

„Kombination von Übergangsmetallkatalyse und Organokatalyse. Ein neues Konzept?“

Inhalt

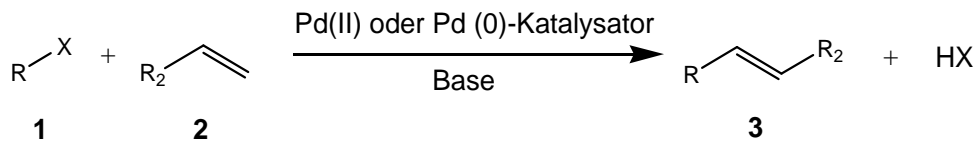
1. Übergangsmetallkatalyse.....	1
1.1. HECK-Reaktion.....	1
2. Organokatalyse.....	2
2.1. Iminium-/Enamin-Aktivierung.....	2
3. Kombination von Übergangsmetall- und Organokatalyse	3
3.1. Übergangsmetallkatalysator und Aminokatalysator.....	3
3.1.1. Pyrrolidin und Palladium.....	3
3.1.2. Prolin und Silber.....	5
3.2. Übergangsmetallkatalysator und BRØNSTEDT-Säure	5
3.2.1. TRIP und Iridium	5
3.2.2. (<i>R</i>)-Tol-BINAP / (<i>R</i>)-Xylyl-WALPHOS und Rhodium.....	6
3.3. Übergangsmetallkatalysator und nukleophiler Katalysator.....	8
3.3.1. PBu ₃ und Palladium.....	8
4. Zusammenfassung	9
5. Literaturangaben.....	9

1. Übergangsmetallkatalyse

In organischen Synthesen ist die Übergangsmetallkatalyse ein wichtiges Hilfsmittel. Auf diesem Gebiet wurden eine Reihe von Reaktionen zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen entwickelt. Hierzu zählen die SUZUKI-MIYAUURA-, die NEGISHI- oder die HECK-Reaktion, in denen Palladiumverbindungen als Katalysator Verwendung finden. Im Gegensatz hierzu verläuft die KUMADA-Reaktion Nickel-katalysiert. Bei der Olefinmetathese werden Ruthenium- und Molybdänverbindungen eingesetzt. Als Einstieg in dieses Thema soll die HECK-Reaktion als Beispiel für eine reine Übergangsmetallkatalyse erläutert werden.

1.1. HECK-Reaktion

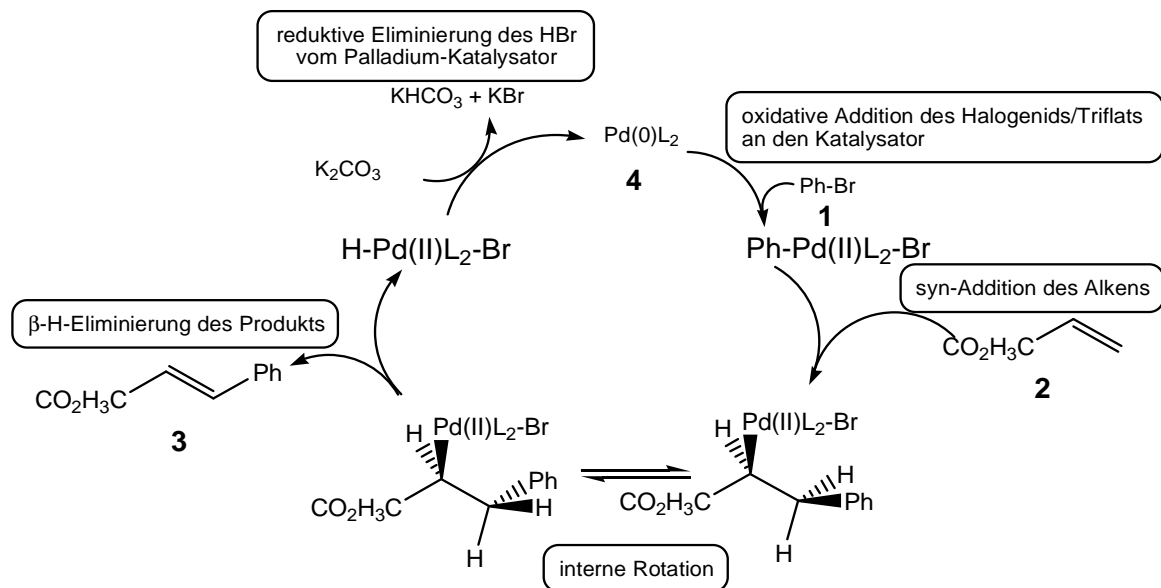
Ein Beispiel der klassischen Übergangsmetallkatalyse ist die HECK-Reaktion, eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen. Hierbei werden Alkenyl-, Allyl- oder Benzylhalogenide bzw. -triflate **1** (Schema 1) mit einem Alken **2** zum Kupplungsprodukt **3** mit neuer C-C-Bindung umgesetzt. Eine allgemeine Reaktionsgleichung kann wie folgt formuliert werden.



- R: Alkenyl, Allyl, Benzyl
- R₂: Alkyl, Alkenyl, Aryl, CO₂R, OR, SiR₃
- X: Halogen, Triflat

Schema 1: Heck-Reaktion Reaktionsgleichung.

Der Mechanismus dieser Reaktion ist, wie für Katalysereaktionen üblich, ein Kreisprozess und setzt sich aus mehreren Teilschritten zusammen. Als erstes erfolgt die oxidative Addition des Halogenids **1** an den in-situ hergestellten Palladium(0)-Katalysator **4** (Schema 2). Im zweiten Schritt erfolgt die *syn*-Addition des Alkens **2** an das Palladium. Nach interner Rotation kann die β-Hydrid-Eliminierung des Produkts **3** stattfinden. Durch eine geeignete Base, hier K₂CO₃, erfolgt die reduktive Eliminierung des HBr vom Palladium-Katalysator, welcher danach für einen neuen Katalyse-Zyklus zur Verfügung steht.



Schema 2: Mechanismus der Heck-Reaktion.

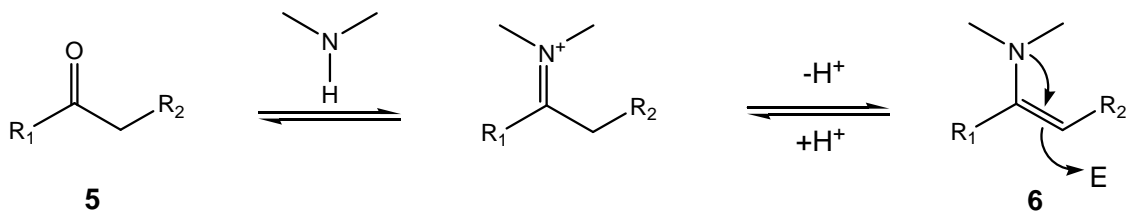
2. Organokatalyse

In den letzten zehn Jahren ist die Organokatalyse ein immer wichtigeres Forschungsgebiet geworden. Hierbei agieren kleine organische Moleküle als Katalysatoren. Ein Vorteil gegenüber der Übergangsmetallkatalyse ist, dass Organokatalysatoren oftmals preisgünstiger und leichter zu handhaben sind als Übergangsmetallkatalysatoren

2.1. Iminium-/Enamin-Aktivierung

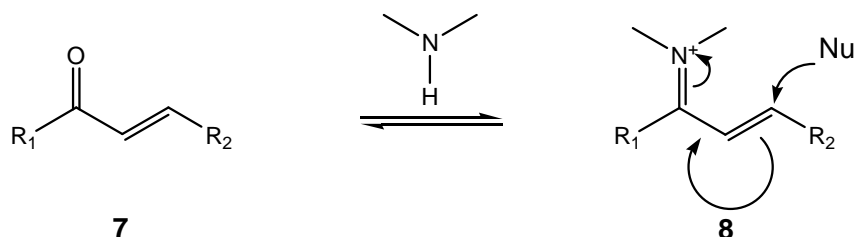
Sekundäre Amine katalysieren effektiv die asymmetrische Funktionalisierung von Carbonylverbindungen. Dies geschieht durch zwei verschiedene Aktivierungsarten, die Iminium- bzw.

die Enamin-Aktivierung. Aldehyde oder Ketone **5** (Schema 3) werden durch die Bildung eines Enamins **6** aktiviert, wobei das HOMO angehoben wird. Es entsteht ein nukleophiles Zwischenprodukt.



Schema 3: Enamin-Aktivierung.

α,β -ungesättigte Aldehyde oder Ketone **7** (Schema 4) werden durch die Bildung eines Iminiums **8** aktiviert, wobei das LUMO abgesenkt wird. Das Zwischenprodukt wird dadurch elektrophil.



Schema 4: Iminium-Aktivierung.

3. Kombination von Übergangsmetall- und Organokatalyse

Der Vorteil der Kombination von Übergangsmetall- und Organokatalyse besteht darin, dass neue Reaktionen als Eintopfsynthesen durchgeführt werden können. Zudem werden die Produkte in guten Ausbeuten und mit hoher Enantiomerenreinheit erhalten. Im Weiteren wird die Kombination von Übergangsmetallkatalysatoren mit Aminokatalysatoren, Brønstedt-Säuren und einem nukleophilen Katalysator erläutert. Eine allgemeine Reaktionsgleichung für dieses neue Konzept (Abbildung 1) lässt sich wie folgt formulieren.

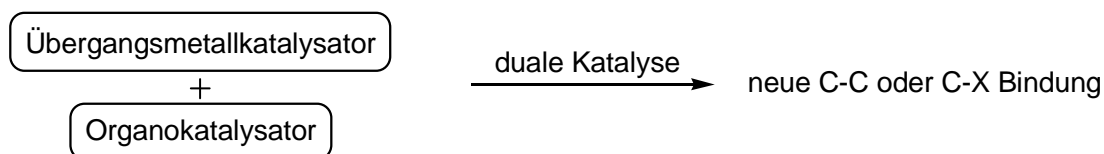


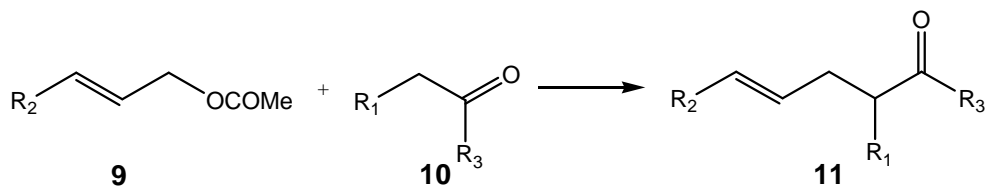
Abbildung 1: Allgemeine Reaktionsgleichung.

3.1. Übergangsmetallkatalysator und Aminokatalysator

3.1.1. Pyrrolidin und Palladium

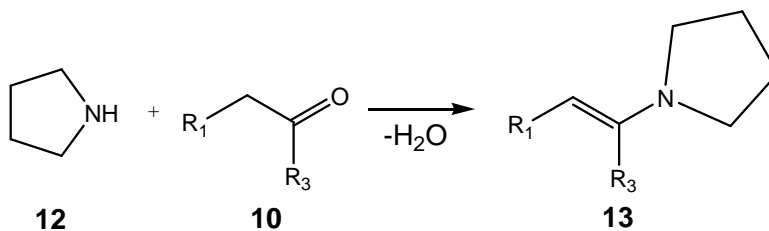
Das erste Beispiel für die Kombination eines Übergangsmetallkatalysators, in der Regel Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, mit einem Aminokatalysator stellt die intermolekulare α -allylische Alkylierung dar. Hierbei wird ein Allylacetat-Derivat **9** (Schema 5) mit einem Aldehyd

oder cyclischen Keton **10** mit 65-95 % Ausbeute zur γ,δ -ungesättigten Carbonylverbindung **11** umgesetzt.



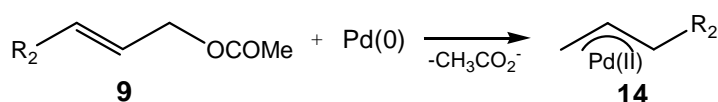
Schema 5: Reaktionsgleichung des Beispiels Prolin/Palladium.

Pyrrolidin [(**12**), Schema 6] bildet mittels Enaminkatalyse das nukleophile Intermediat **13** aus.



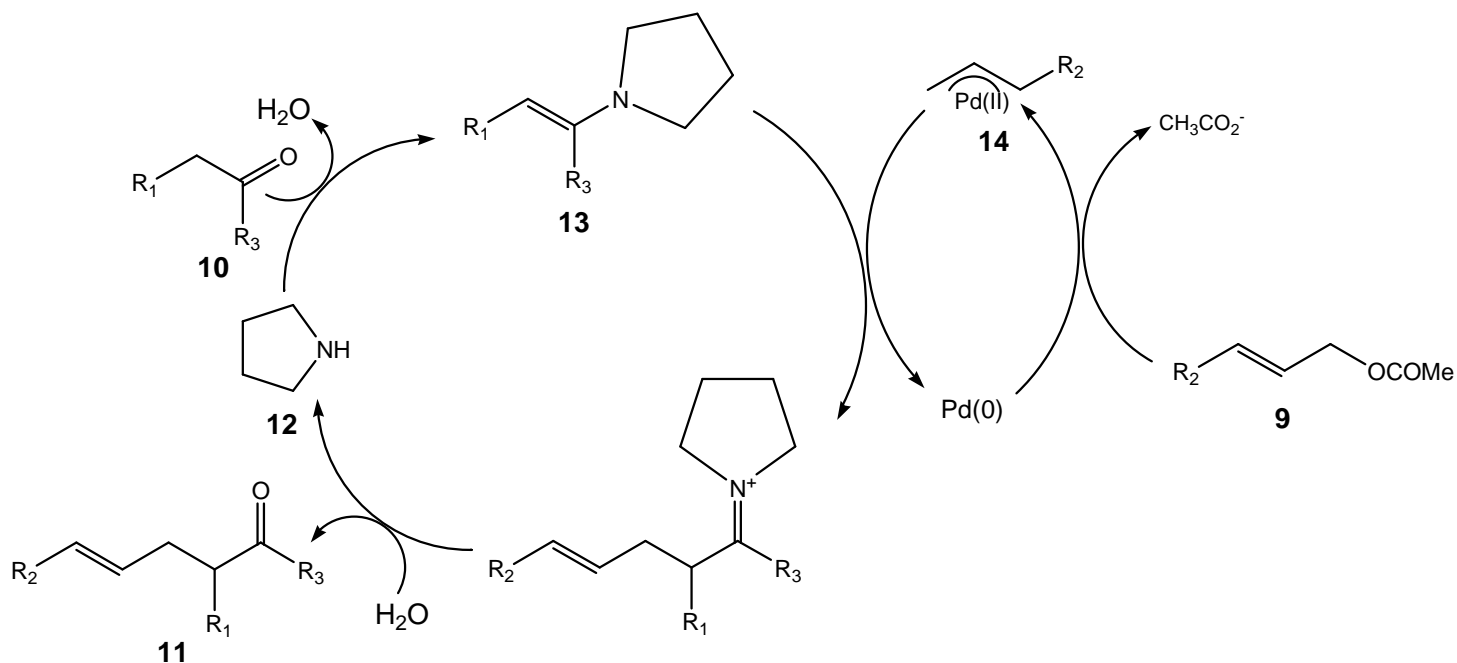
Schema 6: Pyrrolidin-Katalyse.

Palladium bildet seinerseits mit dem Allylacetat **9** unter Abspaltung der Acetatgruppe den elektrophilen π -Allyl-Komplex **14** (Schema 7) aus.



Schema 7: Palladium-Katalyse.

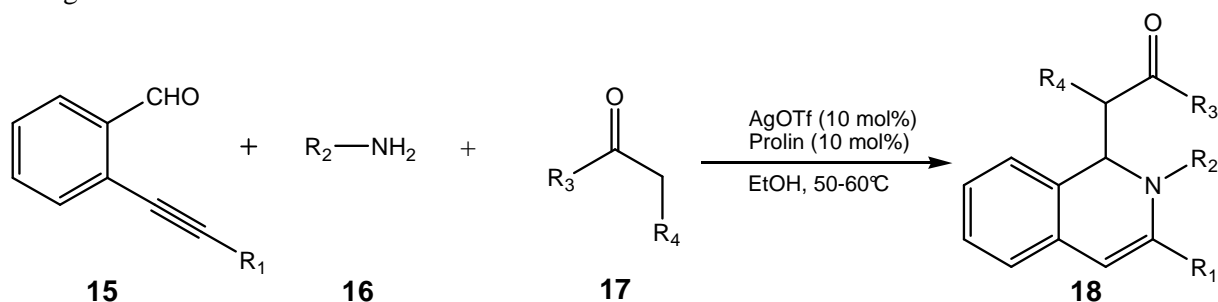
Im nächsten Reaktionsschritt wird die neue C-C-Bindung zwischen den Edukten geknüpft (Schema 8). Im selben Schritt wird der Palladium-Katalysator zurückgewonnen. Die Hydrolyse bildet das Pyrrolidin (**12**) zurück und das Produkt **11** wird erhalten.



Schema 8: Reaktionsmechanismus des Beispiels Prolin/Palladium.

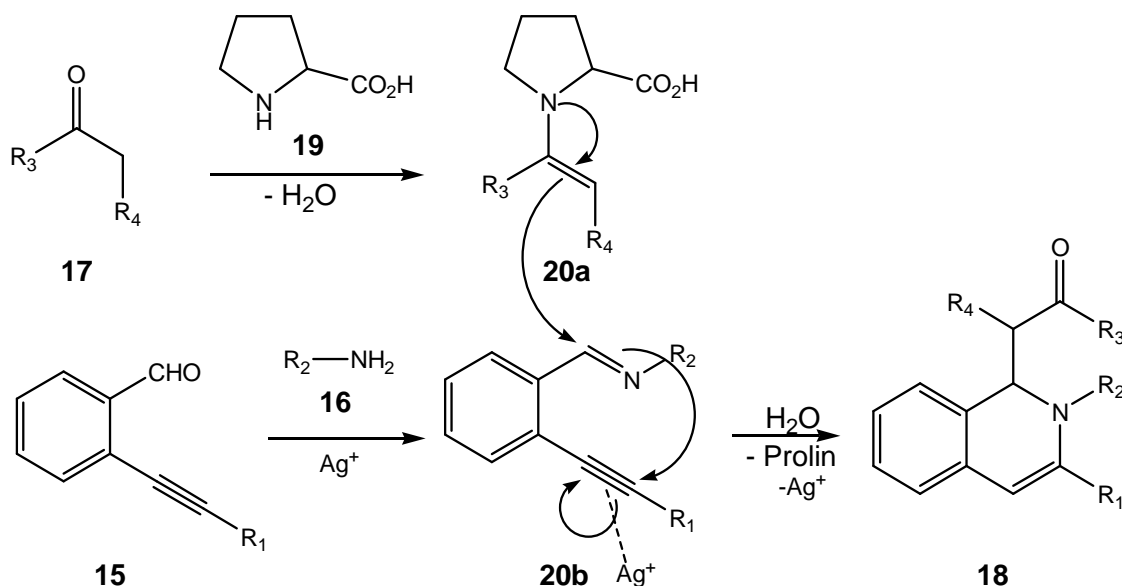
3.1.2. Prolin und Silber

Das zweite Beispiel die Darstellung eines 1,2-Dihydroisochinolins [(**18**), Schema 9], welches aus dem 2-Alkynylbenzaldehyd (**15**), dem Amin **16** und dem Keton **17** nach folgender Reaktionsgleichung hergestellt wird.



Schema 9: Reaktionsgleichung des Beispiels Prolin und Silber.

Die Katalyse durch Prolin [(**19**), Schema 10] erfolgt mittels Enaminkatalyse zu dem nukleophilen Intermediat **20a**. Die Aldehydgruppe des 2-Alkynylbenzaldehyds reagiert mit dem Amin **16** zum Imin **20b**. Das Silber aktiviert die C-C-Dreifachbindung des Eduktes **15** als Lewis-Säure für einen nukleophilen Angriff, indem die Elektrophilie gesteigert wird. Im nächsten Reaktionsschritt erfolgt der nukleophile Angriff am Imin, mit gleichzeitigem Ringschluss zur Dreifachbindung. Durch die Hydrolyse erhält man das gewünschte Produkt **18** und beide Katalysatoren zurück.



Schema 10: Reaktionsmechanismus des Beispiels Prolin/Silber.

3.2. Übergangsmetallkatalysator und BRØNSTEDT-Säure

3.2.1. TRIP und Iridium

Das erste Beispiel der Kombination von Übergangsmetallkatalysatoren mit BRØNSTEDT-Säuren ist die asymmetrische reduktive Aminierung eines Ketons mit einem Iridiumkomplex und einer chiralen BRØNSTEDT-Säure. Je nach Reaktionsbedingungen können Ausbeuten von 80-90 % erzielt werden, wobei die Produkte einen Enantiomerenüberschuss von >90 %*ee* aufweisen.

Eine geeignete chirale Säure ist die Phosphorsäure TRIP [3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat] (**21**), Abbildung 2], deren Anion A^* mit Iridium vermutlich den Katalysator-Komplex **22** bildet.

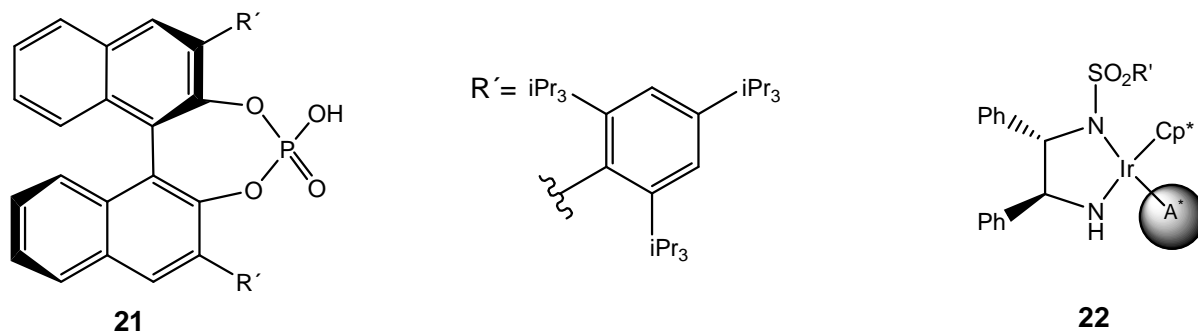
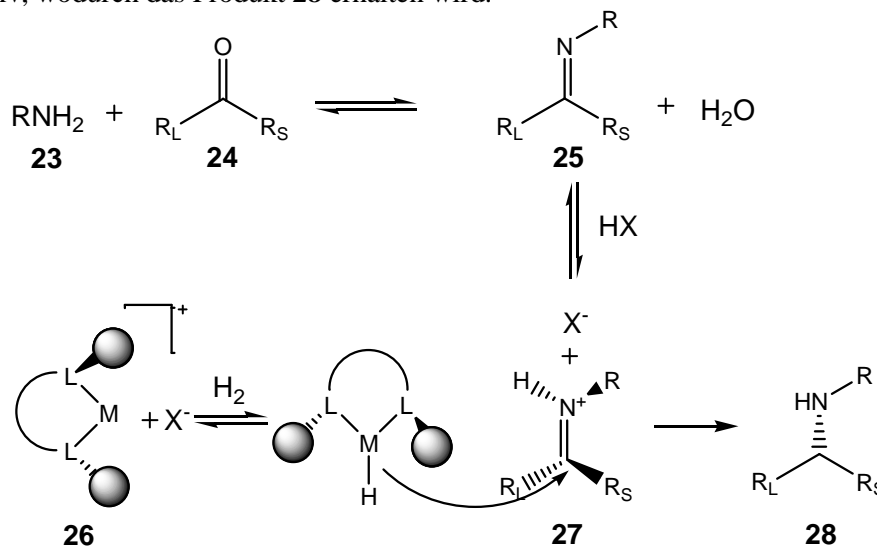


Abbildung 2: Katalysatoren.

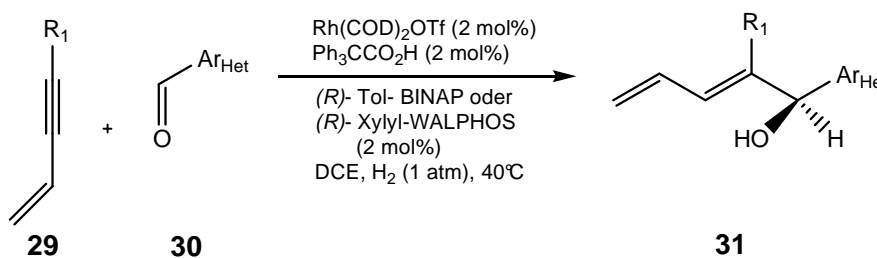
Im ersten Reaktionsschritt wird aus dem Amin **23** (Schema 11) und dem Keton **24** mit großem und kleinem Rest, R_L bzw. R_S , das Imin **25** gebildet. Gleichzeitig erfolgt die Hydrierung des Katalysators **26**. Durch die Protonierung des Imins wird das Iminiumion **27** erhalten mit dem Anion der chiralen Säure als Gegenion. Durch die sterische Hinderung erfolgt danach der Hydrid-Transfer enantioselektiv, wodurch das Produkt **28** erhalten wird.



Schema 11: Reaktionsmechanismus des Beispiels BRØNSTEDT-Säure/Iridium.

3.2.2. (*R*)-Tol-BINAP / (*R*)-Xylyl-WALPHOS und Rhodium

Das zweite Beispiel der Kombination von Übergangsmetallkatalysatoren mit BRØNSTEDT-Säuren ist die reduktive Kupplung von 1,3-Eninen **29** (Schema 12) mit heterocyclischen aromatischen Aldehyden bzw. Ketonen **30**. Die Reaktion wird durch einen chiralen Rhodiumkomplex und eine achirale BRØNSTEDT-Säure katalysiert. Es werden zweifach ungesättigte Allylalkohole **31** mit bis zu 96 % Ausbeute und in einer Enantiomerenreinheit von >99 %*ee* erhalten.



Schema 12: Reaktionsgleichung des Beispiels BRØNSTEDT-Säure/Rhodium.

Geeignete chirale Reagenzien sind:

(*R*)-Tol-BINAP [(*R*)-(+)-2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl] [(**32**), Abbildung 3] und
 (*R*)-Xylyl-WALPHOS

[(*R*)-1-{(*R_p*)-2-[2-[Di(3,5-xylyl)phosphino]phenyl]ferrocenyl}ethyl]di(3,5-xylyl)phosphin] [(**33**)].

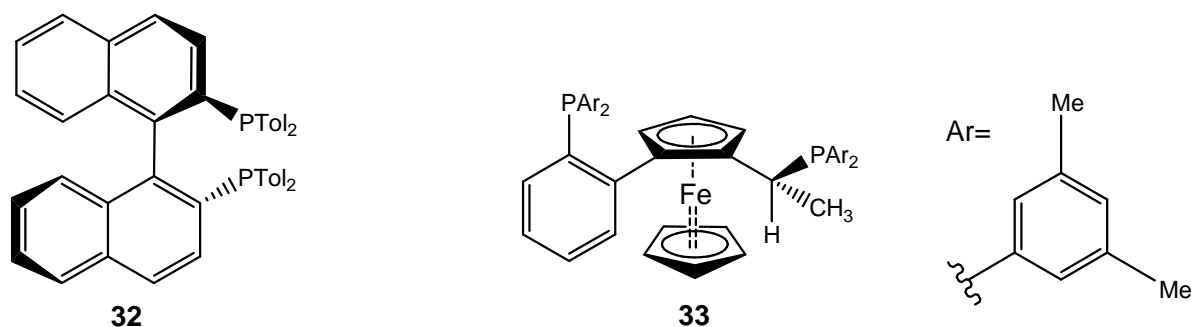
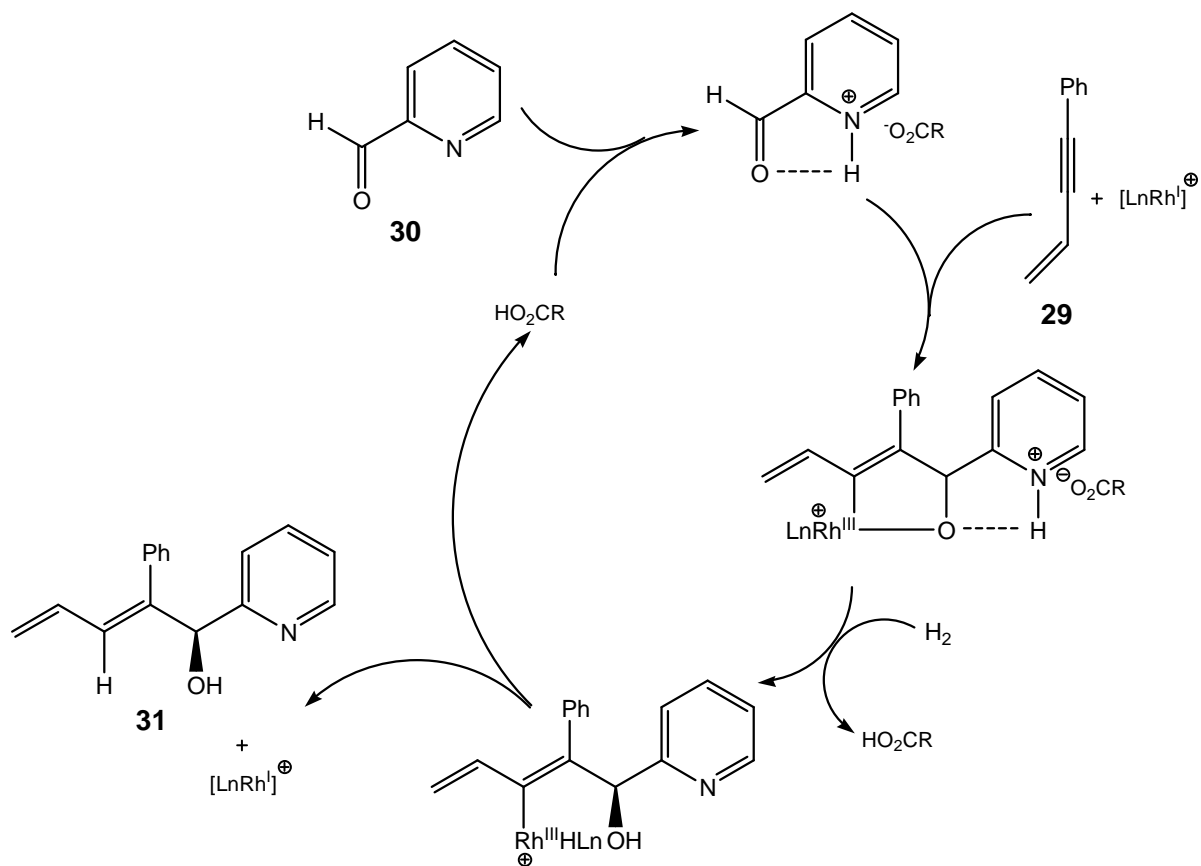


Abbildung 3: Katalysatoren.

Im ersten Reaktionsschritt (Schema 13) erfolgt die Protonierung des Heteroaromaten **30** durch die achirale BRØNSTEDT-Säure. Im zweiten Schritt werden das Enin **29** und der Rhodium-Katalysator addiert. Durch die chiralen Liganden wird der Sauerstoff sowie das Rhodium mit Wasserstoff stereoselektiv hydriert und die Säure wird zurückgewonnen. Durch den Transfer des Wasserstoffatoms vom Rhodium zum Kohlenstoffatom, an welches das Rhodium gebunden ist, wird der Rhodium-Katalysator aus dem Molekül unter Produktabspaltung eliminiert und somit ebenfalls zurückgewonnen.

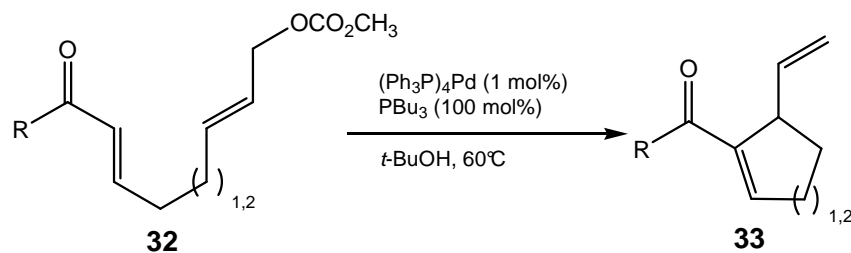


Schema 13: Reaktionsmechanismus des Beispiels BRØNSTEDT-Säure/Rhodium.

3.3. Übergangsmetallkatalysator und nukleophiler Katalysator

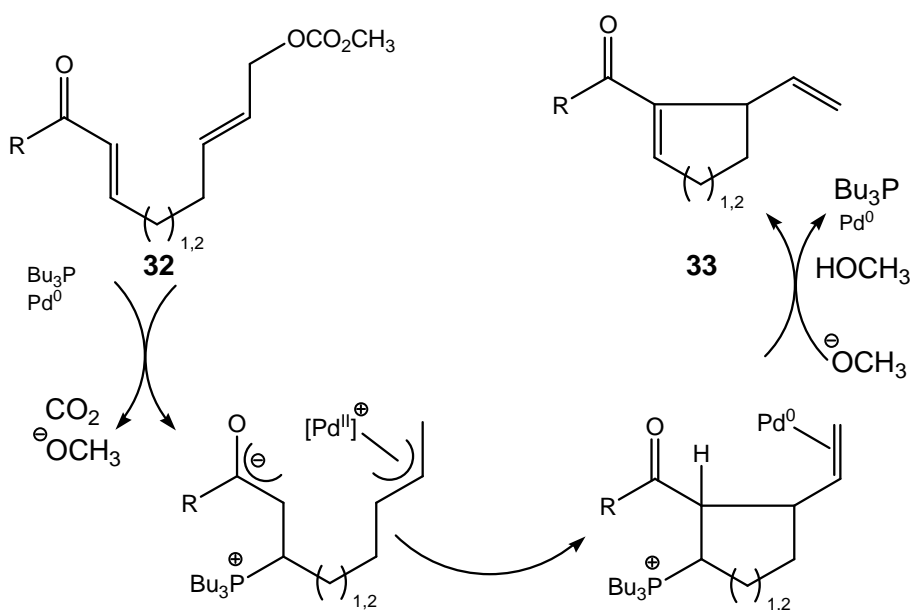
3.3.1. PBu_3 und Palladium

Als Beispiel für die Kombination eines Übergangsmetallkatalysators mit einem nukleophilen Katalysator soll die Cycloallylierung eines Enons **32** (Schema 14) mit Palladium und tri-*n*-butyl-Phosphin dienen. Die Katalysereaktion des Palladiums ist eine TSUJI-TROST-Reaktion, die des Phosphins eine 1,4-MICHAEL-Addition.



Schema 14: Reaktionsgleichung des Beispiels PBu_3 /Palladium.

Im ersten Reaktionsschritt erfolgt die Addition des Phosphins und die Bildung des Palladium- π -Allylkomplexes mit CO_2 und Methanolat als Abgangsgruppe (Schema 15). Nach erfolgtem Ringschluss werden beide Katalysatoren mittels Deprotonierung durch das entstandene Methanolat regeneriert.



Schema 15: Reaktionsmechanismus des Beispiels PBu_3 /Palladium.

4. Zusammenfassung

Die Vorteile der Kombination von Übergangsmetall- und Organokatalyse liegen darin, dass Reaktionen gezielt entwickelt und als Eintopfsynthesen durchgeführt werden können. Die Produkte werden größtenteils in guter Ausbeute erhalten und weisen zum Teil eine hohe Enantiomerenreinheit auf.

5. Literaturangaben

1. Shao, Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2745-2755.
2. Li, Villa-Marcos, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6967-6969.
3. Klussmann, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7260-7261.
4. Ibrahim, Cordova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1952-1956.
5. Komanduri, Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16448-16449.
6. Jellerichs, Kong, Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7758-7759.
7. Ding, Wu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4959-4962.
8. Vorlesung A. Kirschning, „Multifunktionalisierte Moleküle“, WiSe 09/10, LUH.