

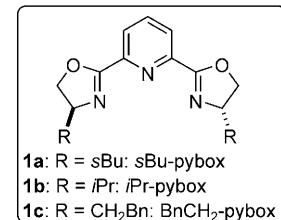
Asymmetrische Kreuzkupplung von nicht-aktivierten sekundären Alkylhalogeniden**

Frank Glorius*

Asymmetrische Katalyse · Kreuzkupplungen ·
Negishi-Kupplungen · Nickel · Suzuki-Miyaura-Kupplungen

Moderne übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen haben die organische Synthese enorm verändert^[1] und Kupplungen von Aryl- und Alkenylektrophilen zählen mittlerweile zu Routineumsetzungen in der Synthese von Naturstoffen und Feinchemikalien. Hingegen entzogen sich Alkylektrophile, insbesondere diejenigen mit β -Wasserstoffatomen, lange Zeit der Anwendung in diesen Reaktionen. Verantwortlich hierfür sind eine bei diesen Substraten langsame oxidative Addition sowie unerwünschte Nebenreaktionen durch β -Hydrid-Eliminierung. Die Umsetzung primärer Alkylhalogenide gelang schließlich unter milden Bedingungen in Suzuki-Miyaura- und verwandten Kupplungen durch die Verwendung von Palladiumkomplexen elektronenreicher Phosphine, insbesondere von $P(c\text{-}Hex)_3$ und $PtBu_2Me$.^[2,3]

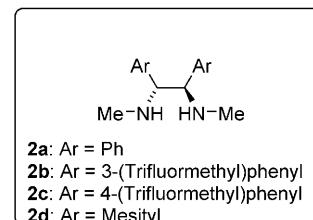
Noch wünschenswerter und herausfordernder ist die Kupplung *sekundärer* Alkylhalogenide, die oft zum Aufbau von Stereozentren führt. Durch den gesteigerten sterischen Anspruch und den Elektronenreichtum dieser Substrate und die daraus resultierende verlangsame oxidative Addition wird diese Reaktion noch erschwert. Während Palladiumkatalysierte Methoden in ihrer Anwendungsbreite auf primäre Alkylhalogenide beschränkt sind, scheinen die preiswerteren Nickelkomplexe für die Umsetzung sekundärer Alkylhalogenide in Kreuzkupplungen herausragend geeignet zu sein.^[4,5] Als Schlüssel zum Erfolg dienen dabei zwei- und dreizähnige Stickstoffliganden (Schema 1), die zum großen Teil kommerziell erhältlich sind. Diese Chelatliganden favorisieren am Nickel die *cis*-Orientierung der Kupplungspartner und steigern dadurch die Geschwindigkeit der reduktiven Eliminierung relativ zur unerwünschten β -Hydrid-Eliminierung. Kürzlich wurde von Fu et al. eine beeindruckende Anzahl wegweisender Nickel-katalysierter hohenantioselektiver Negishi-,^[6] Hiyama-,^[7] und Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen^[8] sekundärer Alkylhalogenide entwickelt. Die



1a: R = sBu: sBu-pybox

1b: R = iPr: iPr-pybox

1c: R = CH_2Bn : Bn CH_2 -pybox



Schema 1. In der Nickel-katalysierten Kreuzkupplung sekundärer Alkylhalogenide verwendete Liganden (pybox = Bis(oxazolinyl)pyridin).

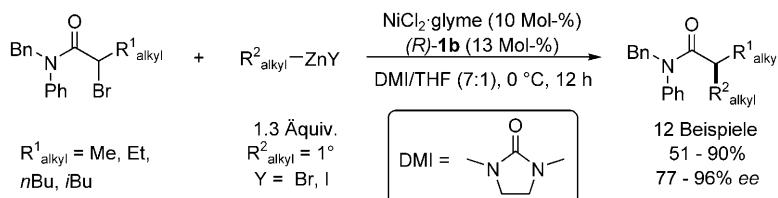
letztere dieser Methoden ist dabei die bisher einzige asymmetrische Kreuzkupplung, die *nicht-aktivierte* sekundäre Alkylhalogenide verwendet, und zeigt damit den Weg zukünftiger Entwicklungen auf.

2003 berichteten Fu et al. über die hohe katalytische Aktivität von *in situ* gebildeten Nickel-Pybox-Komplexen in der Negishi-Kupplung nicht-aktivierter sekundärer Alkylbromide und -iodide mit Organozinkreagentien bei Raumtemperatur.^[2,9] Dieser Bericht diente als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer beeindruckenden Serie asymmetrischer Negishi-Kupplungen sekundärer Alkylhalogenide.^[6] Aktivierte racemische Alkylhalogenide wie α -Bromamide,^[6a] Benzylchloride und -bromide^[6b] und Allylchloride^[6c] wurden erfolgreich und hohenantioselektiv als Elektrophile mit Alkylzinkreagentien umgesetzt (Schema 2 und 3). Die unterhalb Raumtemperatur liegenden Reaktionstemperaturen sind besonders eindrucksvoll. Die Reaktionsbedingungen wurden dabei sorgfältig optimiert, und verschiedene Kombinationen von Lösungsmittel, Nickel-Vorstufe und Additiv erwiesen sich als optimal für jede einzelne Substratkategorie.^[6] Interessanterweise erwiesen sich in jeder dieser Studien *in situ* hergestellte Nickel-Pybox-Komplexe als die aktivsten und selektivsten Katalysatoren, zudem waren Donor-Lösungsmittel wie DMI, DMA und DMF essenziell. Der genaue Mechanismus dieser Umsetzungen muss noch geklärt werden, allerdings erscheint ein Radikal-Radikal-Kupplungs-

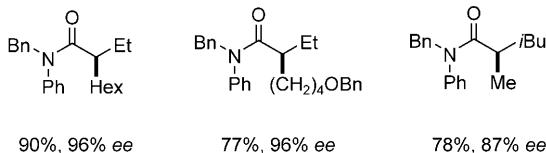
[*] Prof. Dr. F. Glorius

Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Organisch-Chemisches Institut, Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-833-3202
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/research/glorius/welcome.html>

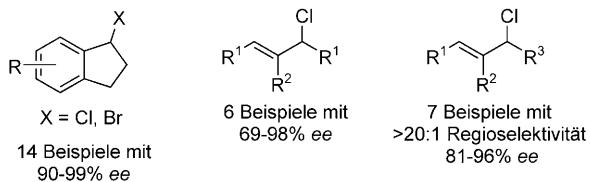
[**] Ich danke dem Fonds der Chemischen Industrie, der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für großzügige finanzielle Unterstützung.



Ausgewählte Produkte:



Schema 2. Erste asymmetrische Negishi-Kreuzkupplung racemischer sekundärer Alkylhalogenide.^[6a]



Schema 3. Racemische sekundäre Alkylhalogenide als Substrate für die asymmetrische Negishi-Kreuzkupplung.^[6b,c]

mechanismus, wie er ursprünglich von Vicic vorgeschlagen wurde, aufgrund der erhaltenen hohen Enantioselektivitäten als unwahrscheinlich.^[10]

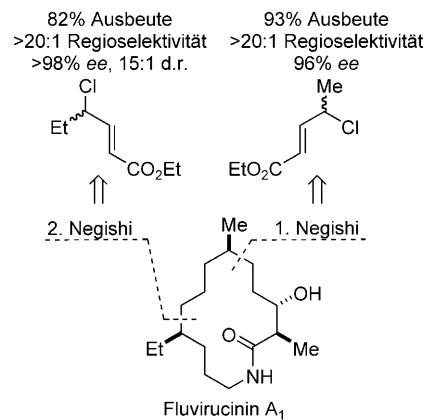
Die Vielseitigkeit und Praktikabilität dieser neuen asymmetrischen Negishi-Varianten wurde gekonnt in der formalen Totalsynthese von Fluvirucinin A₁ demonstriert (Schema 4), was zu einer verkürzten Synthese und einer signifikant gesteigerten Effizienz führte.^[6c]

Weiterhin, und auf den Bericht über die erste Hiyama-Kupplung sekundärer Alkylhalogenide folgend,^[11] entwickelten Fu et al. mit der Kupplung von α -Bromestern mit Aryl- und Alkenylsilanen eine entsprechende asymmetrische Variante (Schema 5).^[7] Die Ester waren dabei von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (BHT) abgeleitet, weil weniger sterisch anspruchsvolle Ester zu einer signifikant geringeren Enantioselektivität führten.

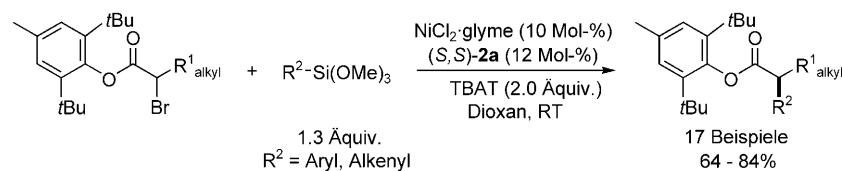
Die Suzuki-Miyaura-Kupplung hat sich zur vermutlich derzeit populärsten Kreuzkupplungsmethode entwickelt.^[1] Allerdings ist die C_{sp³}-C_{sp³}-Suzuki-Miyaura-Kupplung^[12] besonders herausfordernd, da Alkylborane luft- und feuchtigkeitsempfindlich sind und zudem nicht für längere Zeit gelagert werden können. Üblicherweise werden Alkylborane *in situ* durch Hydroborierung von Alkenen hergestellt und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Kupplung von nicht-aktivierten Alkylhalogeniden mit 9-BBN-abgeleiteten primären Alkylboranen wurde durch die Verwendung eines *in situ* gebildeten Nickel-Diamin-Komplexes unter

fein abgestimmten, basischen Reaktionsbedingungen ermöglicht.^[13] Es ist wichtig zu betonen, dass vor dieser Arbeit Organozinkreagentien die einzigen Alkylmetall-Verbindungen waren, die erfolgreich mit nicht-aktivierten sekundären Alkylhalogeniden verknüpft werden konnten. Von hier war es nur ein kleiner Schritt zu einem weiteren herausragenden Ergebnis: der ersten hohenantioselektiven Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung von nicht-aktivierten sekundären Alkylhalogeniden,^[8] die gleichzeitig die erste enantioselektive Suzuki-Miyaura-Kupplung von Alkylektrophilen darstellt (Schema 6). In dieser Nickel-katalysierten Reaktion konnten sekundäre Homobenzylbromide enantioselektiv mit primären Alkylboranen verknüpft werden. Zahlreiche chirale Diaryl-substituierte Diaminliganden (**2a**-**2d** und andere) wurden getestet,

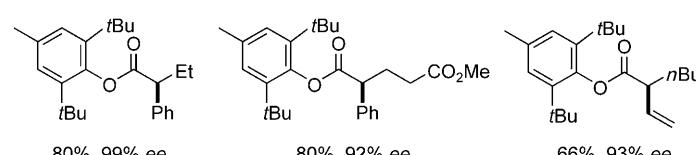
und Ligand **2b** ergab den selektivsten Katalysator. Allerdings wurde in dieser Umsetzung ein im Vergleich zu den zuvor besprochenen Reaktionen etwas niedrigeres Enantioselektivitätsniveau erhalten (Schema 6). Eine Abweichung von der Struktur der acyclischen Homobenzylbromide (z. B. cyclische Substrate oder solche mit verlängerter Kettenlänge) führt



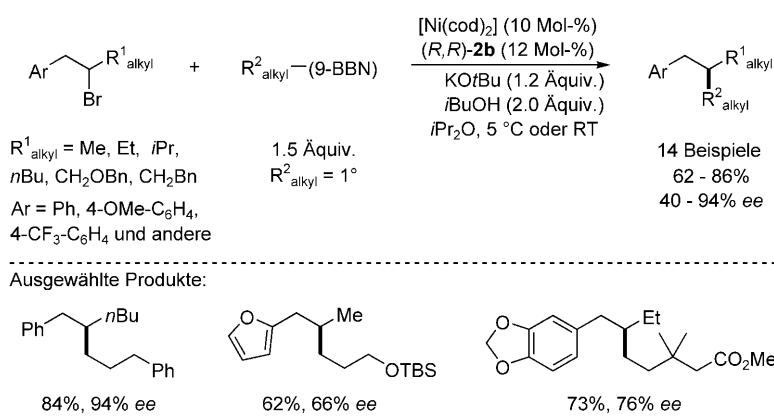
Schema 4. Formale Totalsynthese von Fluvirucinin A₁ durch zweimalige asymmetrische Negishi-Kreuzkupplung.



Ausgewählte Produkte:



Schema 5. Erste asymmetrische Hiyama-Kupplung von sekundären Alkylhalogeniden.
 TBAT = Tetrabutylammoniumdifluorotriphenylsilicat.



Schema 6. Erste asymmetrische (Suzuki-Miyaura)-Kreuzkupplung von racemischen nicht-aktivierten sekundären Alkylhalogeniden. TBS = *tert*-Butylsilyl.

zudem zum Einbruch der beobachteten Selektivität. Daher wurde vorgeschlagen, dass eine schwache sekundäre Wechselwirkung zwischen der CH_2Ar -Gruppe des Substrats und dem Katalysator für hohe Enantiomerenüberschüsse ausschlaggebend ist.

Fu et al. haben damit eindrucksvoll die besondere Eignung von Nickel-Katalysatoren für die Kupplung aktivierter und nicht-aktivierter sekundärer Alkylhalogenide demonstriert. Beeindruckend hohe Enantioselektivitäten wurden dabei für Negishi-, Hiyama- und Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen erhalten, sodass weitere Anwendungen in der Naturstoffsynthese nicht lange auf sich warten lassen werden. Zukünftige Forschung sollte zu einem verbesserten mechanistischen und stereochemischen Verständnis führen. Zudem wird hoffentlich der Einfluss von Lösungsmitteln und Additiven auf die Reaktionen aufgeklärt, sodass ein rationaleres Reaktionsdesign ermöglicht würde. Mit diesen Arbeiten wurde die Tür zu generellen Methoden für die asymmetrische Kupplung nicht-aktivierter sekundärer Alkylhalogenide aufgestoßen, und es ist zu erwarten, dass diese die Synthesechemie nachhaltig verändern werden.

Online veröffentlicht am 22. September 2009

- [1] Eine Übersicht über metallkatalysierte Kreuzkupplungen:
a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, New York, 2004;
b) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E.-i. Negishi), Wiley-Interscience, New York, 2002.

[2] Exzellente Übersichtsartikel über die Kreuzkupplung von Alkylelektronen: a) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674; b) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525.

[3] a) C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099; b) J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2025; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945; c) A. C. Frisch, N. Shaikh, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4218; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4056, zit. Lit. Eine frühe Arbeit über die Verknüpfung von Alkylhalogeniden mit Alkylboranen: d) T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, 691.

[4] Das Potenzial von Nickel-Katalysatoren wurde ursprünglich in der Negishi-Kupplung von β -Wasserstoff enthaltenden primären Alkyliodiden und -bromiden demonstriert: A. Devasagayaraj, T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2952; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2723.

[5] Zu bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der Kreuzkupplung mit Grignard-Verbindungen, siehe: Eisen-katalysiert: a) U. H. Brinker, L. König, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 882; b) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686; c) R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4045; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955; Kupfer-katalysiert: d) J. G. Donkervoort, J. L. Vicario, J. T. B. H. Jastrzebski, R. A. Gossage, G. Cahiez, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *558*, 61; Cobalt-katalysiert: T. Tsuji, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137.

[6] a) C. Fischer, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4594; b) F. O. Arp, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10482; c) S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756.

[7] X. Dai, N. A. Strotman, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302.

[8] B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694.

[9] J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726.

[10] a) T. J. Anderson, G. D. Jones, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8100; siehe auch: b) G. D. Jones, J. L. Martin, C. McFarland, O. R. Allen, R. E. Hall, A. D. Haley, R. J. Brandon, T. Konovalova, P. J. Desrochers, P. Pulay, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13175.

[11] N. A. Strotman, S. Sommer, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556.

[12] Zur Kreuzkupplung nicht-aktivierter sekundärer Alkyliodide, -bromide und -chloride, siehe: a) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340; b) F. González-Bobes, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360; zur Sonogashira-Kupplung von sekundären Alkylbromiden, siehe: c) G. Altenhoff, S. Würz, F. Glorius, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2925.

[13] B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602.