

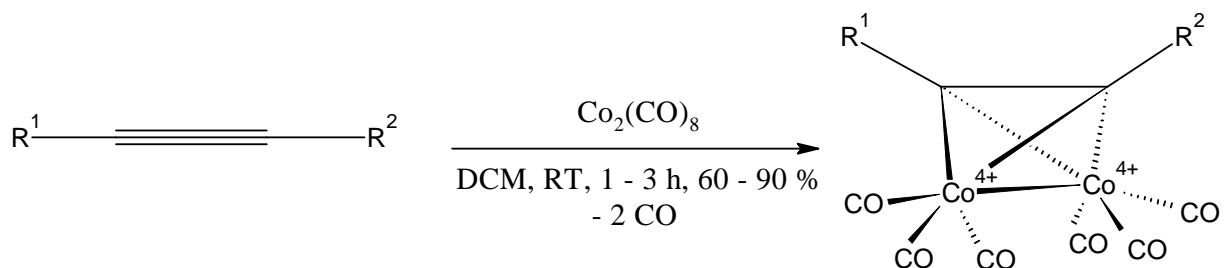
Sebastian Roß

Die Nicholas Reaktion

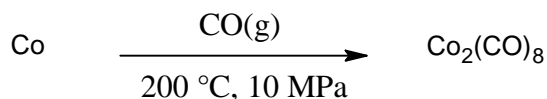
Allgemeines

Die Addition von Dicobaltoctacarbonyl an Alkine wird Nicholas-Reaktion genannt. Der dadurch gebildete Cobalt-Alkin-Komplex weist einige besondere Eigenschaften auf. Dazu zählen z. B. eine deutliche Änderung der Bindungsgeometrie der Dreifachbindung des Alkins, sowie eine Stabilisierung von positiven Ladungen an Nachbar-C-Atomen, also in Propargylstellung. Propargylalkohole stellen somit eine wichtige Eduktklasse für die Nicholas-Reaktion dar.

Addition von $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ an Dreifachbindungen:

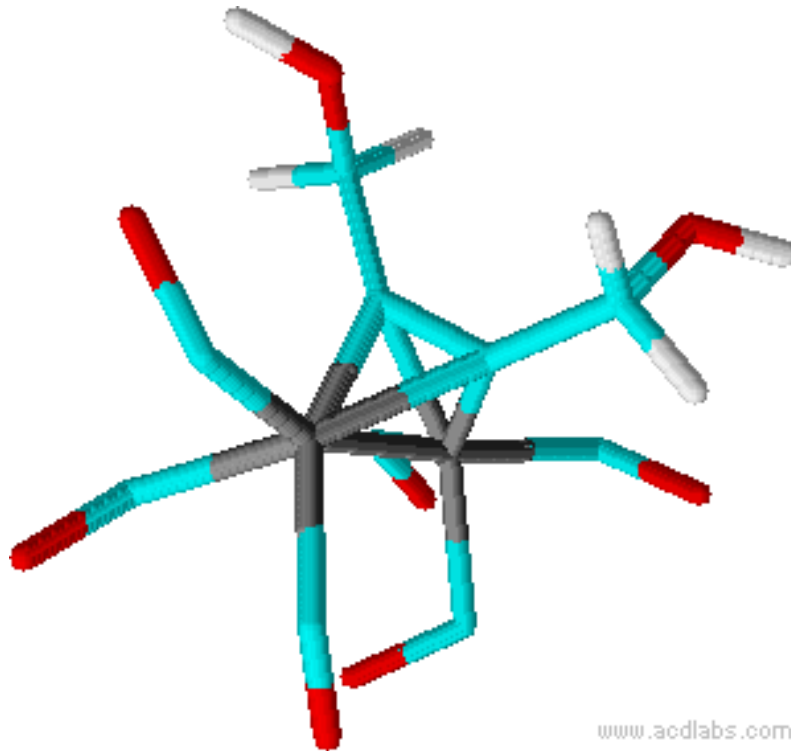


Dicobaltoctacarbonyl wird direkt aus der Umsetzung von metallischem Cobalt mit Kohlenmonoxid bei erhöhter Temperatur und Druck gewonnen.



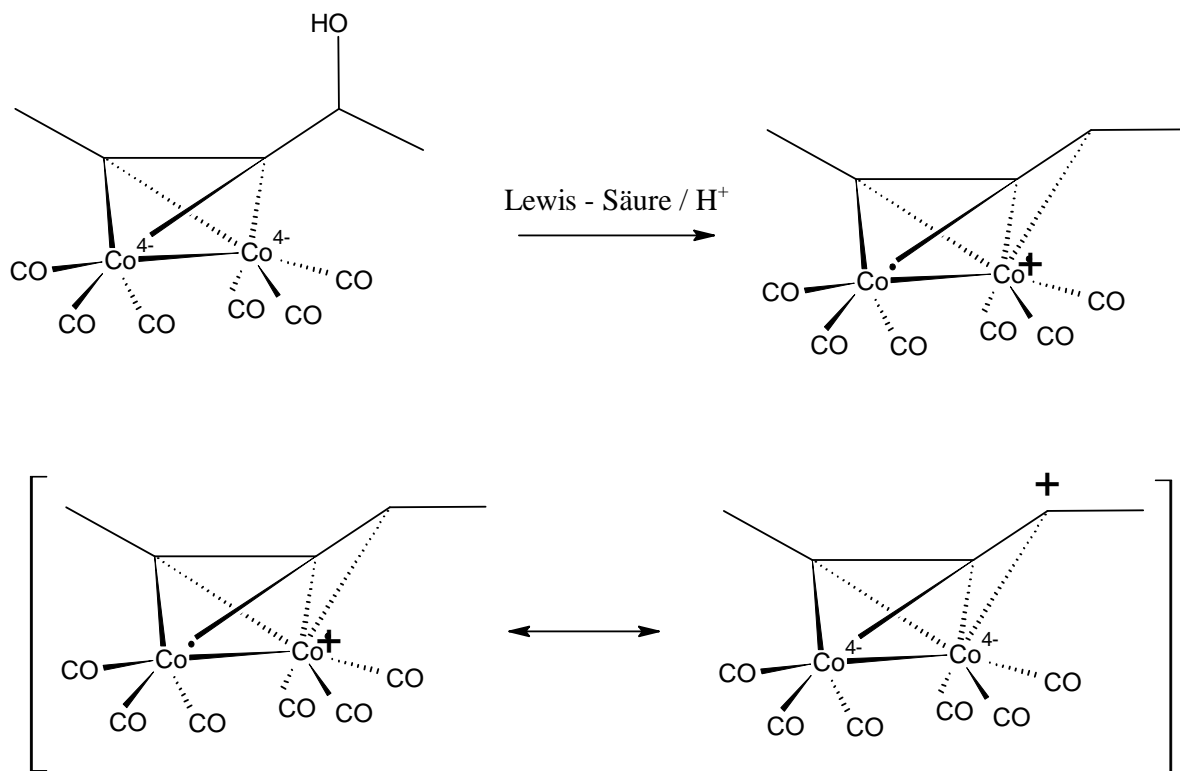
Die Bildung des Cobalt-Komplexes hat weitreichende Folgen für die Bindungsgeometrie im Substrat.

- 1.) Die Linearität der Dreifachbindung geht verloren und nähert sich der Konfiguration eines Z-Alkens. Beide Substituenten zeigen vom Cobalt-Komplex weg.
- 2.) Die komplexierte C-C-Bindung wird deutlich verlängert (120 pm (Alkin) \rightarrow 135 pm (Alken))
- 3.) Cobaltatome können mit benachbarten C-Atomen in Wechselwirkung treten.



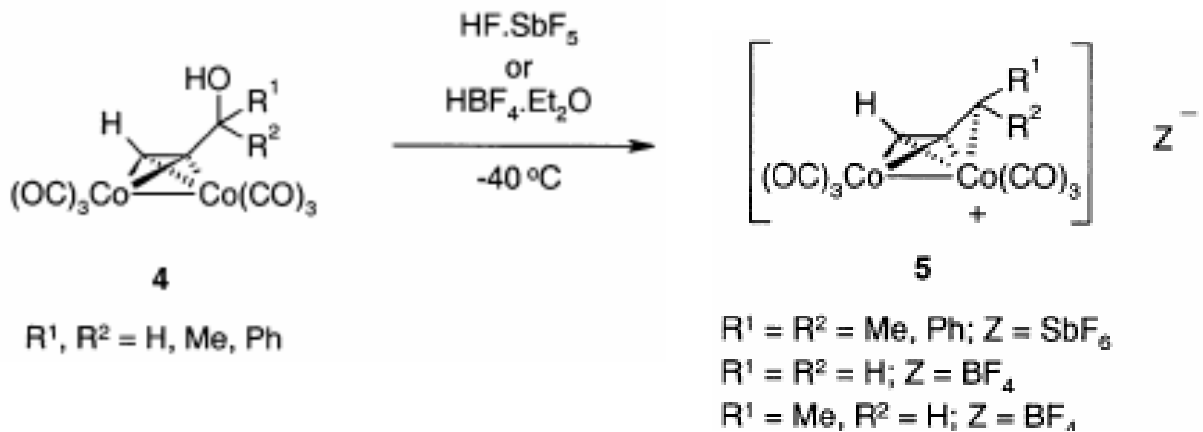
Co₂(CO)₆ – Komplex eines Dipropargyldiols

Befindet sich in Propargylstellung eine Abgangsgruppe, wird diese im komplexierten Molekül bevorzugt abgespalten, da eine positive Ladung hier besonders stark stabilisiert wird. Dies ist in einer weiträumigen Ladungsdelokalisation auf ein Cobaltatom des Komplexes begründet.



Lit. [2]

Im Propargylikation sind die Cobaltatome nicht mehr äquivalent. Das Co-Atom in direkter Nachbarschaft zur positiven Ladung bildet eine Bindung aus und delokalisiert die positive Ladung. Auf die Nichtäquivalenz der Cobalt-Atome konnte geschlossen werden, da die, für die C-Atome in direkter Nachbarschaft zum positiven Zentrum erwarteten Entschirmungseffekte im ^{13}C -NMR niedriger ausfallen als erwartet und im IR-Spektrum eine Verlängerung der C-O-Bindung in den Liganden eines Cobalt-Aroms beobachtet werden können. Die Stabilisierung ist so ausgeprägt, dass sogar stabile Salze des Carbeniumions synthetisiert und isoliert werden können:



Lit. [1]

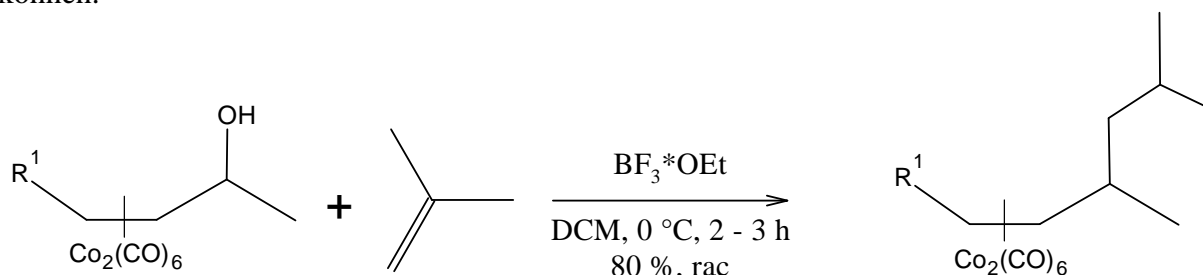
Auch die Röntgendiffraktometrische Untersuchung dieser Salze lässt auf die Nichtäquivalenz der Co-Atome schließen.

Das Propargylikation ist als elektrophiles Zentrum in der Lage eine große Anzahl von Nucleophilen zu addieren, wofür die gleichen Mechanismen gelten wie für die Addition unkomplexierter Carbeniumionen.

Zur Knüpfung von C-C-Bindungen in Propargylstellung werden C-Nucleophile eingesetzt. Es können z. B. Alkene, Metallalkyle oder andere C-Nucleophile verwendet werden.

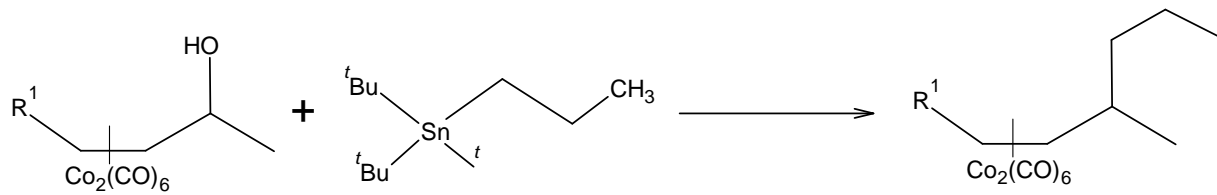
Addition von Alkenen:

Das bei dem nucleophilen Angriff entstehende Carbeniumion wird entweder durch Wasserstoff abgefangen, der durch die Zugabe eines Hydridonors eingeführt wird oder intramolekular abgefangen. Ist im Molekül ein nucleophiles Zentrum vorhanden kommt es zur Ringschlussreaktion. Außerdem kann beim Einsatz des Tetrafluoroborat-Anions als Lewis-Säure die Addition von Fluor an das Carbeniumion stattfinden. Desweiteren können Eliminierungen stattfinden, wie sie auch bei nicht-komplexierten Carbeniumionen stattfinden können.



R^1 : H, Me, Alkyl, Ph

Addition von Metallalkylen:

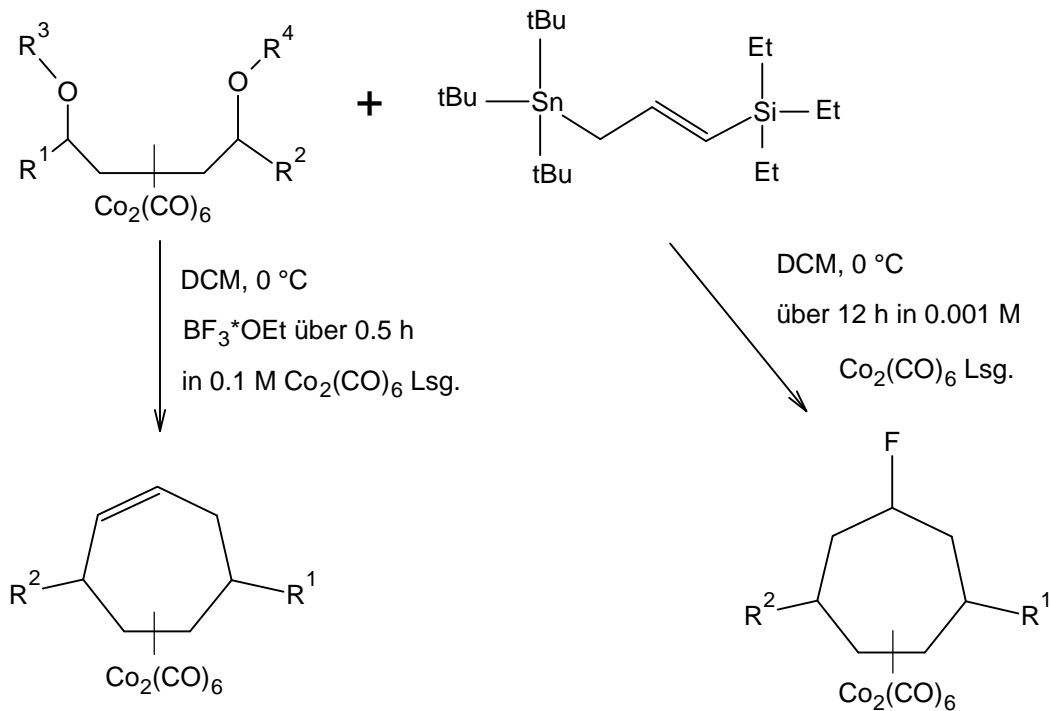


R^1 : H, Me, Alkyl, Ph

Reaktionen des Cobalt-Komplexes werden in Dichlormethan als unpolar, aprotisches Lösungsmittel durchgeführt um den Komplex in ausreichender Menge zu lösen. Es kann bei Raumtemperatur gearbeitet werden, wobei für einige Reaktionen tiefere Temperaturen zwischen $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nötig sind. Zur Abspaltung der Abgangsgruppe in Propargylstellung kann sowohl eine Lewis- als auch eine Brönstedt-Säure verwendet werden.

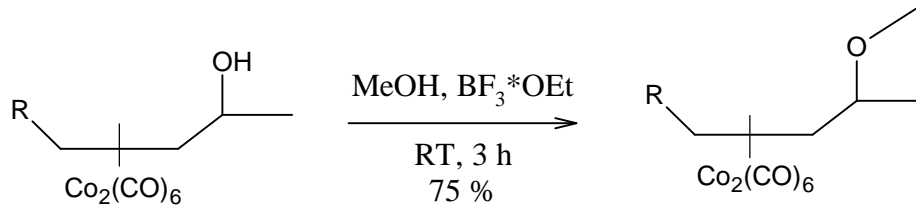
Unter Einsatz von Dipropargylethern können beide Positionen nacheinander in Carbeniumionen überführt werden (nicht gleichzeitig). Werden Dipropargylether mit Molekülen umgesetzt, die zwei nucleophile Zentren besitzen, kommt es zur direkten Kupplung zum cyclischen System. Ist das erste nucleophile Zentrum addiert, ist es aufgrund der räumlichen Nähe des zweiten, nucleophilen Zentrums zum Propargylkomplex wahrscheinlicher einen Cyclus aufzubauen, als ein zweites Molekül zu addieren. Diese Verhältnisse können sich ändern, wenn die Ringbildung aufgrund ungünstiger Ringgrößen benachteiligt ist (z.B. für Dreiringe).

Durch den Einsatz von Dipropargylethern und Dimetallalkyliden können Heptacyclen aufgebaut werden, deren Konfiguration und Substitutionsmuster teilweise durch die Reaktionsbedingungen gesteuert werden können.



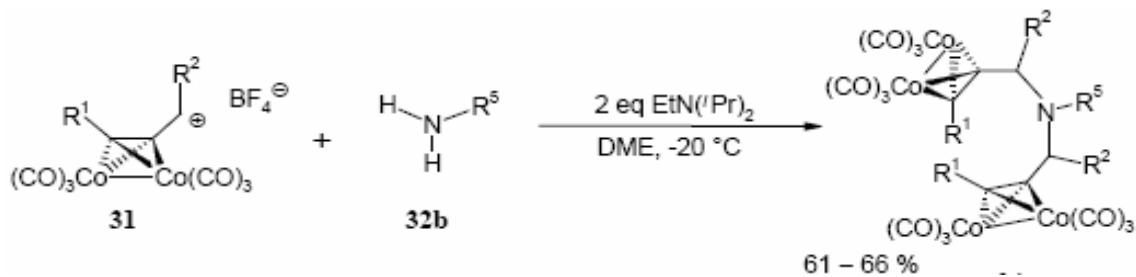
R^1, R^2, R^3, R^4 : H, Me, Alkyl, Ph

Auch die Addition von O-Nucleophilen funktioniert analog zur Addition an andere Carbeiumionen. So können Alkohole zu Ethern umgesetzt werden.



R: H, Me, Alkyl, Ph

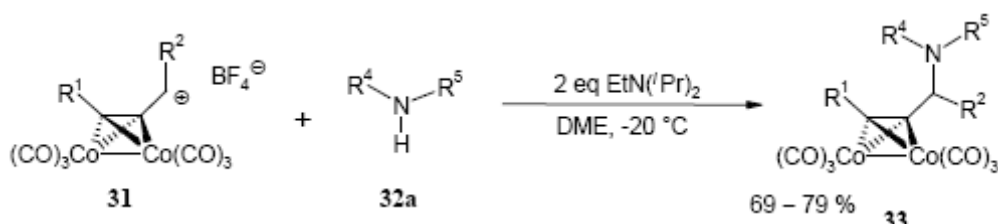
Die Addition von Aminen ist ebenfalls analog, mit dem Unterschied, dass primäre Amine zwei Propargylkationen addiert werden. Sekundäre Amine addieren ein Propargylkation. Es müssen mindestens zwei Äquivalente des Nucleophils eingesetzt werden um die Lewis-Säure abzufangen.



R¹, R²: H, Me, Si(Me)₃ R⁴, R⁵: alkyl, Ph

Lit. [3]

Addition eines sekundären Amins:

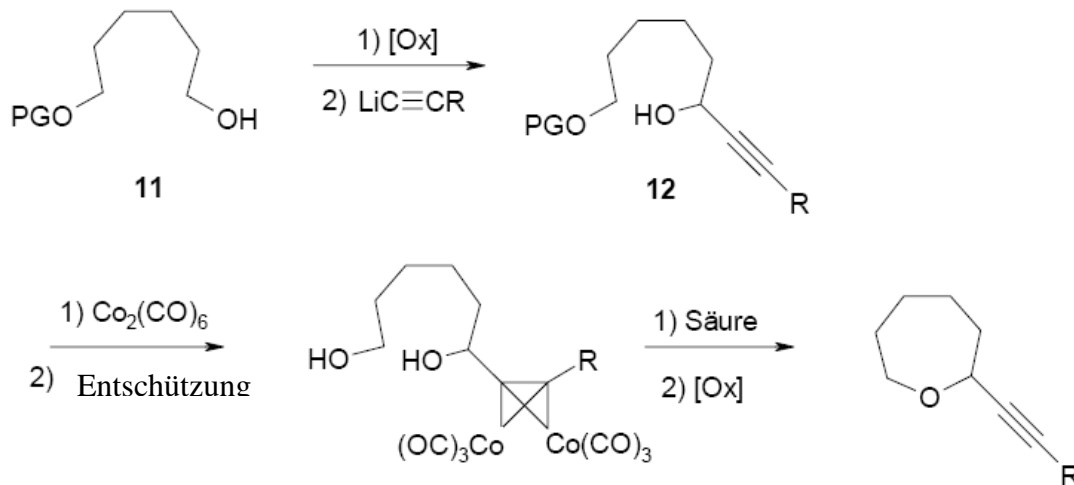


R¹, R²: H, Me, Si(Me)₃ R⁴, R⁵: alkyl, Ph

Lit. [3]

Intramolekulare Ringschlussreaktionen

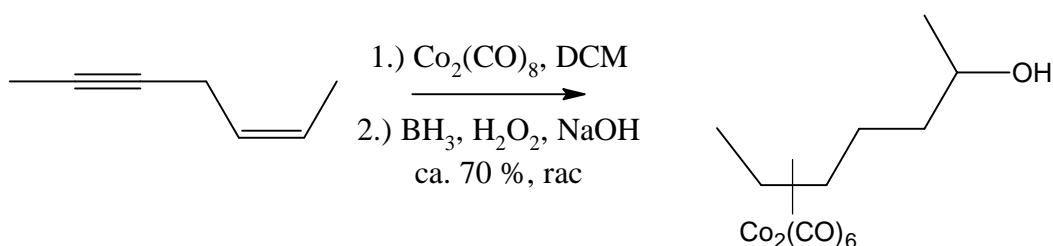
Ringschlussreaktionen können auch intramolekular stattfinden. Enthält das komplexierte Alkin ebenfalls ein nucleophiles Zentrum, kann dieses angegriffen werden. Beispielsweise kann eine Hydroxygruppe im Molekül zum cyclischen Ether umgesetzt werden. So sind in einem Reaktionsschritt Siebenringether zugänglich, die in der Synthese bestimmter Naturstoffe nützlich sind.



Lit. [5]

Die Nicholas-Reaktion als Schutzgruppe:

Die Nicholas-Reaktion kann auch als Schutzgruppe verwendet werden. Nach der Addition ist die Dreifachbindung gegen andere typische Additionen an Dreifachbindungen geschützt. So können zum Beispiel Doppelbindungen im Molekül selektiv umgesetzt werden, wenn ebenfalls Dreifachbindungen enthalten sind.

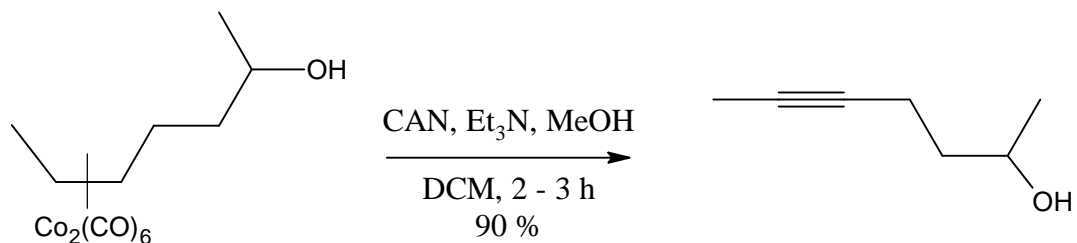


Sind zwei Dreifachbindungen im Molekül vorhanden, kann mit der Zugabe von 0.5 Äquivalenten eine geschützt werden, was eine selektive Umsetzung der zweiten Dreifachbindung ermöglicht (z.B. Hydratisierung mit Hg^{2+} -Ionen).

Um als Schutzgruppe zu dienen, muss sie auch wieder gut abspaltbar sein. Dies wird im Falle der Nicholas-Reaktion durch milde reduktive oder oxidative Bedingungen erreicht. Als reduzierende Reagentien können zum Beispiel

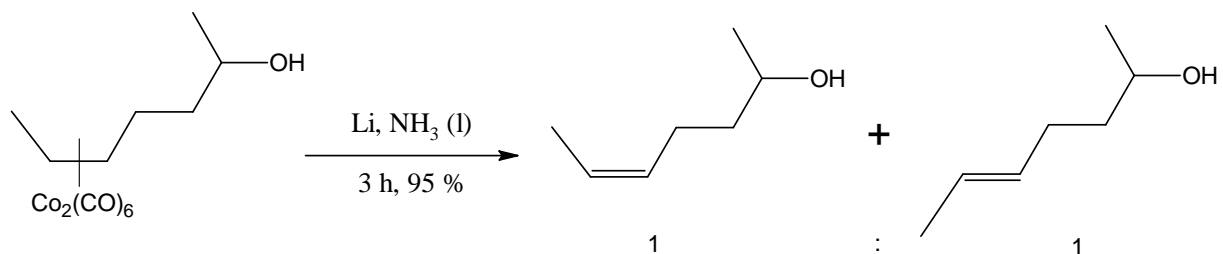
- $\text{Fe}(\text{NO})_3$ in alkoholischen Lösemitteln
- $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6 + \text{Et}_3\text{N}$ in Aceton, Methanol oder Wasser
- Pyridin / Luft in Ether

verwendet werden. Die Abspaltung führt zur ursprünglichen Dreifachbindung.

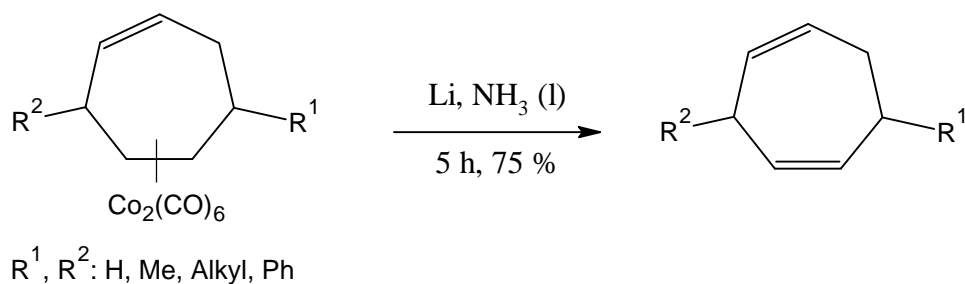


Unter leicht oxidierenden Bedingungen kann der Cobalt-Komplex direkt unter Bildung einer Doppelbindung vom Molekül abgespalten werden. Es können ebenfalls verschiedene Reagentien eingesetzt werden:

- Lithium in $\text{NH}_3(l)$
- $\text{HSn}(\text{Bu})_3$ in Benzol / Toluol
- Triethylsilan in Benzol / Toluol

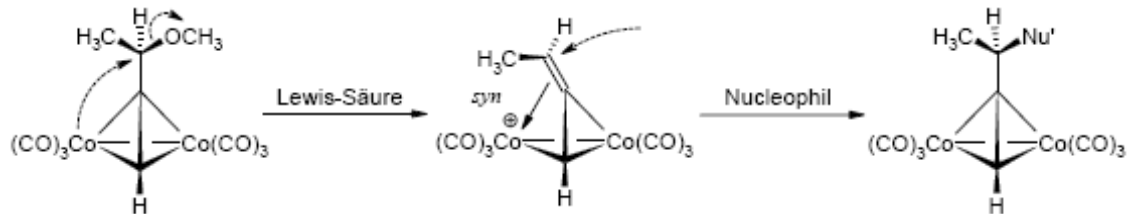


Da die Dekomplexierung zum Alken wenig stereoselektiv ist, eignet sie sich vor allem zur Entschützung in cyclischen Systemen, in denen die Konfiguration vorgegeben ist.

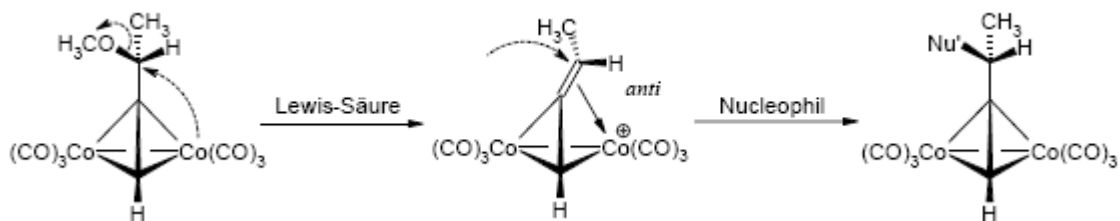


Diastereoselektive Reaktionsführung

Die Abspaltung der Abgangsgruppe in Propargylstellung kann als intramolekulare S_N2 -Reaktion durch eines der Cobalt-Atome angesehen werden, wobei beide Atome reagieren können.

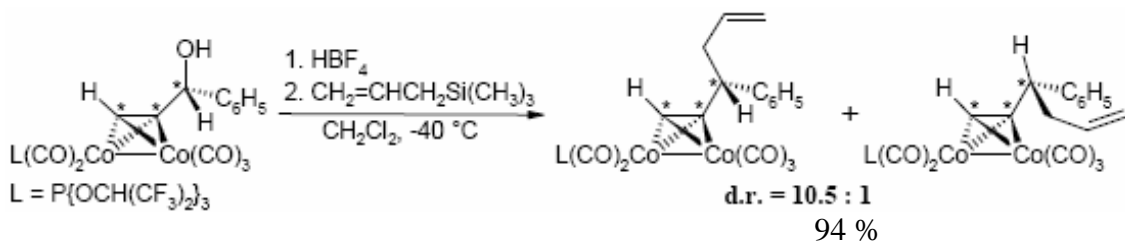


Lit. [3]



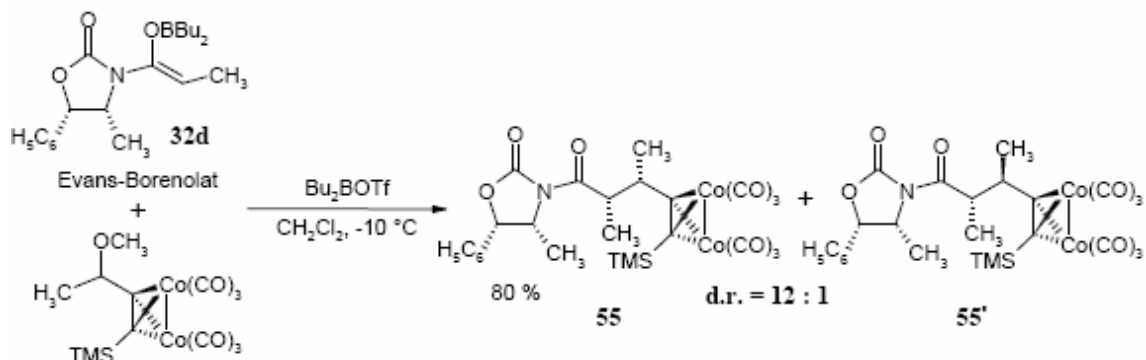
Lit. [3]

Wird jedoch durch den Ersatz eines CO-Liganden an einem Co-Atom durch einen chiralen Liganden der Angriff eines Co-Atoms erschwert, wird ein Diastereomer bevorzugt gebildet.



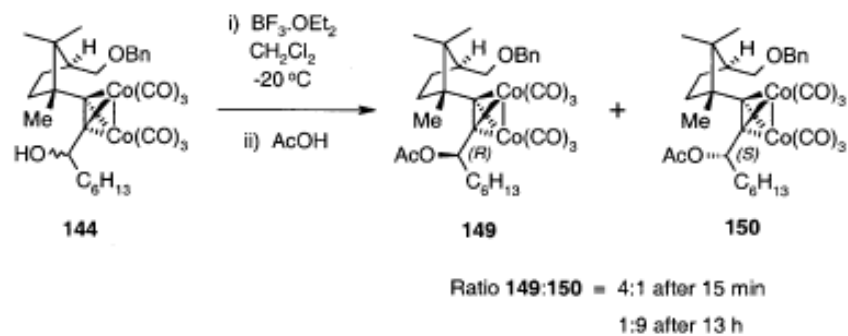
Lit. [3]

Als Elektrophil kann das Carbeniumion mit anderen Methoden zur Stereoselektion gekoppelt werden. So kann das Propargylierung an die Doppelbindung eines Evans-Borenolats addiert werden, um eine diastereomere Reaktionsführung zu erreichen:



Lit. [3]

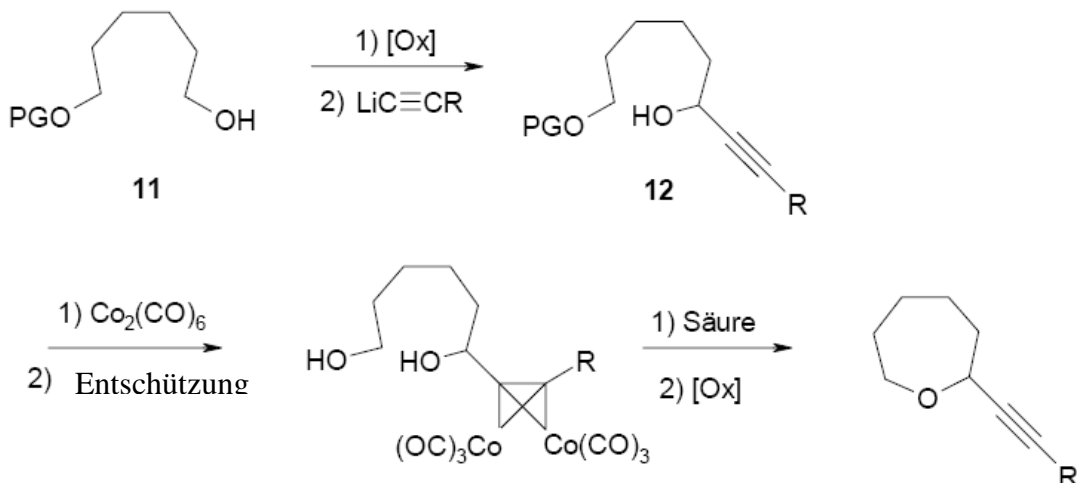
Durch die Größe der Dicobalthexacarbonyl-Gruppe können bestimmte nucleophile Angriffe begünstigt werden. Im folgenden Beispiel wird die Addition der Essigsäure *syn* zur Methylgruppe auf der gegenüberliegenden Seite des Co-Komplexes begünstigt, da der nucleophile Angriff von der Rückseite durch den Komplex behindert wird. Unter kinetischer Reaktionskontrolle (tiefe Temperaturen, kurze Reaktionszeit) wird also ein anderes Diastereomer (149 im Beispiel) im Überschuss gewonnen, als unter thermodynamischen Reaktionsbedingungen (hohe Temperaturen, lange Reaktionszeiten). Nach 13 Stunden hat sich das Diastereomer (150 im Beispiel) gebildet, in dem zwischen Methyl- und Ester-Gruppe weniger sterische Hinderung herrscht.



Lit. [1]

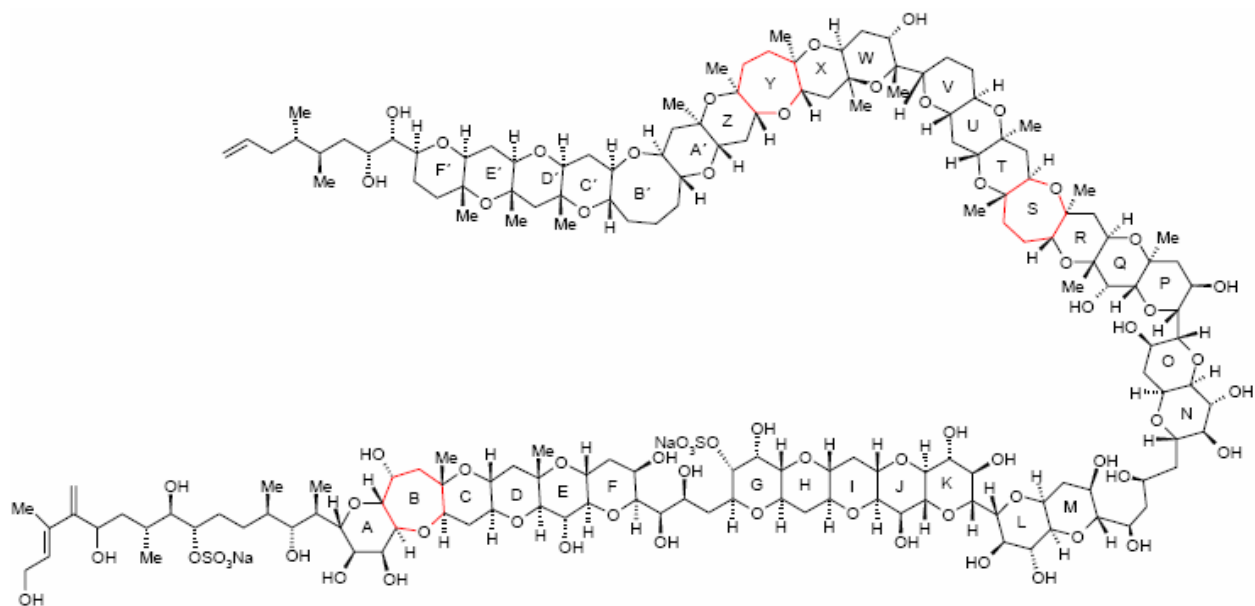
Naturstoffsynthese

Durch die Nicholas-Reaktion sind Siebenringether zugänglich, wie sie zum Beispiel in verschiedenen marinen Toxinen vorkommen.



Lit. [5]

So sind Teilstücke von Maitotoxin zugänglich, einem ungewöhnlich großen ($M=3422$ g/mol) und biologisch aktivem Toxin (LD_{50} (Maus) = 50 ng/kg Körpergewicht) [9].



Maitotoxin

Lit. [4]

Die Siebenringether B, Y und S können durch intramolekulare Nicholas-Reaktionen aufgebaut werden.

Literatur

- [1] Barry J. Teobald, The Nicholas reaction, *Tetrahedron* 58, **2002**, 4133
- [2] K. M. Nicholas, R. Pettit, An alkyne protection group, *Tetrahedron* 37, **1971**, 3475
- [3] Astrid Netz, *Dissertation: Stereoselektive Propargylierungen mit chromkomplex-substituierten Propargylkationen*, Universität München, **2001**, 19 ff.
- [4] Diaz, Betancourt, Martin, The Nicholas Reaction, *Synlett* 3, **2007**, 343-359
- [5] Annika Groschner, OCF-Vortrag: Siebenringether, **2004**, 7 ff.
- [6] www.wissenschaft-online.de/artikel/615304 (26.11.07)
- [7] www.chemyq.com/En/xz/xz5/42233lxyjh.htm (26.11.07)
- [8] [en.wikipedia.org/wiki/Ammonium_cerium\(IV\)_nitrate](http://en.wikipedia.org/wiki/Ammonium_cerium(IV)_nitrate) (26.11.07)
- [9] de.wikipedia.org/wiki/Maitotoxin (08.12.07)