

Wiebke Prilop

Hannover, den 30.10.06

*Dihalogenide in der
Kreuzkupplung
(Negishi-Kupplung)*

Vortrag im Rahmen des Seminars zum organisch-
chemischen Fortgeschrittenen Praktikum WS
2006/2007



Professor Ei-ichi Negishi

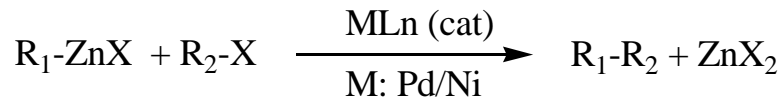
Inhaltsverzeichnis

- 1 Kreuzkupplung nach Negishi
- 2 Palladium katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen
 - 2.1 Gegenkationen
 - 2.2 Abgangsgruppen
 - 2.3 Palladium-Katalysatoren, Zusatzstoffe und Lösungsmittel
 - 2.4 Mechanismus
- 3 Verschiedene Kombinationen der Negishi-Kreuzkupplung:
Beispiele
 - 3.1 Alkenyl-Aryl, Aryl-Alkenyl Kupplung
 - 3.2 Alkenyl-Allyl Kupplung
 - 3.3 Alkyl-Alkenyl und Alkenyl-Alkyl Kupplung
- 4 Dihalogenide: durch Negishi Kupplung zum trisubstituierten Alken
- 5 Anwendung
- 6 Literaturangaben

1 Kreuzkupplung nach Negishi

Im Jahr 1977 hat Professor Negishi (Purdue University, USA) eine Methode veröffentlicht, mit der es möglich war unsymmetrische Biaryle in guten Ausbeuten herzustellen. Mit Hilfe dieser Kreuzkupplung werden Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen geknüpft.¹

Hierbei reagiert eine organische Verbindung (R_2X), die Halogene oder Triflate als Abgangsgruppen erhält, mit einer Organozink-Verbindung (R_1ZnX). Als Katalysator dient ein Pd- oder Ni-komplex (Figur 1).



Figur 1: allgemeine Reaktionsgleichung [1]

Mögliche Reste:

R_1 = aryl, alkenyl, alkynyl, allyl, benzyl, propargyl, alkyl, cyano, enoxy

R_2 = aryl, alkenyl, alkynyl, allyl, benzyl, propargyl, alkyl, acyl

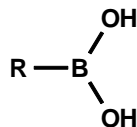
Auf Grund der Polarisierung der C-X-Bindung in Alkylhalogeniden verhält sich der Kohlenstoff wie ein Elektrophil. Die Organozink-Verbindung hingegen fungiert wegen der C-Zn-Bindung als Nucleophil.

2 Palladium katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

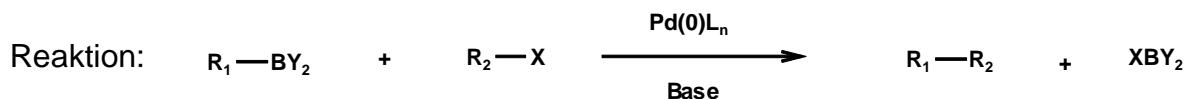
2.1 Gegenkationen

Bei der Negishi-Kupplung können folgende Metalle verwendet werden: Zink, Aluminium, Zirkonium.

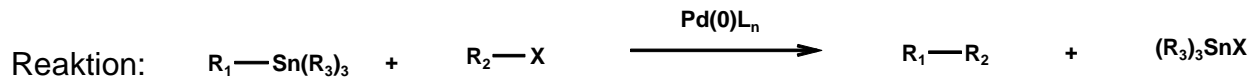
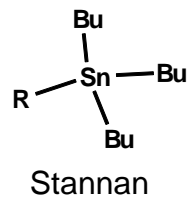
Wird als Metallkomponente Bor verwendet, so handelt es sich um die Suzuki-Kupplung.²



Boronsäure



Bei der Stille-Kupplung wird Zinn eingesetzt.²



Weitere Metalle, die genutzt werden können, sind zum Beispiel: Li, Mg, In, Cu und Mn. Es können somit mehr als 10 Metalle in solch einer Reaktion verwendet werden.

Es gibt mehrere Punkte, nach denen das jeweilige Gegenkation für das gewünschte Produkt ausgewählt wird.³

Zu diesen Kategorien zählen:

1. generelle Anwendbarkeit, besonders in Hinsicht auf die R_1 - und R_2 -Gruppen, die gekuppelt werden sollen,
2. hohe Ausbeuten,
3. hohe Regio-, Stereo- und Chemoselektivität durch die die Abscheidung und die Aufarbeitung minimiert wird,
4. hohe Effizienz,
5. niedrige Kosten aller verwendeter Materialien und bei dem Arbeitsvorgang und
6. hoher Level von Sicherheit in Bezug auf die Giftigkeit der Materialien, Explosions- und Feuergefahr.

Zink ist das am meisten verwendete Metall, welches in der Pd-katalysierten Kreuzkupplung verwendet wird.

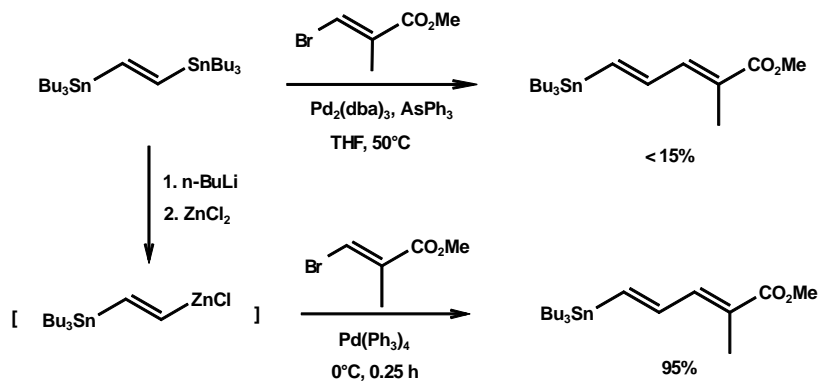
Metallorganische Verbindungen, die hoch elektropositive Metalle enthalten, wie Li oder Mg, sind normalerweise als hoch nucleophil angesehen und sind somit wünschenswert in Bezug auf die Reaktivität. Umgekehrt müsste sich das somit bei elektronegativen Metallen, wie B oder Si, verhalten. Wird Pd in stöchiometrischen Mengen verwendet, sind elektropositive Metalle wenigstens genauso reaktiv als Zn. Unter Pd-katalysierten Bedingungen verhält sich die Ordnung der Reaktivität wie folgt: $Zn > Mg \gg Li$.

Dieses wurde vorzugsweise mit dem Begriff der Katalysatorvergiftung bei hoch nucleophilen Organometallen erklärt.

Die elektronegativen Metalle haben eine sehr geringe Reaktivität. Aus diesem Grund werden Si-Gruppen oft als Schutzgruppen verwendet.

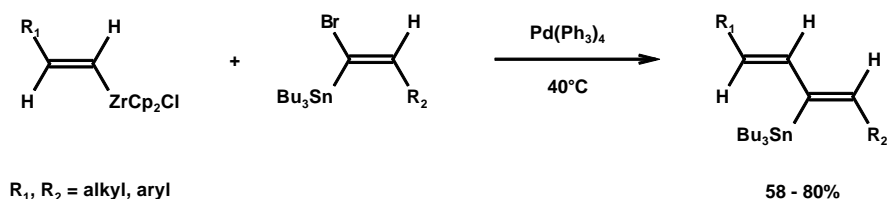
Zink ist somit das reaktivste Metall, ihm folgen: Al, In, Sn, Zr und Cu.

An hand der folgenden Schemen soll dieses verdeutlicht werden.



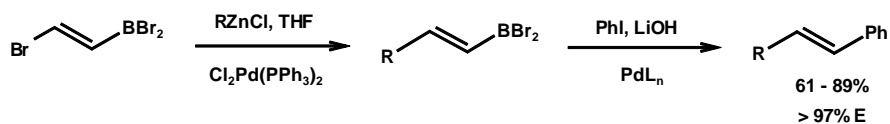
Schema 1a: höhere Reaktivität von Zn gegenüber Sn ⁴

In *Schema 1a* ist der Reaktivitätsunterschied zwischen Sn und Zn gezeigt. Reagiert die Organozinn-Verbindung mit der elektrophilen Komponente, das heißt es wird eine Stille-Kupplung durchgeführt, so ist die Ausbeute sehr gering. Wird die Organozinn-Verbindung jedoch erst mit n-BuLi und ZnCl₂ umgesetzt, so dass sich eine Verbindung bildet, die neben der Sn-Gruppe als Rest auch eine Zn-Gruppe trägt, so findet eine Negishi-Kupplung statt, die zu einer sehr guten Ausbeute führt.



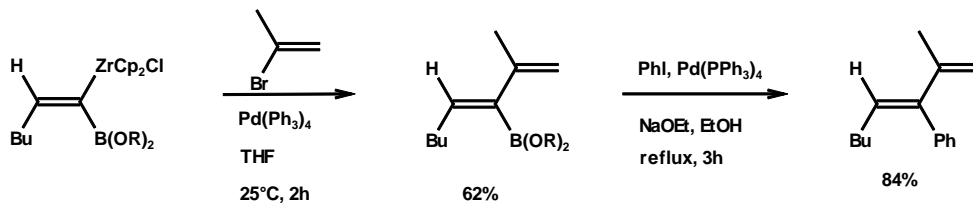
Schema 1b: höhere Reaktivität von Zr gegenüber Sn ⁵

Bei *Schema 1b* wird die Reaktivität zwischen Zr und Sn verglichen. Es erfolgt die Negishi-Kupplung mit Zr als Gegenkation. Da die organometallische Verbindung noch einen weiteren Rest trägt, der Sn enthält, wäre auch eine Stille-Kupplung möglich. Diese erfolgt jedoch nicht, da Zr reaktiver als Sn ist.



Schema 1c: höhere Reaktivität von Zn gegenüber Bor ⁶

Bei der Reaktion in *Schema 1c* ist zu sehen, dass B weniger reaktiv ist als Zn. Es findet unter den Bedingungen erst eine Negishi-Kupplung statt und erst im zweiten Schritt die Suzuki-Kupplung.



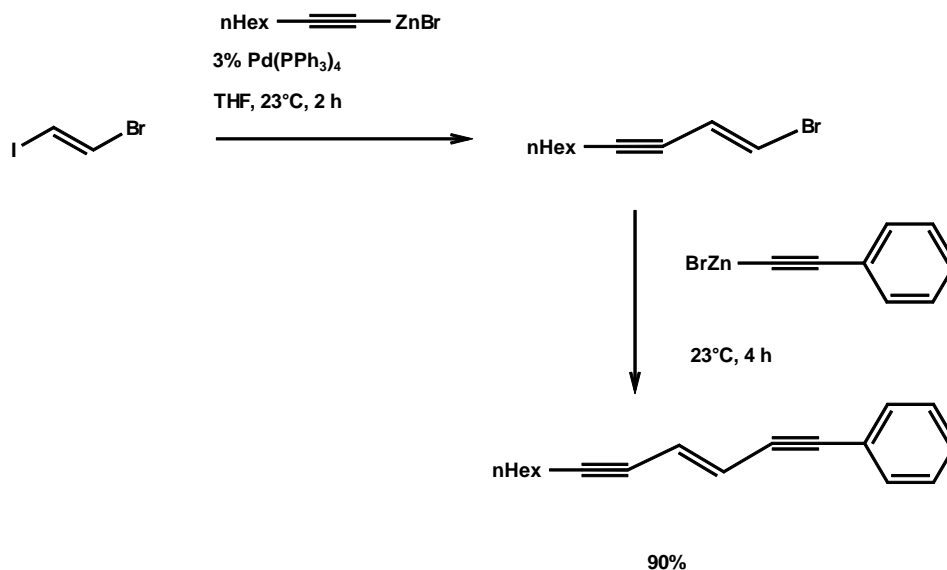
Schema 1d: höhere Reaktivität von Zr gegenüber B ⁷

In *Schema 1d* die Reaktion einer metallorganischen Verbindung gezeigt, die neben Zr- auch eine B-Gruppe trägt. Es erfolgt erst die Negishi-Kupplung mit Zr und im Anschluss die Suzuki-Kupplung. Zr ist somit reaktiver als B.

2.2 Abgangsgruppen

Ein weiterer Parameter, der die Negishi-Kupplung beeinflusst, ist die Abgangsgruppe (X) in der elektrophilen organischen Verbindung (R_2X). Die Abgangsgruppen sind normalerweise I, Br, Cl oder eine Gruppe, die Sauerstoff enthält, wie zum Beispiel OTf und $\text{OPO}(\text{OR})_2$.

Die Reaktivität fällt wie folgt ab: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$. (Siehe *Schema 2*).



Schema 2: höhere Reaktivität von I gegenüber Br ³

2.3 Palladium-Katalysatoren, Zusatzstoffe und Lösungsmittel

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen ist noch von anderen chemischen Parametern abhängig, dazu zählen:

1. die Liganden der Pd-Katalysatoren,
2. die Co-Katalysatoren und andere Zusatzstoffe und
3. das Lösungsmittel.

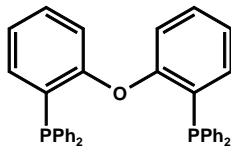
Es gibt 4 verschiedene Gruppen von Liganden und mehrere Möglichkeiten an Zusatzstoffen und Lösungsmittel (*Figur 2*).

Liganden

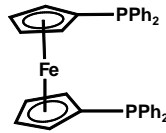
Gruppe 1 (konventionelle monodentate Phosphine)



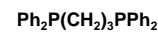
Gruppe 2 (bidentate Phosphine)



DPEphos

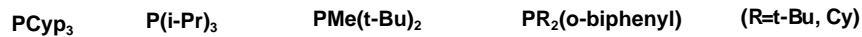


dppe

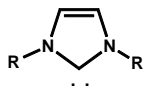


dppp

Gruppe 3 (unkonventionelle monodentate Phosphine)

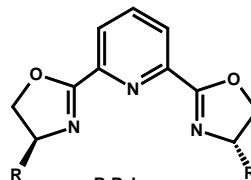


Gruppe 4 (andere unkonventionelle Liganden)



($\text{R}=\text{i-Pr, Mes, Ad, etc.}$)

NHC (N-heterocyclisches Carben)



R-Pybox

($\text{R}=\text{i-Pr, s-Bu, t-Bu, etc.}$)

Zusatzstoffe

ZnBr_2 , ZnCl_2 , InCl_3 , DIBAL-H

Lösungsmittel

THF, Et_2O , MeCN, DMF, DMA, NMI, NMP, PhMe

Figur 2: Liganden, Zusatzstoffe und Lösungsmittel, die gewöhnlich bei der Pd-katalysierten Alkenylierung mit Zn, Al und Zr Organometallen verwendet werden.³

Es gibt verschieden Verfahren eine Negishi-Kupplung durchzuführen.

Bis vor kurzem wurde das Verfahren 1 (*Figur 3*), welches mit PPh_3 als Ligand arbeitet, weitgehend angewendet. Dieser Ligand ist monodentat, das heißt er koordiniert nur mit einer Position an das zentrale Metallatom. Dadurch werden die Eigenschaften des Metalls verändert, so dass es in Lösung geht.

In vielen nicht so anspruchsvollen Fällen funktioniert dieses Verfahren zufriedenstellend.

Verfahren 1 (konventionelle Standardbedingungen)	
Katalysator	1-5 mol % Pd(PPh ₃) ₄ oder andere Varianten von Pd(PPh ₃) ₂ L _n eingeschlossen Cl ₂ Pd(PPh ₃) ₂ mit oder ohne DIBAL-H; Pd ₂ (dba) ₂ oder Pd(dba) ₂ ; Cl ₂ Pd(MeCN) ₂ ; Und Li ₂ PdCl ₄ in der Anwesenheit von PPh ₃
Zusatzstoffe	ZnBr ₂ oder ZnCl ₂ bei Bedarf
Lösungsmittel	THF und/oder DMF

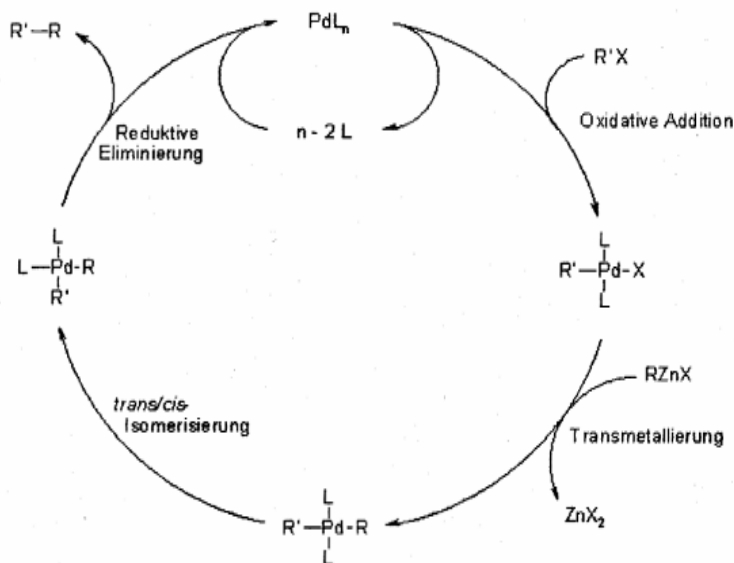
In Verfahren 2 werden anstelle der monodentaten Liganden bidentate verwendet. Der Ligand koordiniert somit zweimal an das Zentralatom, in diesem Fall Pd.

Verfahren 2 (moderne Standardbedingungen)	
Katalysator	Cl ₂ Pd(DPEphos) Cl ₂ Pd(dppf) oder Cl ₂ Pd(dppp)
Beschicken des Katalysators	Am Anfang: 1-5 mol % Später in Betracht ziehen: $\leq 10^{-1}$ - 10^{-3} mol %
Zusatzstoffe	ZnBr ₂ , ZnCl ₂ oder InCl ₃ bei Bedarf
Lösungsmittel	THF und/oder DMF

Figur 3: konventionelle und moderne Standardbedingungen bei der Pd-katalysierten Alkenylierung mit Zn, Al und Zr Organometallen.³

2.4 Mechanismus

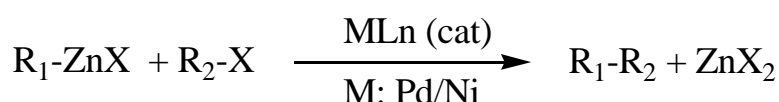
Allgemeiner Mechanismus für die Negishi Kreuzkupplung:⁸



Figur 4: Mechanismus

Die Halogenorgano-Verbindung reagiert bei der oxidativen Addition mit dem Pd Katalysator, wodurch sich dessen Oxidationsstufe von 0 auf + II erhöht. Es entsteht dabei eine Organopalladium-Spezies. Danach erfolgt die Transmetallierung, dabei reagiert die Organozink-Verbindung mit der gebildeten Organopalladium-Spezies, wobei Zinkhalogenid als Salz frei wird und eine neue Palladium-Kohlenstoffbindung geknüpft wird. Die Liganden werden durch die *trans/cis*-Isomerisierung umgelagert, gefolgt von der reduktiven Eliminierung, die zur Produktbildung führt. Bei diesem Schritt findet auch die Rückbildung des Katalysators zu der Palladium(0)-Spezies statt (Figur 4).

3 Verschiedene Kombination der Negishi-Kreuzkupplung: Beispiel

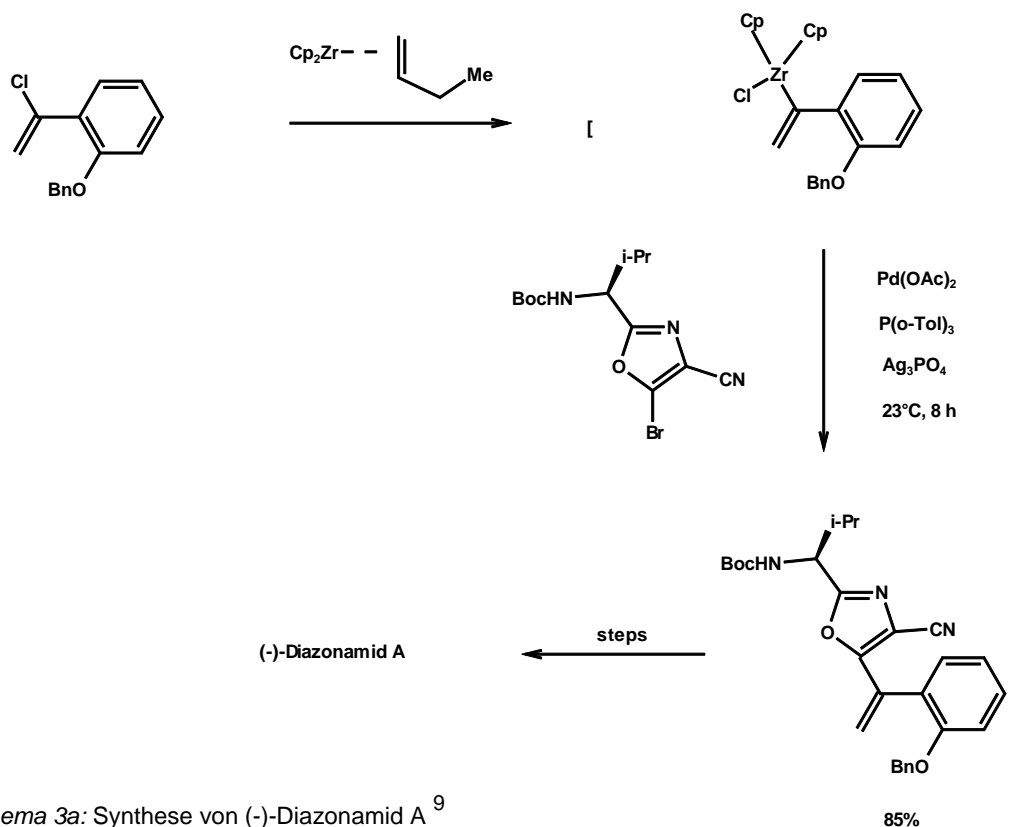


3.1 Alkenyl (R₁)-Aryl (R₂), Aryl (R₁)-Alkenyl (R₂) Kupplung

Bei beiden Kupplungsreaktionen entstehen aryl-substituierte Alkene oder Styrenderivate und sie laufen zufrieden stellend ab.

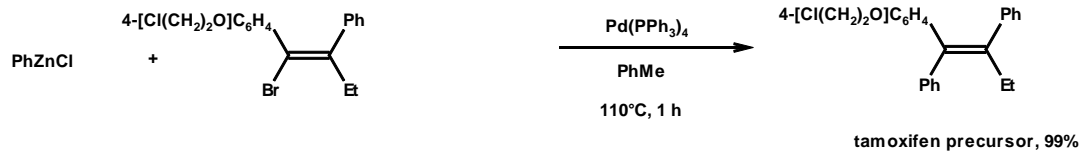
Es müssen jedoch folgende Punkte berücksichtigt werden:

1. In den Fällen, wo das erforderliche Alkenyl-Reagenz durch Hydro- oder Carbometallierung leicht zugänglich ist, sollte beachtet werden, dass das Alkenylmetall in situ in demselben Kolben hergestellt wird wie die Alkenyl-Aryl-Kreuzkupplung selbst (Schema 3a).



Schema 3a: Synthese von (-)-Diazonamid A ⁹

2. Andererseits begünstigen viele leicht erhältlichen Alkenylelektrophile, wie zum Beispiel Vinylbromid, Vinylidenchlorid und -bromid, die Aryl-Alkenyl-Kupplung (Schema 3b),



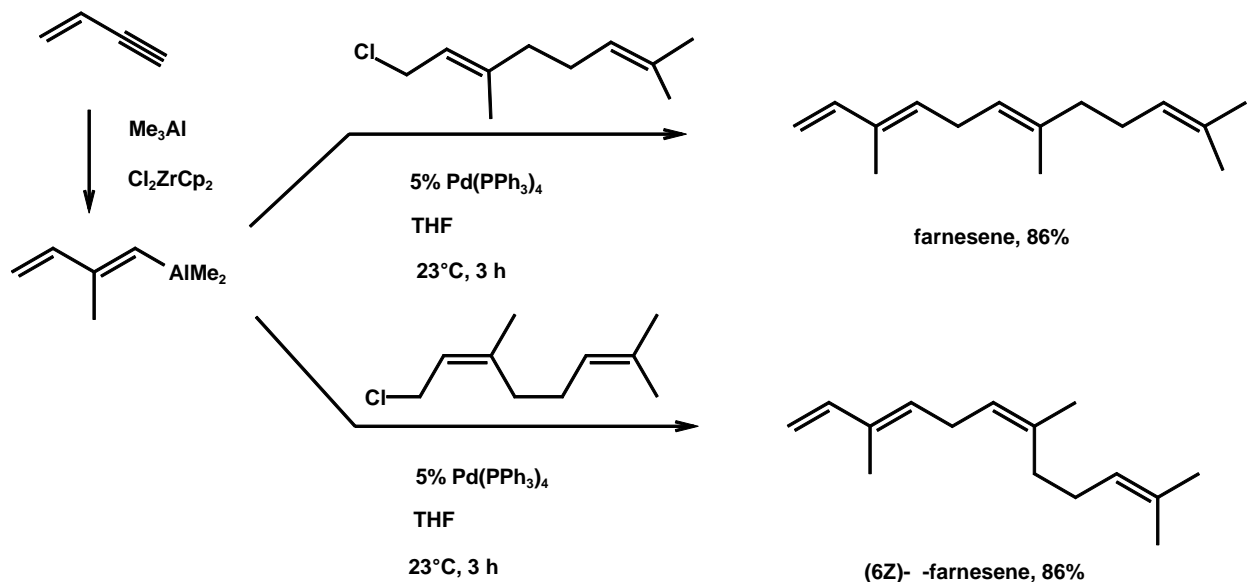
Schema 3b: Synthese von der Tamoxifen Vorstufe¹⁰

3. Die Alkenylelektrophile sind meist leicht aus der korrespondierenden Carbonylkomponente in der Form von Alkenyltriflaten oder Phosphaten herzustellen, in diesem Fall ist die Aryl-Alkenyl-Kopplung bevorzugt.

3.2 Alkenyl-Allyl Kupplung

Die Pd-katalysierte Alkenyl-Allyl Kupplung mit Zn, Zr und Al Alkenylmetallen sind normalerweise vorteilhaft, auch wenn ungewollte Allyl-Neuordnungen mögliche Nebenreaktionen sind. Allylische Elektrophile sind meist sehr reaktiv gegenüber Pd, so dass Allylchloride als auch viele oxygenierte Allylderivate, wie zum Beispiel Acetate, Phosphonate, Carbonate und auch Siliciumether, diese Reaktion eingehen. Die hier dargestellten Synthesen verlaufen regio- und stereospezifisch.

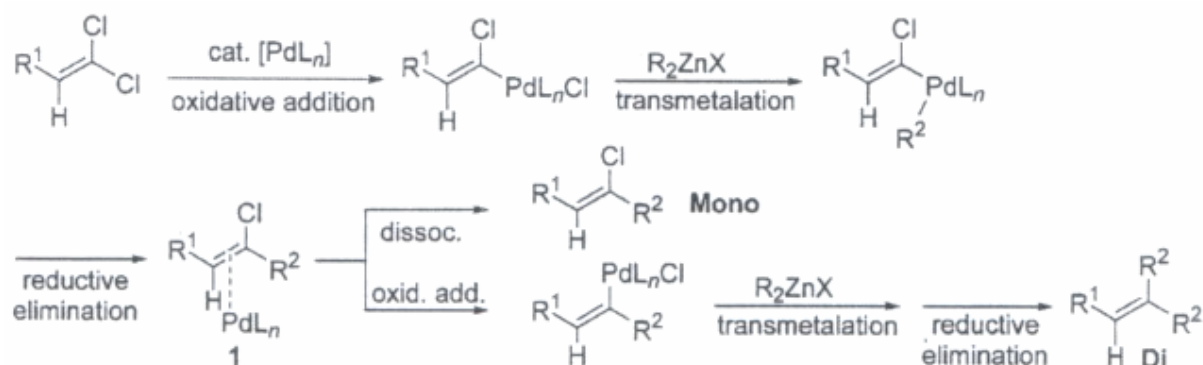
Schema 4a und 4b sind Beispiele für eine solche Kupplung.



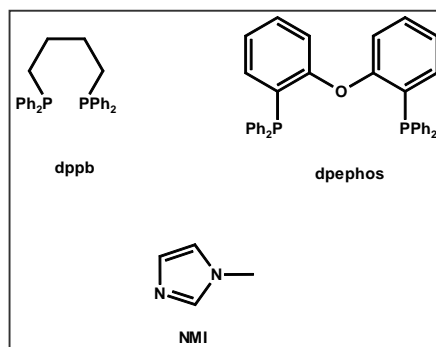
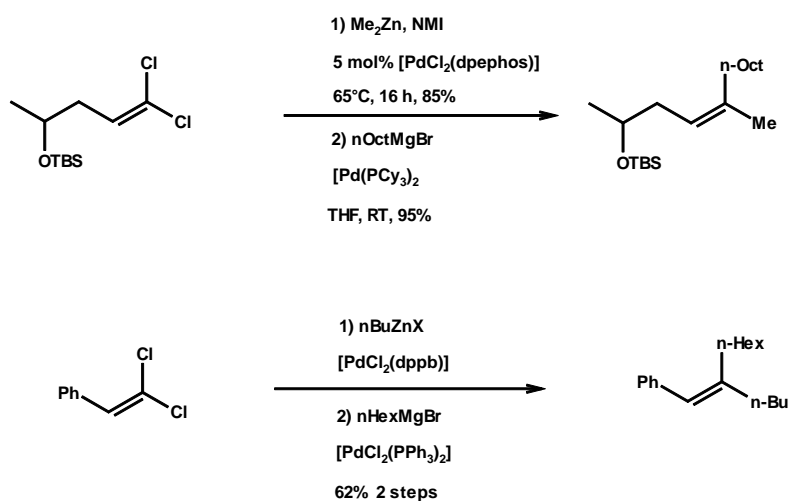
Schema 4a: Synthese von Farnesen¹¹

4 Dihalogenide: durch Negishi Kupplung zu trisubstituierten Alkenen

Das Dihalogenid, reagiert wie auch im allgemeinen Mechanismus bei der oxidativen Addition mit dem Katalysator, wodurch eine Kohlenstoff-Palladium-Bindung entsteht. Anschließend erfolgen die Transmetallierung und die reduktive Eliminierung wobei sich ein Alkene-Palladium- π -Komplex ausbildet. Soll eine Zweitsubstitution unterdrückt werden, so muss die Dissoziation des Katalysators von dem gebildeten Komplex unterstützt werden. Wird der Katalysator nicht abgespalten, so erfolgt eine erneute Kupplung und es entsteht das dialkylierte Produkt (*Schema 6*).



Schema 6: Mechanismus für die konkurrierende Bildung von mono- und dialkylierten Produkten¹⁴

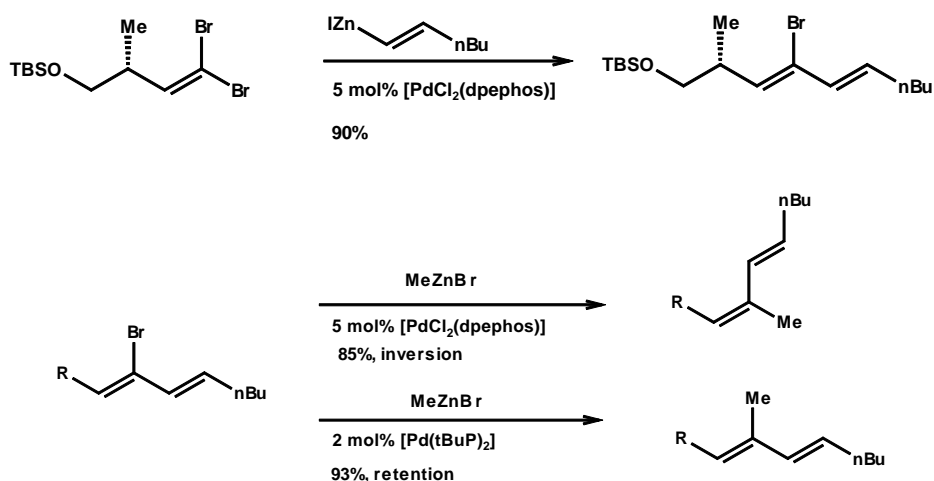


Schema 7: Dihalogenide in der Negishi-Kupplung¹⁴

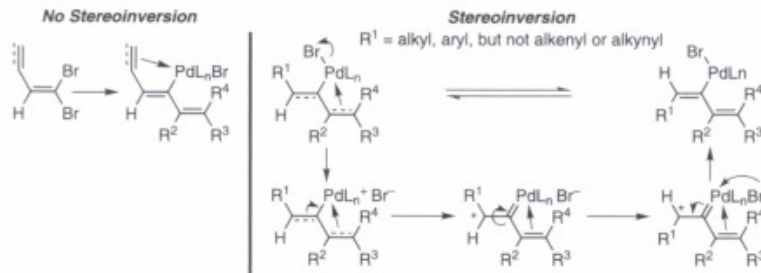
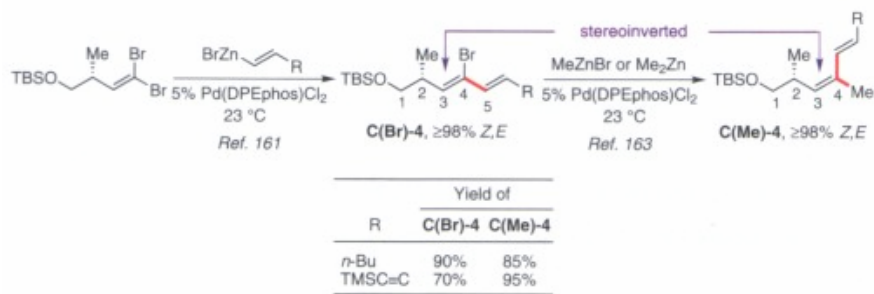
Es ist eine schrittweise Alkylierung möglich. Die erste oxidative Addition erfolgt immer in trans-Stellung. Eine Zweifach-Alkylierung wird unterdrückt, indem gem. Chloride, dpephos und NMI genutzt werden. Dpephos und NMI katalysieren die Dissoziation des Pd vom Olefin (*Schema 7*).

Die erste Alkylierung erfolgt wieder trans. Ob nachdem eine darauffolgende Alkenylierung eine Stereo-inversion oder Retention an der Zweifachbindung erfolgt, hängt von dem Ligand ab. Pd(PPh₃)₄ oder PdCl₂(dpephos) begünstigen Inversion, Pd(tBuP)₂ oder NHC Retention (*Schema 8*).

Anhand des in *Schema 9* dargestellten Mechanismus ist die Stereo-inversion zu beschreiben. Nach der oxidativen Addition findet eine Elektronenumlagerung statt, so dass sich eine Doppelbindung zwischen dem Palladium und dem Kohlenstoff ausbildet und ein Carbokation entsteht, dadurch ist die einfach Bindung bzw. R¹ und H freidrehbar. Durch weitere Elektronenumlagerungen bildet sich wieder ein neutrales Molekül aus, welches nun jedoch eine umgekehrte Konfiguration besitzt (*Schema 9*).



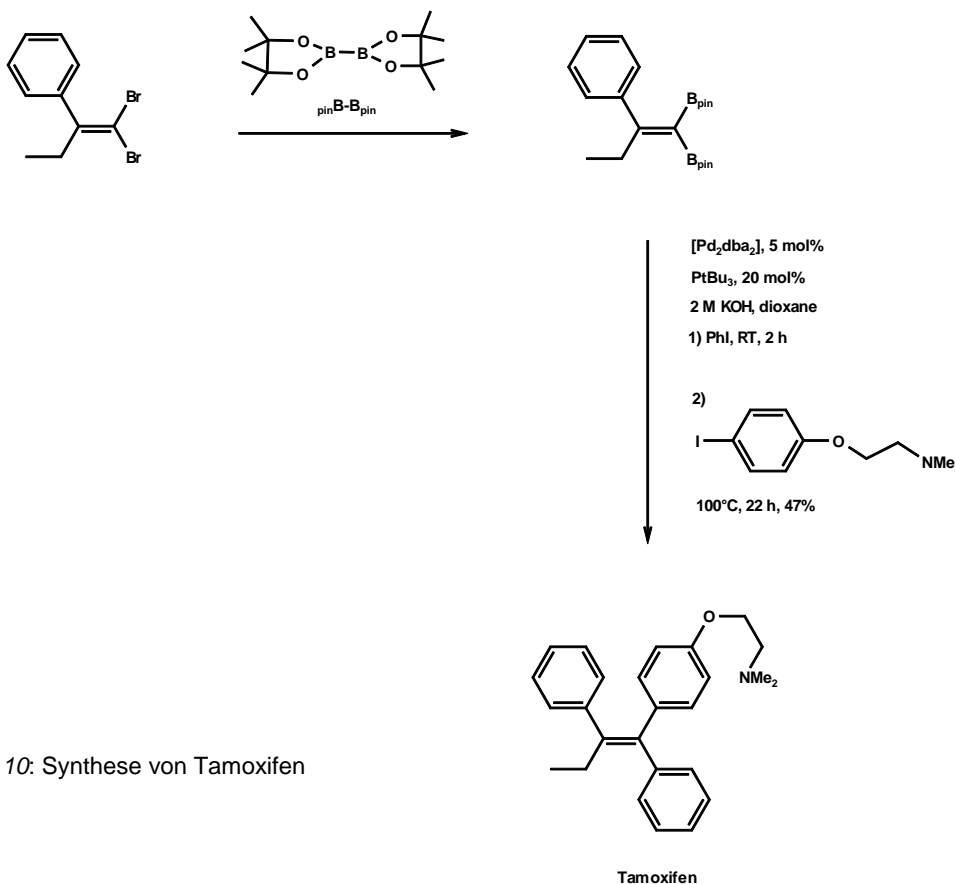
Schema 8: Negishi-Kupplung unter Inversion oder Retention ³



Schema 9: Stereoinversion³

5 Anwendung

Ein Beispiel für eine Anwendung einer Negishi-Kupplung mit Dihalogeniden ist die Synthese von Tamoxifen (Schema 10). Die erste Kupplung erfolgt in trans-Stellung zu der Aryl-Gruppe, selbst wenn sich sterisch anspruchsvolle Gruppen in cis-Position befinden.



Schema 10: Synthese von Tamoxifen

Anwendung von Tamoxifen¹⁵

Tamoxifen ist ein Antiöstrogen und es wird in der Krebsbehandlung eingesetzt.

Als Gegenspieler zum natürlichen, vom Körper gebildeten weiblichen Geschlechtshormon Östrogen binden Antiöstrogene an Östrogenrezeptoren im Tumorgewebe, vor allem in der Brust. Für Tumoren mit Hormonrezeptoren sind Östrogene ein wichtiger "Nährstoff". Fehlt er, wachsen oft weder sie noch die in anderen Organen abgesiedelten Metastasen weiter. In anderen Körpergeweben, z. B. in der Gebärmutter Schleimhaut, wirken Antiöstrogene hingegen östrogenähnlich. Dort verstärken sie die Wirkung des Geschlechtshormons und regen das Wachstum der Gebärmutter Schleimhaut an. Wegen der spezifischen Wirkung in der Brust werden Antiöstrogene fast nur bei Brustkrebs angewandt. Bei Frauen, die nach den Wechseljahren an Brustkrebs erkranken, ist das Gewebe häufiger Östrogenrezeptor-positiv als bei jüngeren Frauen.

6 Literaturangaben

1. Negishi, E. *J. Org.Chem.* **1977**, *42*, 1821.
2. Laue, T.; Plagens, A. *Namen- und Schlagwortreaktionen der organischen Chemie*, 3. überarb. und erw. Auflage, Stuttgart, Teubner, 1998.
3. Negishi, E., *Aldrichimica ACTA*, **2005**, *38*, 71.
4. Pihko, A. *Synlett*, **1999**, 1966.
5. Cai, M.; Ye, H. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 462.
6. Hyuga, S. *Chem. Lett.* **1987**, 1757.
7. Deloux, L. *J. Am.Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10302.
8. www.organische-chemie.ch/oc/Namen/Negishi.htm
9. Li, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4765.
10. Potter, G.A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6184.
11. Matsushita, H.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2882.
12. Negishi, E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 261.
13. Negishi, E.; Tan, Z. Purdue University, IN, unpublished worker, 2005.
14. Tan, Z.; Negishi, E. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 776.
15. www.brustkrebs-info.de