

Vom Edelmetall zum Nobelpreis: Palladiumkatalysierte Kupplungen als Schlüsselmethode in der organischen Synthese

Xiao-Feng Wu, Pazhamalai Anbarasan, Helfried Neumann und Matthias Beller*

Heck-Reaktion · Kreuzkupplungen ·
Negishi-Kupplung · Palladium · Suzuki-Kupplung

Palladium ist dem breiten Publikum als ein attraktives, aber teures Metall für Schmuck bekannt. Außerdem findet man es heute in nahezu jedem Kraftfahrzeug als Bestandteil des Autoabgas-Katalysators, wo Palladium dazu dient, die durch den Verbrennungsmotor erzeugten Emissionen zu beseitigen. Andererseits ist die essentielle Rolle von Palladiumkatalysatoren in der organischen Chemie in der allgemeinen Öffentlichkeit nahezu unbekannt. Dieses Thema ist jetzt mit dem Nobelpreis für Chemie 2010 ausgezeichnet worden.

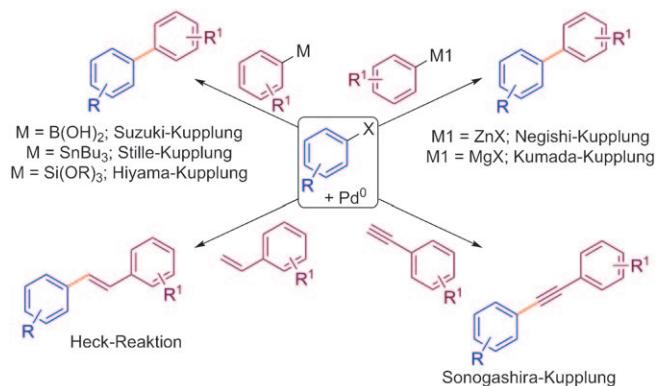
Wirft man einen Blick in die neuesten Ausgaben der chemischen Journale für organische Synthese, wird die breite Anwendbarkeit der auf Palladium basierenden Katalysatoren offensichtlich. Unter den unterschiedlichen palladiumkatalysierten Reaktionen sind die so genannten Kreuzkupplungen zu den wichtigsten Methoden für die Bildung neuer C-C-Bindungen geworden. Im Allgemeinen finden hier Bindungsbildungen zwischen wenig reaktiven organischen Elektrophilen, typischerweise Arylhalogeniden, und unterschiedlichen Nukleophilen mithilfe von Palladium statt.

Rufen wir uns die Situation vor 50 Jahren ins Gedächtnis zurück, als Palladium anfing, seinen Platz in der organischen Chemie einzunehmen. Zu dieser Zeit erreichte man typischerweise die Bildung von C-C-Bindungen durch stöchiometrische Reaktionen von reaktiven Nukleophilen mit Elektrophilen oder durch pericyclische Reaktionen. Ironischerweise war damals die Oxidationskatalyse der Beginn für die heutigen modernen C-C-Kupplungsmethoden: Die Oxidation von Olefinen zu Carbonylverbindungen, speziell die Synthese von Acetaldehyd aus Ethen (Wacker-Prozess), welche Palladium(II)-Katalysatoren^[1] anwendete, war hier eine wichtige Inspiration für weitere Anwendungen. Wahrscheinlich auch für Richard Heck, der in den 60er Jahren als Industriechemiker bei der Hercules Corporation arbeitete. Hier entwickelte er in den späten 60ern mehrere Kupplungsreaktionen von Arylquecksilberverbindungen in Anwesenheit von stöchiometrischen oder katalytischen Mengen an Palladium(II). Einige dieser Arbeiten, eine bemerkens-

werte Reihe von sieben nacheinander folgenden Artikeln mit Heck als einzigem Autor (!), wurden im Jahre 1968 publiziert.^[2] Basierend auf der Reaktion von Phenylquecksilberacetat und Lithiumtetrachloropalladat, welche Styrol bei 1 atm Ethylen in 80 % und *trans*-Stilben in 10 % Ausbeute^[2a] lieferte, beschrieb er dann 1972 eine Synthese für die Kupplung von Iodbenzol mit Styrol, die heute als die „Heck-Reaktion“ bekannt ist.^[3] Eine sehr ähnliche Reaktion wurde bereits ein Jahr zuvor von Tsutomu Mizoroki veröffentlicht.^[4] Jedoch verfolgte dieser Wissenschaftler die Reaktion nicht weiter und starb zu jung an Krebs.

Die Kupplungsvorschrift von Arylhalogeniden mit Olefinen kann als Meilenstein für die Entwicklung und Anwendung metallorganischer Katalysatoren in der organischen Synthese angesehen werden und begründete die Basis für zahlreiche weitere Anwendungen. Infolgedessen wurden während der 70er Jahre fortlaufend palladiumkatalysierte Reaktionen veröffentlicht (Schema 1). Eine der verwandten Reaktionen ist die Sonogashira-Kupplung von Arylhalogeniden mit Alkinen, die typischerweise katalytische Mengen Palladium und Kupfersalze verwendet.^[5]

Anstelle von Alkenen oder Alkinen als Kupplungspartner verwendeten Negishi^[6] und Murahashi^[7] Arylzink- bzw. Arylmagnesiumverbindungen. Heutzutage sind diese Reaktionen wohlbekannt und finden als Negishi- und Kumada-Kupplung breite Anwendung. Obwohl ähnliche Kreuzkupplungen mit Nickelkatalysatoren verlaufen, ist Palladium in



Schema 1. Ausgewählte Beispiele von palladiumkatalysierten C-C-Kupplungen.

[*] X.-F. Wu, Dr. P. Anbarasan, Dr. H. Neumann, Prof. Dr. M. Beller
Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)
Fax: (+49) 381-1281-5000
E-Mail: matthias.beller@catalysis.de

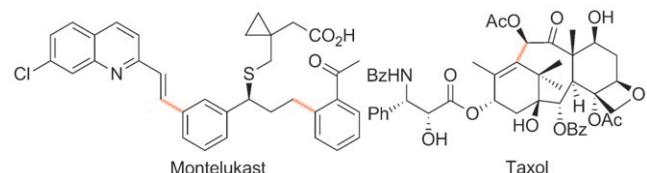
Hinblick auf Reaktivität, Selektivität und Toleranz zu funktionellen Gruppen dem Nickel überlegen. Etwas später entwickelten Suzuki und Miyaura^[8] die Kupplung von Arylboronsäuren und Arylboronsäureestern mit Arylhalogeniden, um unter Palladiumkatalyse symmetrische und unsymmetrische Biaryle zu synthetisieren. Der Hauptvorteil ihrer Kupplungsreaktion ist der Gebrauch von luftstabilen und leicht zugänglichen Arylboronsäuren als Kupplungspartner. Alle diese Methoden wurden weiterentwickelt und werden inzwischen regelmäßig im industriellen Maßstab angewendet. Auf ähnliche Weise haben Stille^[9] und Hiyama^[10] die palladiumkatalysierte Kupplung von Arylzinn- bzw. Arylsilanverbindungen als Kupplungspartner mit Arylhalogeniden für die Synthese von Biarylen entdeckt. Zusätzlich zu den Herstellungsmethoden neuer C-C-Bindungen sind heutzutage auch hocheffiziente C-O- und C-N-Bindungsbildungen bekannt. Als am wichtigsten ist hier die Entwicklung der Buchwald-Hartwig-Aminierung zu nennen.^[11]

Die palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen haben seit ihrer Entdeckung einen langen Weg hinter sich. Es gibt mehrere Gründe für ihre fortdauernde Beliebtheit und ihren Erfolg: Ein hervorstechendes Merkmal der Methodik ist die Toleranz zu einer breiten Palette von funktionellen Gruppen bei beiden Kupplungspartnern. Daher ist es möglich, organische Bausteine in weniger Syntheseschritten rationell aufzubauen als mit klassischen stöchiometrischen Reaktionen. Weiterhin erlaubt die Entwicklung von Liganden und Cokatalysatoren eine gezielte Einstellung der Reaktivität. Es ist daher nicht überraschend, dass diese Reaktionen für verschiedene Anwendungen breit eingesetzt werden. In den letzten zwei Jahrzehnten gibt es nach unserer Kenntnis keine andere metallorganische Methode, die so oft den Transfer vom Grammmaßstab akademischer Laboratorien zur Produktion im Tonnenmaßstab in der pharmazeutischen, der agrochemischen und der Feinchemikalienindustrie geschafft hat.^[12] Wegen dieser Bedeutung in der organischen Synthese sind jetzt die drei Hauptkupplungsreaktionen mit dem Nobelpreis ausgezeichnet worden: die Heck-Reaktion, die Negishi-Reaktion und die Suzuki-Reaktion, die wir im Folgenden ausführlicher behandeln möchten.

Heck-Reaktion

In der Heck-Reaktion (wahrscheinlich besser bezeichnet als Mizoroki-Heck-Reaktion) werden (Hetero)aryl-, Alkenyl- oder Benzylhalogenide mit allen Arten von Alkenen unter Verwendung von Palladiumkatalysatoren gekuppelt, um die entsprechenden substituierten Alkene zu erhalten (Schema 1).^[13] Im Allgemeinen verläuft die Methode mit hoher Stereo- und Regioselektivität. Die Reaktion wurde unabhängig von Heck und Mizoroki in den frühen 70er Jahren entdeckt. Nach Weiterentwicklung in den 80er und 90er Jahren profitierten die Synthesechemiker enorm von der Heck-Reaktion, besonders bei Synthesen für potentielle Pharmazeutika und Agrochemikalien.

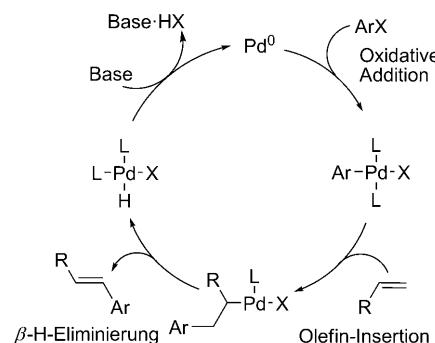
Schema 2 zeigt zwei repräsentative Beispiele aktueller Arzneimittel, die die Heck-Reaktion als wichtigen Schritt entweder im industriellen Produktionsprozess oder in einer



Schema 2. Zwei Beispiele für die Anwendung von Heck-Reaktionen in der Synthese von Pharmazeutika (die gebildeten Bindungen sind rot hervorgehoben).

akademischen Synthese anwendet. Bemerkenswert ist, dass es 15 Jahre von der Entdeckung der Grundlagen dieser Methode bis zur ersten praktischen Anwendung, die von Hans-Ulrich Blaser und seiner Forschungsgruppe zu dieser Zeit bei Ciba-Geigy realisiert wurde, gedauert hat. Der Prozess für die Agrochemikalie Prosulforon macht Gebrauch von einer Variante der Heck-Reaktion, bei der in der so genannten Mat-suda-Heck-Olefinierung ein Aryldiazoniumsalz als Substrat eingesetzt wird.

Der allgemein akzeptierte Reaktionsmechanismus wird in Schema 3 gezeigt. Anfänglich wird mit der oxidativen Addition einer Aryl-X-Verbindung (X = I, Br, Cl, OTf, OTs,



Schema 3. Allgemeiner Reaktionsmechanismus der Heck-Reaktion.

N_2BF_4 , $COCl$, SO_2Cl usw.) an ein aktiviertes Pd^0 -Zentrum die jeweilige Pd^{II} -Spezies gebildet. Aufeinander folgende Koordination und Insertion eines Alkens am Pd^{II} -Zentrum bilden dann einen Alkypalladium-Komplex. Nach Drehung der C-C-Bindung findet eine β -H-Eliminierung statt, und das substituierte Alken wird als Produkt freigegeben. Schließlich wird der aktive Pd^0 -Katalysator mithilfe einer Base regeneriert (Schema 3).

Neben den typischen intermolekularen Reaktionen von Arylhalogeniden mit Ethen, Styrolen, Acrylaten, Enolethern usw. gibt es auch intramolekulare Varianten, die ungesättigte Kohlenstoff- oder Heterocyclen bilden. Darüber hinaus hat sich die Heck-Reaktion als ein sehr nützlicher Bestandteil neuer Dominoreaktionen erwiesen.

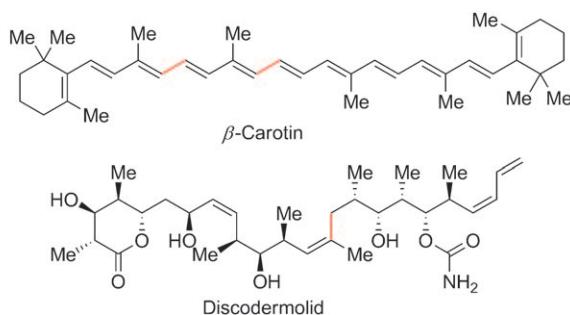
Negishi-Kupplung

Ei-ichi Negishi und seine Gruppe studierten fundamentale Aspekte der Kupplung zwischen verschiedenen metall-

organischen Derivaten einschließlich Aluminium-, Magnesium-, Zink- und Zirconiumverbindungen mit Arylhalogeniden in Gegenwart von Palladium- oder Nickelkatalysatoren.^[15] Heutzutage jedoch verbindet man den Namen Negishi-Kupplung mit der nickel- und palladiumkatalysierten Kreuzkupplung zwischen Zinkorganylen und organischen Halogenverbindungen.

Aus präparativer Sicht ist die Negishi-Kupplung gegenüber der Kumada-Kupplung, die Magnesiumorganyle verwendet, wegen der relativen Stabilität von Zinkorganylen vorteilhafter. Die Toleranz zu funktionellen Gruppen ist daher verglichen mit den reaktiveren Magnesiumorganylen größer. Zusätzlich zur klassischen C(sp²)-C(sp²)-Bindungsbildung ermöglicht die Kupplung mit Zinkorganylen auch die Bildung von C(sp³)-C(sp²)- und C(sp³)-C(sp³)-Bindungen. Die Negishi-Kupplung wird daher breit in der Synthese von Naturstoffen genutzt.

Wie in Schema 4 gezeigt, synthetisierten Negishi und Mitarbeiter β-Carotin in drei Schritten, wobei zwei davon Negishi-Kupplungen sind. Ein weiteres repräsentatives Bei-



Schema 4. Ausgewählte Anwendungen der Negishi-Kreuzkupplung in der Synthese von zwei wichtigen Naturstoffen (die gebildeten Bindungen sind rot hervorgehoben).

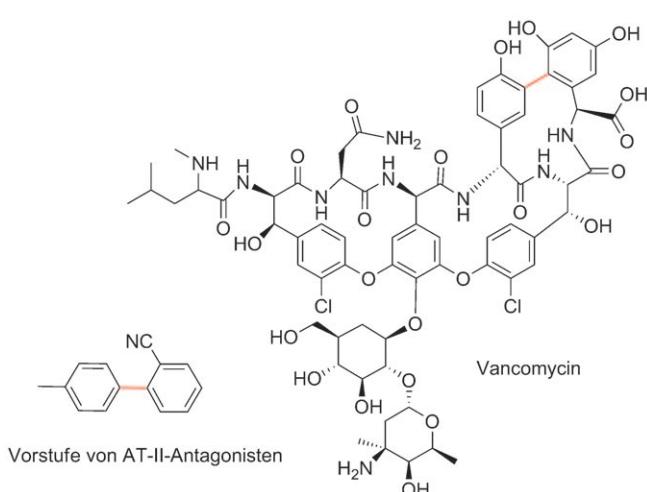
spiel für die Nützlichkeit dieser Methode ist die enantioselektive Synthese von Discodermolid, einem potentiellen Hemmstoff für Tumorzellenwachstum und polyketidischen Naturstoff, der aus dem karibischen Meeresschwamm *Discodermia dissolute* isoliert wurde. Das komplexe Molekül wurde nach Stand der Technik mit einer Negishi-Kupplung als Schlüsselschritt im Grammmaßstab synthetisiert.

Suzuki-Kupplung

Ähnlich wie die Negishi- und Kumada-Kreuzkupplungen, wo der Kupplungspartner ein metallorganisches Reagens mit einem nukleophilen und polarisierbaren Kohlenstoffatom ist, macht die Suzuki-Kupplung Gebrauch von organischen Borverbindungen als Nukleophil.^[16] Organische Boronsäuren und Borate können ihren organischen Rest in einer basenunterstützten Transmetallierung auf das Palladiumzentrum übertragen. Heutzutage ist die Suzuki-Reaktion wahrscheinlich die wichtigste Methode für die Synthese aller Arten von Biarylen, weil die erforderlichen Arylboronsäuren und Borate einfach aus den Trialkylboraten mit Grignard- oder Li-

thiumorganylen synthetisiert werden können. Vorteilhafterweise sind sie stabil gegen Luft und Feuchtigkeit, tolerieren viele funktionelle Gruppen und zeigen eine geringe Toxizität. Da Biaryle eine allgegenwärtige Unterstruktur in Naturstoffen, Pharmazeutika, Agrochemikalien und neuen elektronischen Materialien darstellen, ist es nicht überraschend, dass die Suzuki-Reaktion nicht nur in der akademischen Forschung, sondern auch in der industriellen Produktion von Feinchemikalien Anwendung findet.

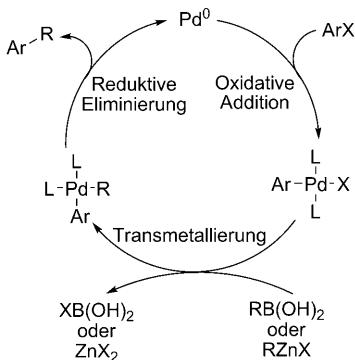
In dieser Hinsicht ist die Herstellung von Intermediaten für AT-II-Antagonisten durch Clariant AG im Tonnenmaßstab ein wichtiges Beispiel. Darüber hinaus werden Biarylkomponenten für LCD-Anwendungen von Merck in Deutschland produziert. Auf akademischer Seite ist die Synthese des komplexeren Arzneimittels Vancomycin ein illustratives Beispiel für die präparative Stärke der Methode. Dieses Glycopeptid-Antibiotikum wird als so genannte „letzte Reserve“ eingesetzt, wenn andere Antibiotika versagen. Es wurde partiell von Nicolaou et al. synthetisiert, wobei die Suzuki-Reaktion als ein wichtiger Schritt zur Synthese der Biaryleinheit verwendet wurde (Schema 5).^[17]



Schema 5. Zwei repräsentative Beispiele für die Anwendung der Suzuki-Kupplung (die gebildeten Bindungen sind rot hervorgehoben).

Die Mechanismen der Negishi- und Suzuki-Kupplungen folgen ähnlichen Schritten: 1) oxidative Addition von Arylhalogeniden an das Pd⁰-Zentrum, 2) Transmetallierung mit dem metallorganischen Reagens und 3) reduktive Eliminierung, die das Produkt hervorbringt und den aktiven Pd⁰-Katalysator regeneriert (Schema 6). Offensichtlich unterscheiden sich die beiden Kupplungsreaktionen am stärksten im Transmetallierungsschritt, wo das metallorganische Reagens übertragen wird (Zink und Bor).

Basierend auf den Pionierarbeiten in den 60er und 70er Jahren der drei Nobelpreisgewinner entwickelten sich Kreuzkupplungen zu wertvollen und zuverlässigen Transformationen in komplexen Naturstoffsynthesen und, noch wichtiger, für zahlreiche pharmazeutische und agrochemische Anwendungen sowie die Herstellung neuer Materialien.^[18]



Schema 6. Allgemeiner Reaktionsmechanismus der Negishi- und Suzuki-Kreuzkupplungen.

Offenkundig sind zahlreiche Kreuzkupplungen effizient genug, um im Tonnenmaßstab industriell durchgeführt werden zu können.

Dies war nur durch zahlreiche wichtige Beiträge von Forschungsgruppen aus der ganzen Welt möglich geworden. Die Ideen, die die Kreuzkupplungsschemie weiterentwickelt haben, waren in der Regel ein Ergebnis des Zusammenwirkens zwischen verschiedenen Forschungsgruppen. Es ist ein typisches Beispiel dafür, wie sich Wissenschaft heutzutage vorwärts bewegt. Herzlichen Glückwunsch an alle, die daran beteiligt waren!

Eingegangen am 11. Oktober 2010
Online veröffentlicht am 28. Oktober 2010

- [1] R. Jira, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034.
[2] a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518; b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5526; c) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531; d) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535;

- e) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5538; f) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5542; g) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5546.
[3] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
[4] a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505.
[5] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
[6] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
[7] M. Yamamura, I. Moritani, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39.
[8] N. Miyaura, T. Yanaga, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
[9] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
[10] a) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918; b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268.
[11] a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338; b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852.
[12] a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442; b) C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
[13] Ausgezeichnete Übersichtsartikel über Heck-Reaktionen:
a) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146; b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; c) E. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365.
[14] H.-U. Blaser, M. Studer, *Appl. Catal. A* **1999**, *189*, 191.
[15] E. Negishi, Q. Hu, Z. Huang, M. Qian, G. Wang, *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 71.
[16] A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178.
[17] K. C. Nicolaou, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, H. Li, C. N. C. Boddy, F. Rübsam, *Chem. Commun.* **1997**, 1899.
[18] a) *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.