

## **Negishi- Kupplung**

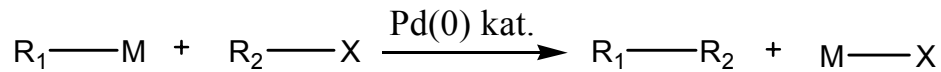
### **Vortrag im Rahmen des Seminars zum organisch- chemischen fortgeschrittenen Praktikum von Stefanie Böhm und Wiebke Zander**

#### **Inhalt**

- Überblick über verschiedene Pd- katalysierte Kreuzkupplungen
- Die Negishi- Kupplung
- Reaktionsmechanismus
- Abgangsgruppen
- Katalysatoren
- Darstellung der Zinkorganyle
- Negishi- Kupplung mit Carbonsäuren
- Alkin-Alken- Kupplungen
- Darstellung terminaler Alkine
- Kupplungen mit Heteroaromaten
- Alkyl- Alkyl- Kupplungen
- Festphasensynthese

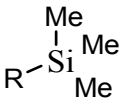
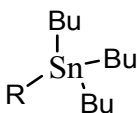
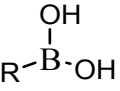
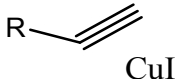
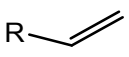
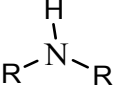
## Pd- katalysierte Kreuzkupplungen

Mit Hilfe der Kreuzkupplung können C-C- Bindungen geknüpft werden. Dabei reagieren organische Verbindungen mit Halogenen, Triflaten oder ähnlichen Abgangsgruppen mit metallorganischen Reagenzien unter Übergangsmetallkatalyse.



Die Metallorganischen Reagenzien fungieren dabei als Nucleophile. Es werden unterschiedliche Metalle verwendet, die unterschiedliche Nucleophilien aufweisen und damit bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen und Substraten eingesetzt werden können.

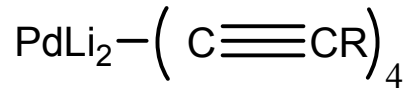
Damit eröffnet sich eine große Bandbreite von Kupplungsmöglichkeiten. Die wichtigsten Kreuzkupplungen davon sind hier abgebildet:

Hiyama-Reaktion	Kumada-Reaktion	Stille-Reaktion	Suzuki-Reaktion
	$R-Mg-Br$		
Silan	Grignard	Stannan	Boronsäure
Sonogashira-Reaktion	Heck-Reaktion	Buchwald-Hartwig-Reaktion	Negishi-Reaktion
			$R-Zn-Br$
Alkin	Alken	Amin	Zinkorganyl

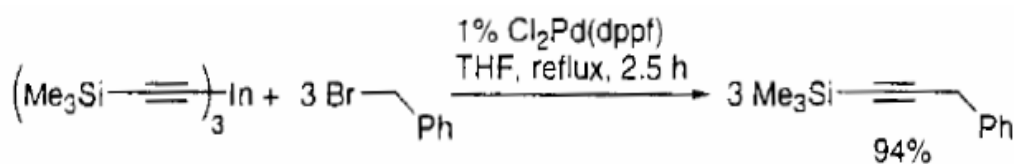
Die Magnesiumverbindungen der Kumada- Reaktion zum Beispiel sind viel reaktiver als die Reagenzien der Stille- Reaktion, dafür tolerieren sie auf Grund ihrer Reaktivität wenige funktionelle Gruppen. Bei der Sonogashira- und der Heck- Reaktion werden Mehrfachbindungen direkt an das Übergangsmetallzentrum des Katalysators addiert.

Es ist noch nicht die volle Bandbreite aller Metalle in Kreuzkupplungsreaktionen erforscht. Aber man versucht durch Experimente mit bisher nicht verwendeten Metallen die Palette der möglichen Edukte zu erweitern.

Alkalimetalle in der Pd- katalysierten Kreuzkupplung benötigen stöchiometrische Mengen Katalysator, da sie anstelle der Phosphin- Liganden treten können und somit die Regenerierbarkeit des Katalysators unmöglich machen.

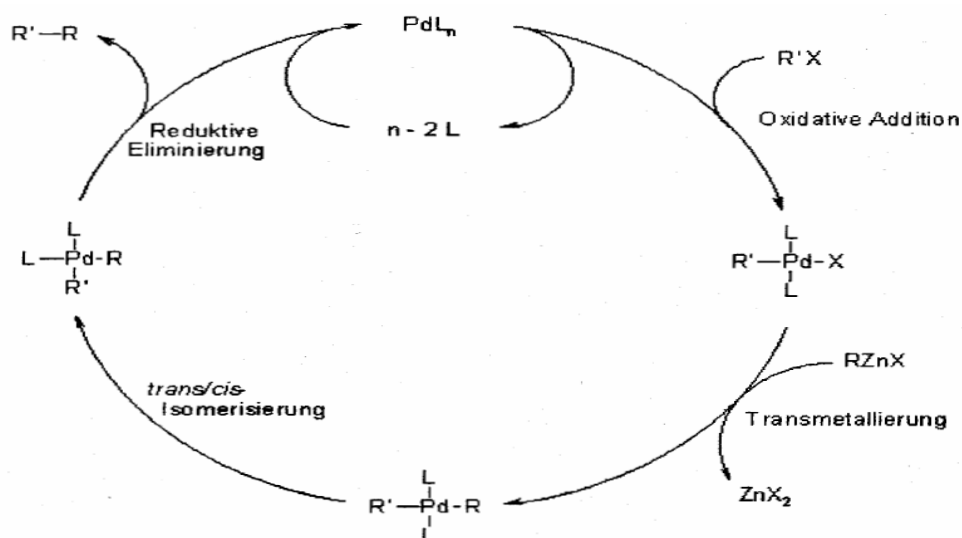


Indium bietet nach neusten Erkenntnissen eine Möglichkeit zur Darstellung disubstituierter Alkine mit guten Ausbeuten. Es ist noch nicht die volle Bandbreite aller Metalle in Kreuzkupplungsreaktionen erforscht.



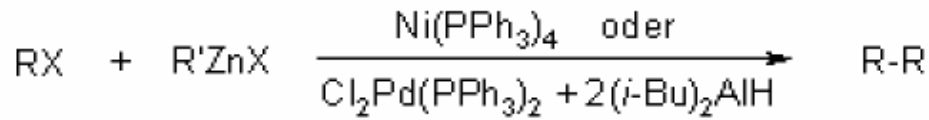
Der allgemeine Mechanismus einer Übergangsmetall- katalysierten Kreuzkupplung verläuft über eine oxidative Addition bei der der Katalysator an die Halogen- organo Spezies lagert. Dabei wird das Palladium (0) zu Palladium (II) oxidiert. Es handelt sich um einen 16 e<sup>-</sup> Komplex. Anschließend folgt eine Transmetallierung, bei der die zweite Organospezies an das Übergangsmetall gekoppelt wird. Durch trans/cis Isomerisierung findet eine Umlagerung der Liganden statt, so dass eine reduktive Eliminierung zu dem Produkt erfolgen kann. Der aktive Palladium (0)- Komplex wird meistens *in situ* aus stabileren Pd (II)-Komplexen hergestellt (s.u.)

Allgemeiner Mechanismus:



## Negishi- Kupplung

Bei der Negishi- Kupplung handelt es sich um eine Kreuzkupplung mit Zinkorganyle. Die Zinkorganyle werden von Alkyl- bzw. Arylhalogenen oder Triflaten alkenyliert oder aryliert und es entstehen neue C-C Bindungen.



R = Alkenyl, Aryl, Allyl, Benzyl, Propargyl

R' = Alkenyl, Aryl, Alkinyl, Alkyl, Benzyl, Allyl

Nach neueren Erkenntnissen können auch Alkyl- Alkyl Kupplungen durchgeführt werden.

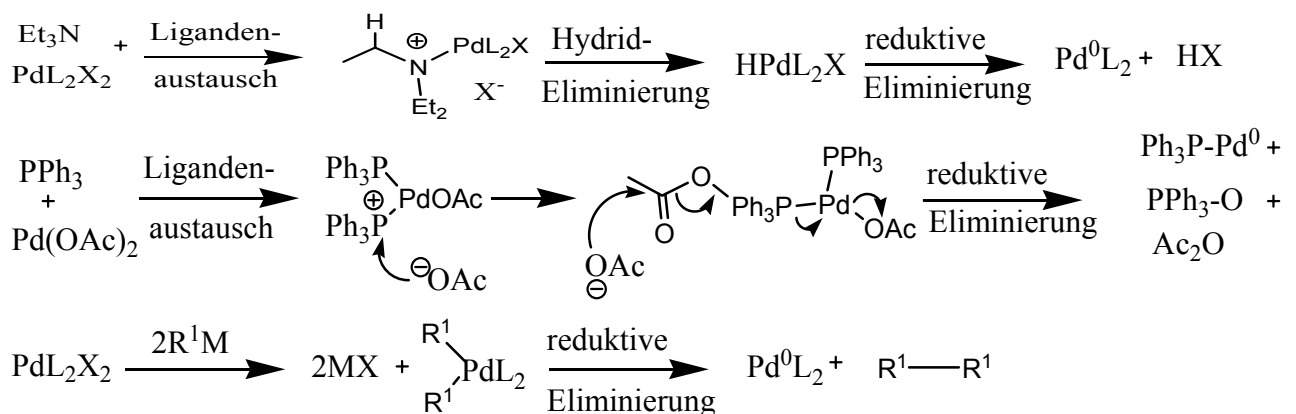
Der Vorteil der Negishi Reaktion ist, das Zink weniger reaktiv ist und so viele funktionelle Gruppen toleriert und dabei häufig noch gute Ausbeuten erzielt. Die Zinkorganyle sind außerdem gut zugänglich. Sie können auch *in situ* hergestellt werden.

## Palladium- Katalysatoren

Tetrakis(triphenylphosphin)- Palladium (0) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ), das Tris(dibenzyliden-aceton)- Palladium (0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) oder der Chloroform- Komplex  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  sind die bekanntesten Palladium- Komplexe. Vorteil dieser Palladium Katalysatoren ist, dass sie relativ stabil und lagerbar sind und eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen.

Stabile Ausgangsverbindungen zur *in situ* Darstellung der Palladium (0)- Komplexe sind beispielsweise die Palladiumsalze  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und  $\text{PdCl}_2$ .

Einige Möglichkeiten zur Darstellung des aktiven Komplexes aus den Salzen.

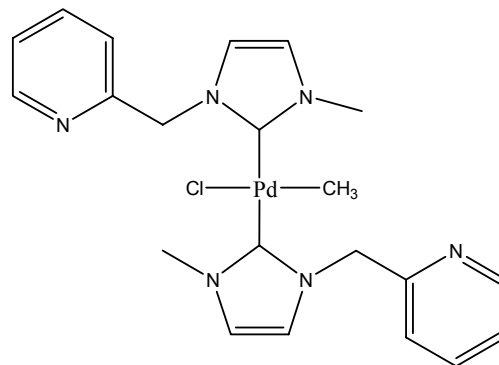


Stabile Palladiumkatalysatoren befolgen die  $18e^-$  Regel (max.  $18e^-$  in der äußeren Schale). Diese Komplexe sind allerdings nicht reaktiv. Erst durch reduktive Eliminierung zum  $14e^-$  Komplex erhält man die reaktive Stufe des Palladium (0).

Es werden auch weitere Übergangsmetalle als Katalysatoren eingesetzt (Ni).

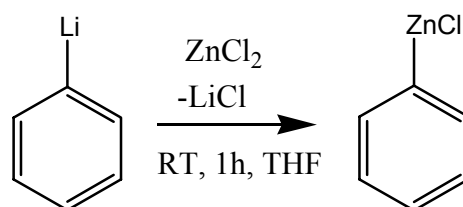
Der herkömmliche Ligand für die Palladium- Katalysatoren war bisher  $PPh_3$ . Damit werden gute Ausbeuten erzielt, allerdings kann als Nebenreaktion die  $\beta$ -Hydrid Eliminierung auftreten. Man hat festgestellt, dass sterisch anspruchsvollere Phosphin- Liganden die Aktivität des Palladiums steigern. Weitere Phosphin- Liganden wären z.B.  $PCy_3$  und  $Pt-Bu_3$ .

Um die oxidative Kupplung von Alkylhalogeniden zu erleichtern, wurden NHC-Liganden entwickelt, die die Elektronendichte am Palladium erhöhen sollen. Mit diesen Liganden können auch reaktionsträge Verbindungen, wie Arylchloride, umgesetzt werden.



### Darstellung der Zinkorganyle

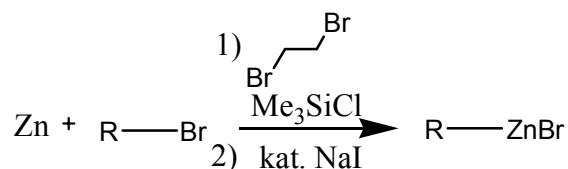
Für die Darstellung der Zinkorganyle gibt es verschiedene Möglichkeiten. Eine einfache Herstellung verläuft über die Transmetallierung. Hierfür werden meistens Lithiumorganyle verwendet.



Die am häufigsten angewandte Methode ist die oxidative Addition. Dabei wird reines Zink, in Form von Pulver, Staub oder Granulat, mit Alkylhalogeniden umgesetzt. Der Vorteil dieser Reaktion ist, dass sie verträglicher für funktionelle Gruppen ist. Allerdings ist für die Umsetzung von Alkylchloriden und -bromiden hochreaktives Zink, meist in Form von Zinkstaub, nötig.

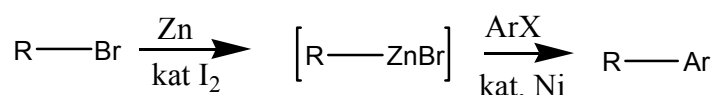


Es gibt zwei Varianten diese Reaktion zu beschleunigen. Bei der Knochel Variante wird Zinkstaub mit 1,2-Dibromethan und  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  aktiviert und reagiert dann in Anwesenheit katalytischer Mengen  $\text{NaI}$  mit Alkylbromiden.



Mit dieser Variante lassen sich auch Alkylchloride umsetzen.

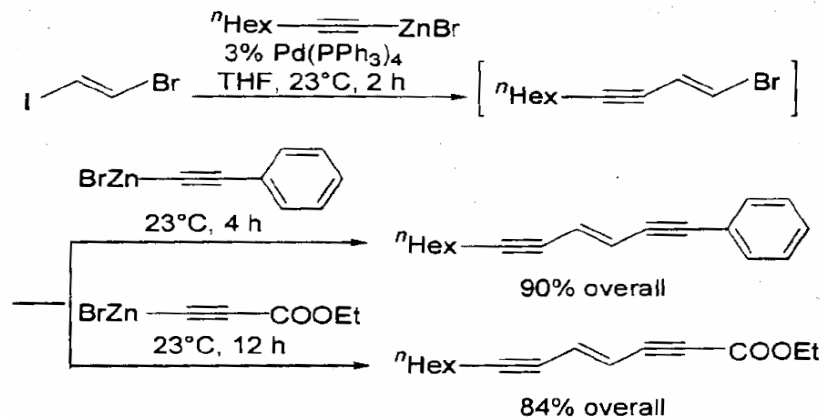
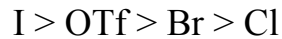
Die zweite Möglichkeit ist, Iod als Katalysator zuzugeben. Bei dieser Reaktion hat das Iod zwei Funktionen. Zum einen oxidiert Iod durch sein Redoxpotential das Zink, was zu einer reinen und aktiven Metalloberfläche führt. Zum anderen reagieren die bei der Zinkoxidation gebildeten Iodid- Ionen mit dem Alkylchlorid bzw. -bromid zu den reaktiveren Alkyljodiden.



Bei dieser Reaktion können Zinkkörner bis zu einem Durchmesser von 2 mm eingesetzt werden. Bei dieser *in situ* Reaktion werden außerdem viele funktionelle Gruppen wie Ether, Ester, Nitrile und Amide toleriert. Die Zinkorganyle ergeben exzellente Ausbeuten in Pd und Ni katalysierten Kreuzkupplungen.

## Abgangsgruppen

Bei der Reihenfolge der Abgangsgruppen muss bedacht werden, dass OTf nur in Anwesenheit von LiCl reagiert. Dies liegt daran, dass der Palladium-Komplex mit der Triflatgruppe reaktionsträge ist und durch den Ligandenaustausch mit den Chloridionen aktiviert wird.



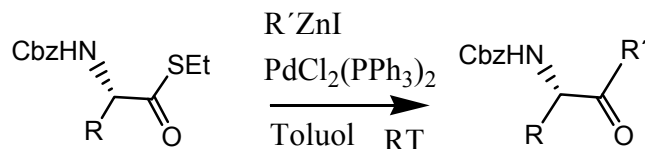
## Reaktion mit Carbonsäuren

Carbonsäuren können über die Bildung von Thioestern in einer Negishi Kreuzkupplung selektiv zu Ketonen reagieren. Die Keton Darstellung verläuft unter milden Bedingungen, so dass weitere funktionelle Gruppen wie Aldehyde, Ketone, Ester und Arylbromide toleriert werden.

Als Zinkreagenzien können auch Ester und geschützte Amine fungieren.

Mit Hilfe dieser Reaktion können Aminosäuren, deren Aminogruppe geschützt ist, in Aminoketone umgewandelt werden.

Die Thioester weisen eine hohe Chemoselektivität gegenüber weiteren funktionellen Gruppen auf (z.B. Arylbromide)



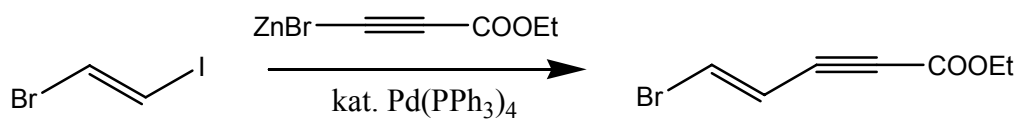
Cbz: Benzyloxycarbonyl (Schutzgruppe)

## Vergleich von Negishi und Sonogashira Kupplung

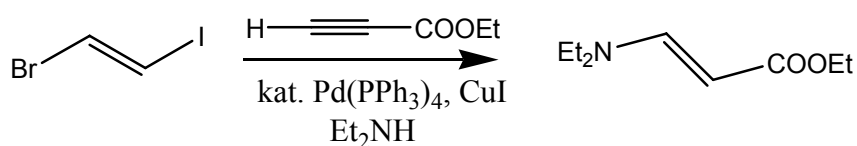
### Alkin- Alken- Kupplungen

Die Alkin- Alken- Kupplung mit einer Sonogashira- Reaktion hat den Nachteil, dass Homo- Kupplungen der Alkine und Nebenreaktionen des Michael- Typs ablaufen. Außerdem können keine Alkine mit elektronenziehenden Substituenten eingesetzt werden. Eine Lösung des Problems bietet hier der Einsatz der Negishi- Reaktion zur Erhaltung der gewünschten Kupplungsprodukte.

Negishi- Reaktion:

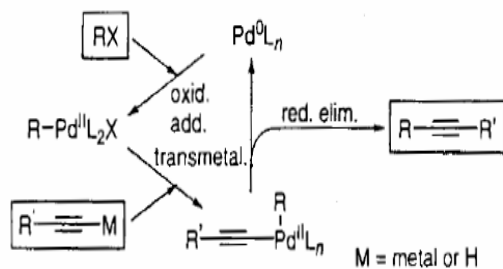


Sonogashira- Reaktion:

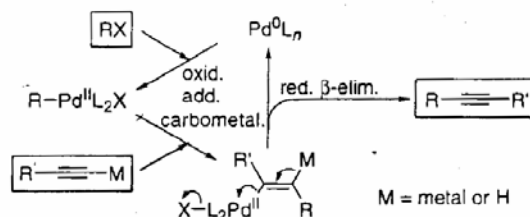


Der allgemeine Mechanismus der Kreuzkupplungen für Alkine ist noch nicht geklärt. Für eine vollständige Aufklärung wäre eine Isolation des Palladium- Organo- Komplexes notwendig. Auf Grund dessen gibt es unterschiedliche Vorschläge, die aber alle von einem Kreislauf ausgehen.

Allgemeiner Mechanismus:



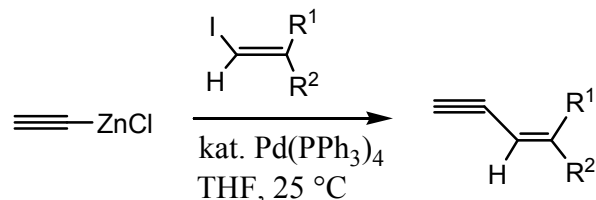
Nach Negishi:



Bei dem ersten Schritt handelt es sich in beiden Fällen um eine oxidative Addition. Der nächste Schritt des allgemeinen Mechanismus ist die Transmetallierung mit anschließender reduktiven Eliminierung zu dem Kreuzkupplungsprodukt. Bei Negishi findet eine 1,2- Addition an das Metallorganyl statt. Es folgt eine reduktive  $\beta$ - Eliminierung zum Produkt und die Regeneration des Katalysators.

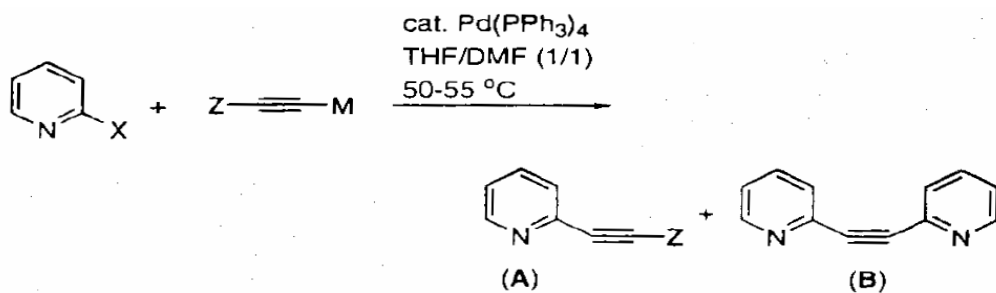
## Darstellung terminaler Alkine

Mit Hilfe der Negishi- Reaktion können selektiv terminale Alkine mit funktionellen Gruppen hergestellt werden.



## Kupplung von Heteroaromaten

Für eine Kupplung von Alkinen mit Heteroaromaten spielt sowohl die Sonogashira- als auch die Negishi- Kupplung eine Rolle.

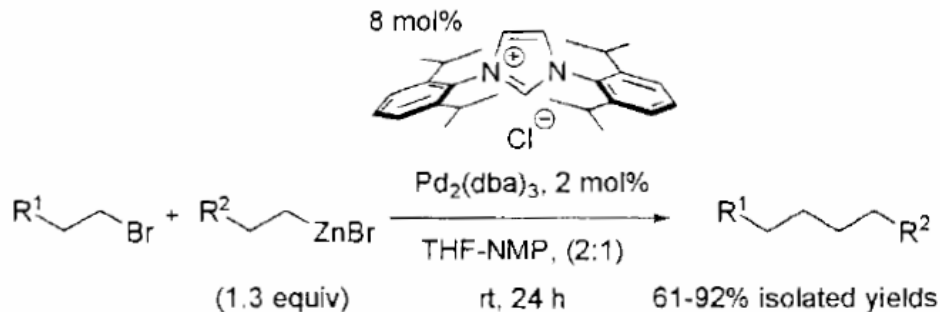


Z	X	M	Time, h	Yield, %	
				(A)	(B)
H	Br	MgBr	24	<2	65
H	Br	ZnBr	24	21	44
H	I	ZnBr	5	70	<2
BrZnOCMe <sub>2</sub>	Br	ZnBr	8	83	-

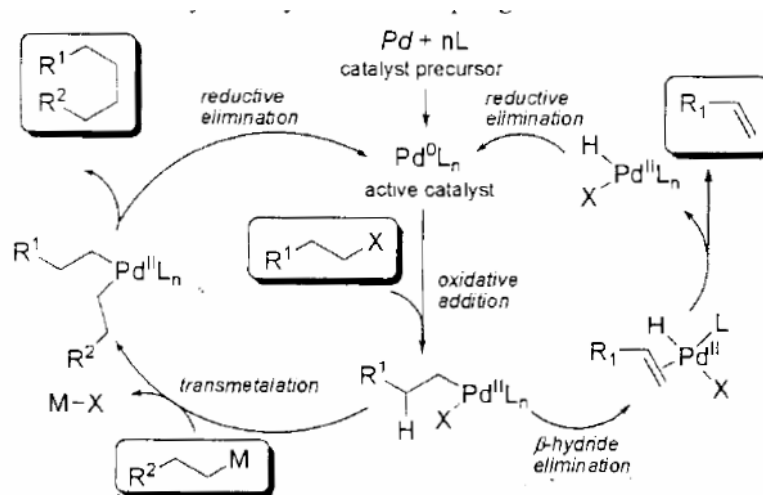
Die Negishi- Reaktion ist dabei in der Lage zu moderate Ausbeuten zu gelangen.

## Alkyl- Alkyl- Kupplungen

Alkyl- Alkyl Kupplung mit einem NHC Ligand:



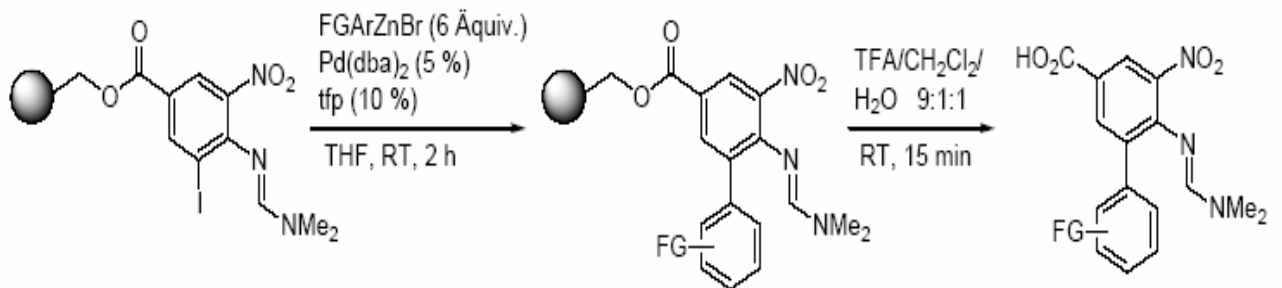
Alkyl- Alkyl- Kupplungen waren lange Zeit problematisch. Ein Problem war die oxidative Addition des Halogenalkans an das Palladiumzentrum. Diese Addition muss über einen  $S_N^2$ -Mechanismus erfolgen. Zur Erhöhung der Elektronendichte am Palladium wird mit NHC-Liganden experimentiert. Mit Hilfe dieser Liganden konnten Alkyl- Alkyl- Kupplungen bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Um zu gewünschten Produkt zu gelangen, sollten eine  $\beta$ -Hydrid-Eliminierungen zum Alken vermieden werden.



## Festphasensynthese

Mit Hilfe der Negishi Kupplung können auch polymergebundene Ausgangsverbindungen für andere Reaktionen dargestellt werden. Dabei wird das Polymer (Eduktharz) mit funktionalisierten Zinkorganyl Verbindungen umgesetzt. Als funktionelle Gruppen können sowohl elektronenziehende als auch elektronenschiebende Gruppen dienen.

Die Katalysatormenge ist identisch mit der in Lösung. Allerdings wird bei der Festphasensynthese ein Überschuss an Zinkorganylen eingesetzt, um einen vollständigen Umsatz der polymergebundenen Kupplungsprodukte zu gewährleisten.



## Literaturangaben

- Clayden, Greeves, Warren, Wothers, Organic Chemistry, Oxford University Press, New York, 2004, S. 1322 ff
- Reinhard Brückner, Reaktionsmechanismen, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2003, S. 706 ff
- N.Hadei, E. A. B. Kantchev, C.J. O'Brien, M. G. Organ, Org. Lett., 2005, 7, 3805-3807
- S. Huo, Org.Lett., 2003, 5, 423-425
- H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, S.- C. Lin, L. Li, T. Fukuyama, J. Braz. Chem. Soc., 1998, 9, 381-387
- Qian, Huang, Negishi, Org. Lett., 2004, Vol. 6, S. 1531-1534
- Negishi, Qian, Zeng, Anastasia, Babinski, Org. Lett., 2003, Vol.5, S. 1597-1600
- Hadei, Assen, Kantchev, O'Brien, Organ, Org. Lett., 2005, Vol. 7, S. 3805-3807
- Negishi, Anastasia, Chem. Rev., 2003, S. 1979-2017
- Wolfgang Dohle, Dissertation, 2002, Universität München
- <http://sylvester.bth.rwth-aachen.de/dissertationen/2003/201/03-201.pdf>