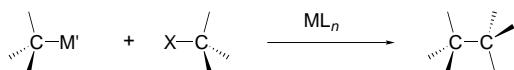


# Auf dem Weg zu wirksamen und vielseitigen Metall-katalysierten Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen\*\*

Diego J. Cárdenas\*

Die Kreuzkupplung organischer Elektrophile mit Organometallverbindungen der Hauptgruppenelemente bildet den direktesten Ansatz zur Knüpfung von C-C-Bindungen. Im Laufe der beiden vergangenen Jahrzehnte wurde über zahlreiche Methoden berichtet, die hauptsächlich auf Pd- und Ni-Komplexen beruhen.<sup>[1, 2]</sup> Als Nucleophile lassen sich verschiedene metallorganische Verbindungen einsetzen, von den äußerst reaktiven Organolithium- und Grignard-Reagentien bis zu den gegenüber funktionellen Gruppen toleranteren Zinn-,<sup>[3]</sup> Bor-<sup>[4]</sup> und sogar Siliciumderivaten.<sup>[5]</sup> Im allgemeinen können C(sp<sup>3</sup>)-, C(sp<sup>2</sup>)- und C(sp)-Substituenten mit geeigneten Elektrophilen gekuppelt werden. Diverse organische Elektrophile, etwa solche mit Alkinyl-, Aryl-, Alkenyl-, Allyl-, Benzyl- und Acylgruppen, sowie Alkyhalogenide und -pseudothalogenide wurden ebenfalls als Kupplungspartner eingesetzt.

Dennoch wurden nicht alle der möglichen C-C-Kupplungen, die durch Kombination der verschiedenen Nucleophile und Elektrophile möglich sind, in gleichem Maße entwickelt. Während beispielsweise die Kupplung verschiedener Arten von C(sp<sup>2</sup>)-Zentren mit einer Vielzahl verschiedener Reagenzien und Substrate möglich ist, war die Entwicklung katalytischer Methoden zur Bildung von C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungen zwischen Alkylderivaten (Schema 1) weniger erfolgreich.



Schema 1. Allgemeine Metall-katalysierte Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung. M' = Li, Mg, Zn, Al, Sn, B, Si usw.; X = Halogenid, OTf usw.

reich. Die am besten untersuchten Reaktionen dieser Art sind vermutlich die durch Cu-Salze katalysierten Kreuzkupplungen von nicht aktivierten Alkyhalogeniden mit Organomagnesiumverbindungen.<sup>[6, 7]</sup> Vor kurzem wurde gezeigt, daß Alkylkupfer-Zink-Reagentien, die eine größere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen zeigen, mit primären Halogeniden, auch Benzylhalogeniden, gekuppelt werden können.<sup>[8]</sup>

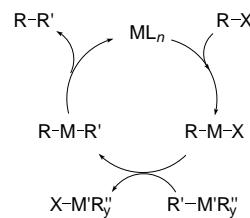
Eine allgemein anwendbare, Metall-katalysierte Kreuzkupplung von nicht aktivierten Alkyhalogeniden mit Alkynucleophilen, die weniger reaktiv als Organomagnesiumverbindungen und somit mit einer größeren Zahl funktioneller Gruppen kompatibel sind, ist jedoch noch nicht entwickelt worden. Die Ursache hierfür sind einige potentielle Nach-

teile, die deutlich werden, wenn man den allgemeinen Mechanismus für Metall-katalysierte Kreuzkupplungen betrachtet (Schema 2). Eine Kupplungsreaktion beginnt in der Regel mit der oxidativen Addition des Elektrophils an einen koordinativ ungesättigten, niedervalenten Metallkomplex, was zu einer metallorganischen Verbindung führt, auf die im zweiten Schritt die zweite organische Gruppe vom Nucleophil übertragen wird (Transmetallierung). Der resultierende Diorgometallkomplex führt schließlich durch reduktive Eliminierung zum Kupplungsprodukt, wobei die katalytisch aktive Spezies regeneriert wird.<sup>[9]</sup>

Bei all diesen Schritten treten Schwierigkeiten auf, wenn nichtaktivierte Alkyhalogenide und Alkylelektrophile eingesetzt werden:

- 1) Im Unterschied zu Allyl-, Benzyl-, Alkenyl- und Arylbrodimiden und -iodiden reagieren Alkyhalogenide (sogar CH<sub>3</sub>I) langsam mit Pd<sup>0</sup>-Komplexen.<sup>[10]</sup> Die Reaktion von CH<sub>3</sub>I mit Ni<sup>0</sup>-Phosphan-Komplexen ist ungefähr 10<sup>7</sup>mal schneller und verläuft auf einem komplizierten Reaktionsweg, bei dem möglicherweise radikalische Spezies eine Rolle spielen.<sup>[11]</sup>
- 2) Wenn sich der Alkyl-Pd<sup>II</sup>-Komplex einmal gebildet hat, sollte die Möglichkeit der Zersetzung durch eine schnelle β-Eliminierung von Wasserstoff bestehen, die mit der gewöhnlich langsameren Transmetallierung in Konkurrenz tritt. Die Bedingungen dafür, daß die β-Eliminierung stattfinden kann, sind unter anderem die Anwesenheit einer freien Koordinationsstelle und die Möglichkeit, daß die M-C-C-H-Atome coplanar angeordnet sind. Dieser unerwünschte Vorgang stellt bei der carboxylierenden Kupplung von C(sp<sup>3</sup>)-Zentren möglicherweise kein Problem dar, da die schnelle CO-Insertion die Zersetzung des Alkyl-Pd-Intermediats verhindert.<sup>[12]</sup>
- 3) Die reduktive Eliminierung verläuft bei σ-Alkyl-π-Allyl-Pd<sup>II</sup>- und Di-π-allyl-Pd<sup>II</sup>-Komplexen langsam.<sup>[13]</sup> Dieser Vorgang läßt sich in vielen Fällen durch Zugabe von Verbindungen beschleunigen, die in der Lage sind, den niedervalenten Zustand des Metalls zu stabilisieren; dies sind typischerweise Liganden mit π-Acceptor-Eigenschaften. Somit könnte die Auswahl eines Additivs mit geeigneten koordinativen Eigenschaften diesen Schritt erleichtern.

Trotz dieser Probleme wurde über einige Beispiele für Alkyl-Alkyl-Kupplungsreaktionen berichtet. Suzuki und Mitarbeiter beschrieben vor einigen Jahren die interessante Pd-



Schema 2. Allgemeiner Mechanismus für eine Metall-katalysierte Kreuzkupplung eines organischen Elektrophils mit einem metallorganischen Nucleophil.

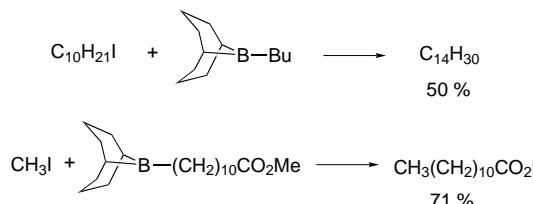
[\*] Dr. D. J. Cárdenas

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias  
Universidad Autónoma de Madrid  
Cantoblanco, E-28049 Madrid (Spanien)  
Fax: (+34) 91-3973966  
E-mail: diego.cardenas@uam.es

[\*\*] D.J.C. dankt Prof. Antonio M. Echavarren für seine hilfreichen Kommentare zum Manuskript.

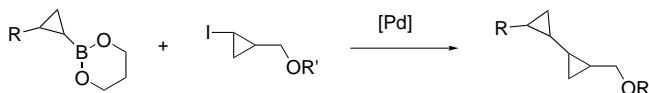
katalysierte Kreuzkupplung von Alkylhalogeniden mit Alkylboranen, wobei die Ausbeuten allerdings nicht hoch waren (Schema 3).<sup>[14]</sup>

Später wurden Dicyclop propane durch die Pd-katalysierte Reaktion von Cyclopropylboronsäuren und Boronaten mit Iodcyclopropanen hergestellt (Schema 4).<sup>[15]</sup> In diesem Fall verhindern die Instabilität des Cyclopropens, das sich bilden



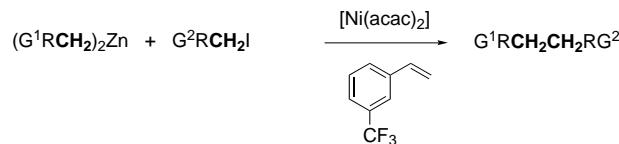
Schema 3. Von Suzuki und Mitarbeitern untersuchte Kupplung von Alkylboranen mit Iodalkanen.<sup>[14]</sup>

würde, und auch die Tatsache, daß es für die M-C-C-H-Atome unmöglich ist, eine coplanare Anordnung einzunehmen, die Zersetzung durch  $\beta$ -Wasserstoffeliminierung.



Schema 4. Kreuzkupplung vom Suzuki-Typ zweier Cyclopropylderivate. R = Alkyl, Alkoxy; R' = H, Benzyl.

Die oben vorgestellten Ergebnisse<sup>[12–15]</sup> zeigen, daß tatsächlich eine oxidative Addition primärer und sekundärer Alkyliodide an Pd<sup>0</sup>-Komplexe stattfindet. Diese Derivate sind keineswegs die einzigen möglichen Katalysatoren für die Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung. Knochel und Mitarbeiter berichteten über eine wirksame, Ni-katalysierte Kreuzkupplung zur Bildung von C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungen, bei der als Nucleophile Organozinkverbindungen zum Einsatz kommen.<sup>[16]</sup> Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit ist, daß eine effiziente Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung erstmals in Gegenwart verschiedener funktioneller Gruppen (Thioacetal, Thiophen, Keton, Ester, Amid) durchgeführt wurde (Schema 5).



Schema 5. Eine gegenüber funktionellen Gruppen tolerante Ni-katalysierte Kreuzkupplung von Iodalkanen mit funktionalisierten Dialkyl-Zn-Reagentien. G<sup>1</sup> = Alkyl, Ester; G<sup>2</sup> = Amid, Ester, Thioacetal, Keton.

Wenngleich nur über den Einsatz primärer Alkyliodide berichtet wurde, läßt die Reaktivität, die andere Arten von Elektrophilen gegenüber Ni-Komplexen zeigen,<sup>[17]</sup> darauf schließen, daß möglicherweise eine breitere Anwendbarkeit entdeckt werden wird. Um die reduktive Eliminierung (oder oxidative Addition) voranzutreiben, ist ein geeigneter Cokatalysator nötig. Es wurde gezeigt, daß die reduktive C-C-

Eliminierung bei quadratisch-planaren Ni<sup>II</sup>-Komplexen mit zwei organischen Liganden assoziativ verläuft und durch die Zugabe eines geeigneten Liganden beschleunigt wird.<sup>[18]</sup> Von den eingesetzten Reagentien erbrachte m-Trifluormethylstyrol die saubersten und schnellsten Reaktionen, wobei elektronenarme aromatische Verbindungen und Ketone aber auch Wirkung zeigten. Die Anwesenheit von Thioether- oder Thioacetalgruppen am Elektrophil begünstigt den Vorgang ebenfalls, wahrscheinlich dadurch, daß sie an das Metall koordinieren können. Die Nickel-Komplexe reagieren mit Alkyliodiden schneller als ihre Pd-Analoga und sind somit für Reaktionen mit solchen Elektrophilen vorteilhafter.<sup>[19]</sup> Knochel und Mitarbeiter weisen darauf hin, daß die oxidative Addition in diesem Fall möglicherweise über einen radikalischen Weg verläuft, da p-Dinitrobenzol die Reaktion völlig hemmt.<sup>[20]</sup> Andererseits scheint die  $\beta$ -Eliminierung hier kein Problem zu sein – vermutlich infolge der schnell verlaufenden Transmetallierung und reduktiven Eliminierung, was aber durch mechanistische Untersuchungen bestätigt werden müßte.

Durch den Einsatz eines koordinierenden Cokatalysators kann die Bildung freier Koordinationsstellen, die für die  $\beta$ -Eliminierung nötig sind, verhindert oder die reduktive Eliminierung beschleunigt werden. Was die Anwendungsbreite der Reaktion in bezug auf das Nucleophil betrifft, wurde die Kupplung erst kürzlich auf polyfunktionelle Arylzinkderivate erweitert.<sup>[21]</sup> Die Möglichkeit, Organozink-derivate aus metallischem Zn und Alkyliodiden herzustellen, bedeutet, daß der Einsatz von Grignard-Reagentien oder Organolithiumverbindungen vermieden werden kann, was bei der Herstellung der Nucleophile eine größere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen ermöglicht.

Die hier beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die Probleme, die man in der Regel bei katalytischen Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen antrifft, überwunden werden können. Die oxidative Addition und die reduktive Eliminierung können durch sorgfältige Wahl der Additive gesteuert werden. Die allgegenwärtige  $\beta$ -Eliminierung läßt sich vermeiden. Die Ni-katalysierte Reaktion von Alkylhalogeniden mit Alkylzinkderivaten eröffnet einen neuen Weg zur Bildung von C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungen in Gegenwart verschiedener funktioneller Gruppen. Eine vorstellbare Erweiterung dieses Prozesses auf Nucleophile mit einer größeren Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wie Organozinn-, Organo-bor- oder Organosiliciumverbindungen könnte das Gebiet der Kupplung von Alkylfragmenten erweitern und eines der anstehenden Probleme der präparativen metallorganischen Chemie lösen.

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3018–3020

**Stichwörter:** Homogene Katalyse • Kreuzkupplungen • Nickel • Palladium • Zink

[1] *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**.

[2] *Transition Metals for Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 2.10, S. 158–183.

[3] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524.

- [4] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.  
 [5] Siehe z.B.: a) Y. Hatanaka, K. Goda, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1279–1282; b) H. Matsuhashi, S. Asai, K. Hirabayashi, Y. Hatanaka, A. Mori, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1539–1540.  
 [6] Stöchiometrische Reaktionen von Alkylcupraten mit Alkylhalogeniden sind seit den späten 60er Jahren bekannt.  
 [7] B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React. (N.Y.)* **1992**, *41*, 135–631.  
 [8] C. E. Tucker, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4781–4782.  
 [9] Dies ist selbstverständlich ein vereinfachtes allgemeines Schema. In Abhängigkeit von der Art der verschiedenen Reaktionen sind andere Elementarschritte im Katalyzyklus möglich. Sogar die Erzeugung der aktiven metallischen Spezies könnte ein komplizierter Prozeß sein.  
 [10] J. K. Stille in *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 2 (Hrsg.: F. R. Hartley, S. Patai), Wiley, New York, **1985**, Kap. 9, S. 625–787.  
 [11] R. G. Pearson, P. E. Figdore, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1541–1547.  
 [12] T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6923–6926.  
 [13] A. Goliaszewsky, J. Schwartz, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5779.  
 [14] T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, 691.  
 [15] A. B. Charette, R. P. De Freitas-Gil, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809–2812.  
 [16] R. Giovannini, T. Stüdemann, G. Dussin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2512–2515; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2387–2392.  
 [17] A. K. Smith in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 9 (Hrsg.: R. J. Puddephatt), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 29–106.  
 [18] a) K. Tatsumi, A. Nakamura, S. Komiya, A. Yamamoto, T. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8181–8188; b) R. J. McKinney, C. D. Roe, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 261–262.  
 [19] Nickelkomplexe wurden bei der Kupplung von Allylaminen mit Boronsäuren, einschließlich der Methylboronsäure, ebenfalls eingesetzt: B. M. Trost, M. D. Spagnol, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2083–2096.  
 [20] Die vorher erwähnte carbonylierende Kupplung<sup>[12]</sup> wird durch Licht beschleunigt.  
 [21] R. Giovannini, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11186–11187.

## Zitieren von Zeitschriften

Im Literaturverzeichnis von Beiträgen in der *Angewandten Chemie* soll der Name einer Zeitschrift nicht durch „*ibid.*“ ersetzt werden, wenn sie mehrmals hintereinander zitiert wird, da in elektronischen Datenbanken eine Suche nach „*ibid.*“ nicht sinnvoll ist und für die Zukunft geplante Hyperlinks zu zitierten Beiträgen der *Angewandten Chemie* bei der elektronischen Version der Zeitschrift nicht möglich sind, wenn die Abkürzung „*ibid.*“ verwendet wird. Deshalb sollen *immer* die nach dem Chemical Abstracts Service Source Index abgekürzten Namen einer Zeitschrift aufgeführt werden. Entsprechend sollten stets alle Autoren angegeben werden, wenn mehrere Beiträge derselben Autoren hintereinander zitiert werden. Beispiele:

- [1] a) J. Guo, K. J. Duffy, K. L. Stevens, P. I. Dalko, R. M. Roth, M. M. Hayward, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 198–202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 187–190; b) M. M. Hayward, R. M. Roth, K. J. Duffy, P. I. Dalko, K. L. Stevens, J. Guo, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 202–206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 190–196.
- [2] a) R. Mokaya, W. Jones, *Chem. Commun.* **1996**, 981–982; b) R. Mokaya, W. Jones, *Chem. Commun.* **1996**, 983–984.