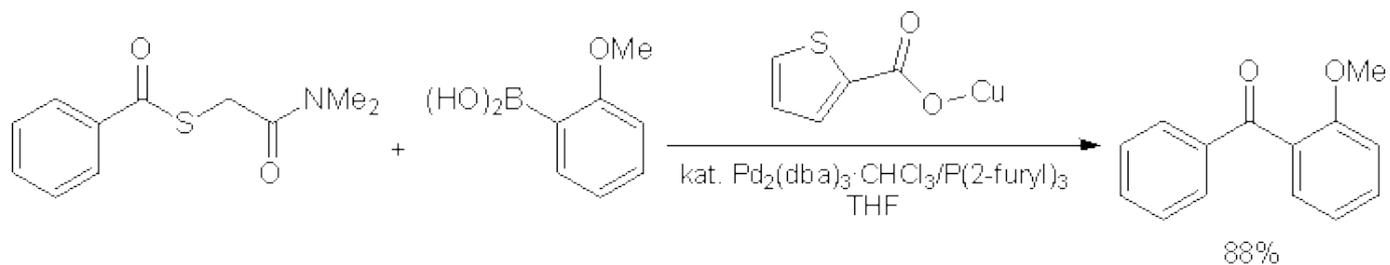
Die 1998 von Fukuyama et al. vorgestellte Kupplungsreaktion ermöglicht die Umsetzung von Thioestern und Zink-organischen Verbindungen zu Ketonen.



T. Fukuyama, H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita (1998)

Liebeskind-Srogl-Kupplung

Im Jahr 2000 stellten Liebeskind und Srogl ihre Variante der Umsetzung von Thioestern zu Ketonen vor. Als nucleophile Kupplungspartner werden Bor-organische Verbindungen eingesetzt.



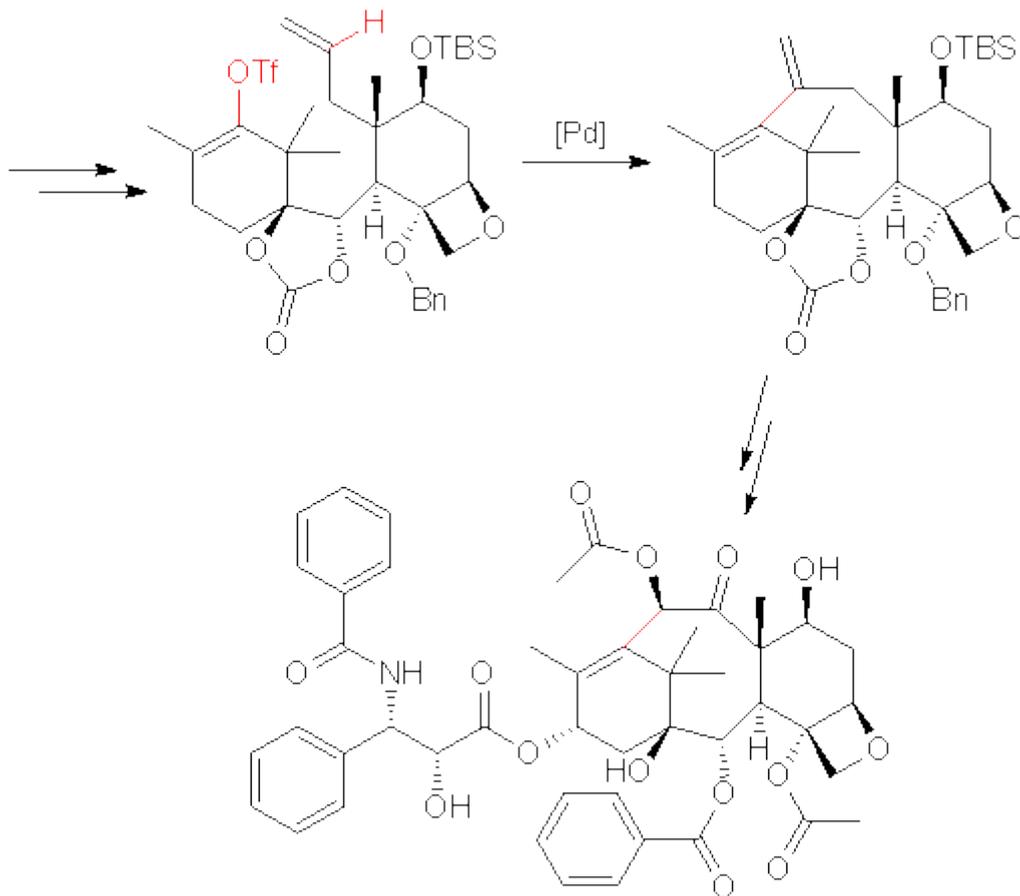
L. S. Liebeskind, J. Srogl (2000)

Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen und verwandte Reaktionen - Anwendungen

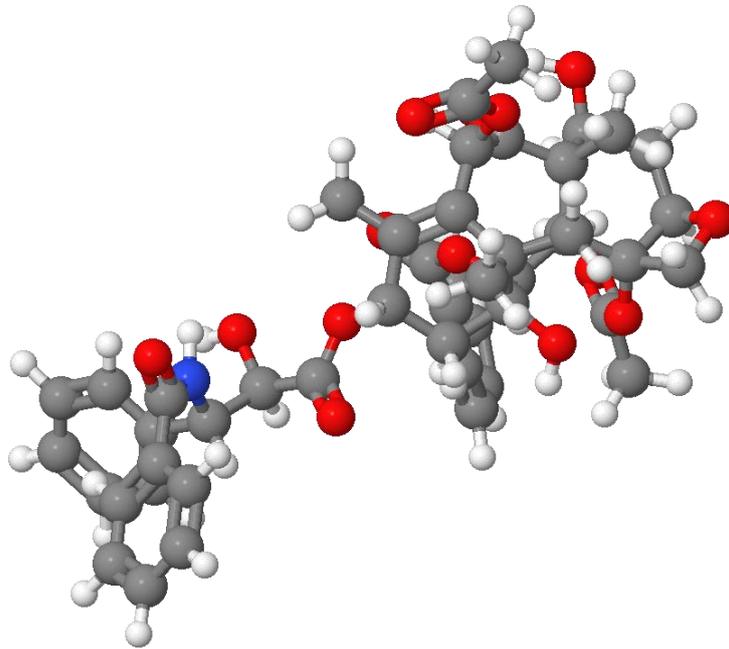
Seit ihrer Entdeckung haben sich die Palladium-katalysierten C–C-Verknüpfungsreaktion immer mehr zu wichtigen Synthesemethoden entwickelt. Sie bieten oftmals gute Alternativen zu anderen Reaktionen oder machen manche Transformationen überhaupt erst möglich. So wurden Pd-katalysierte Heck-Reaktionen und Kreuzkupplungen mittlerweile in einer Vielzahl von Totalsynthesen komplexer Natur- und Wirkstoffe erfolgreich eingesetzt, was anhand zweier Beispiele verdeutlicht wird.

Taxol®-Synthese von Danishefsky et al.

Paclitaxel - auch bekannt unter dem Markennamen Taxol® - ist ein Taxan aus der Rinde der pazifischen Eibe, das anticarcinogene Wirkung aufweist und mittlerweile eines der weltweit umsatzstärksten Krebsmedikamente ist. Es kommt in der Eibenrinde allerdings nur in sehr geringen Mengen vor, so dass das Interesse an synthetischen Zugängen groß ist. Da es zudem durch seine komplexe Struktur viele Herausforderungen an die Synthesechemie stellt, hat sich in den 1990er Jahren eine Vielzahl von Arbeitsgruppen weltweit mit Synthesewegen zu Taxol® beschäftigt. Danishefsky et al. veröffentlichten 1995 eine der ersten Totalsynthesen. Ein Schlüsselschritt ihrer Synthese ist eine intramolekulare Heck-Reaktion, über die der zentrale achtgliedrige Ring des Zielmoleküls geschlossen wird.



Taxol®-Synthese von Danishefsky et al. (1995): Intramolekulare Heck-Reaktion als Schlüsselschritt zum Aufbau des Achtringes



Jmol

3D-Darstellung von Taxol®