

Metall-katalysierte Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen in Gegenwart funktioneller Gruppen**

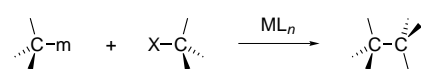
Diego J. Cárdenas*

Stichwörter:

Alkane · Borane · Kreuzkupplungen · Nickel · Palladium

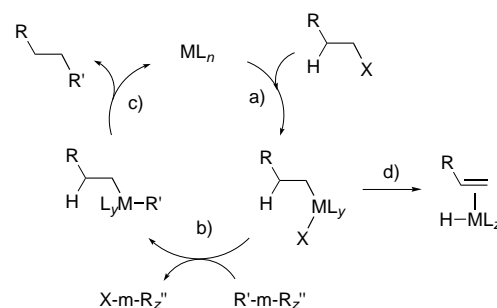
Eine effiziente Knüpfung von C(sp³)-C(sp³)-Bindungen zwischen organischen Elektrophilen und milden Nucleophilen, die komplikationslos in Gegenwart einer breiten Vielfalt funktioneller Gruppen verläuft, ist eines der Probleme, das in der präparativen organometallischen Chemie noch zu lösen ist. Die Entwicklung von Methoden zur Erreichung dieses Ziels (Schema 1) könnte den Anwendungsbereich metall-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen ergänzen.^[1,2]

Während man für diese Art von Reaktionen mit nucleophilen C(sp³)-, C(sp²)- und C(sp)-Zentren organometallische Derivate der Hauptgruppen-elemente einsetzen kann, wurden Alkylhalogenide oder -sulfonate bisher kaum verwendet. Das allgemein formu-



Schema 1. Allgemein formulierte Metall-katalysierte Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungsreaktion. M = Ni, Pd, o.ä.; m = Li, Mg, Zn, Al, Sn, B, Si, o.ä.; X = Halogenid, Sulfonat.

lierte Schema für den Katalysezyklus metall-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen (Schema 2) zeigt eine oxidative Addition des organischen Elektrophils an einen koordinativ ungesättigten Metallkomplex. Hieran schließt sich



Schema 2. Allgemein formulierter Mechanismus der Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion von Alkylelektrophilen mit organometallischen Nucleophilen. Schritte des Katalysezyklus: a) oxidative Addition, b) Transmetallierung, c) reduktive Eliminierung. Eine β -Hydrideliminierung (d) verhindert den Kupplungsprozess.

Transmetallierung vom Nucleophil auf das im ersten Schritt gebildete Zwischenprodukt an, wobei sich ein Diorganometallderivat bildet. Eine schnelle reduktive C-C-Eliminierung ergibt dann das Kupplungsprodukt und regeneriert gewöhnlich den aktiven Katalysator.

Mit Alkylhalogeniden und -sulfonaten verläuft der erste Schritt verhältnismäßig langsam und führt stattdessen zu einem Alkylmetallkomplex, an dem eine schnelle β -Hydrideliminierung ablaufen kann, die die Kreuzkupplungsreaktion verhindert (Schema 2). Daher wurden bisher keine Kupplungen zwischen sp³-hybridisierten C-Atomen oder andere Reaktionen zur C-C-Bindungs-

bildung unter Verwendung dieser Reagentien entwickelt.^[3]

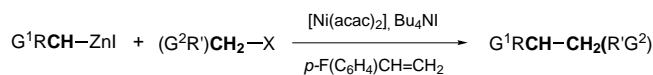
Vor einigen Jahren wurde die erste effiziente Kupplung von Alkyl-C-Atomen in Verbindungen mit verschiedenen funktionellen Gruppen beschrieben.^[4,5] Die Bedeutung dieser Errungenschaft wurde bereits in einem Highlight beschrieben.^[6] Diorganozinkderivate wurden mit Alkylhalogeniden in einer Ni-katalysierten Reaktion gekuppelt, wobei man von einer schnellen reduktiven Eliminierung profitierte, die durch die Koordination geeigneter π -Acceptorliganden an den als Intermediat gebildeten Diorganonickelkomplex induziert wird. In den letzten Jahren erschienen verschiedene relevante Arbeiten über Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen mit Pd- und Ni-Komplexen als Katalysatoren. Knochel et al. weiteten diese Methode auf die weniger reaktiven und auch gegenüber funk-

tionellen Gruppen toleranteren Alkylzinkiodide aus.^[7] Ein weiteres Ni-katalysiertes Verfahren, die Kupplung von Alkyl-Grignard-Reagentien mit Alkylelektrophilen, wurde von Kambe et al. beschrieben.^[8] Mithilfe einer anderen Strategie gelang Fu et al. die Kupplung von Alkylhalogeniden und -tosylaten, dabei verwendeten sie Alkylborane mit Pd-Katalysatoren^[9–11] und erweiterten so den Anwendungsbereich der vielseitigen Suzuki-Reaktion.

Die neue Ni-katalysierte Kupplung von Iodalkylzinkreagentien^[12] mit Alkylhalogeniden ist in Schema 3 zusammengefasst. Bei dieser bei –5°C durchgeführten Reaktion sind Ether, Ketone,

[*] Dr. D. J. Cárdenas
Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias
Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco, 28049 Madrid (Spanien)
Fax: (+34) 91-397-3966
E-mail: diego.cardenas@uam.es

[**] Verwendete Abkürzungen: dba = (E,E)-Dibenzylidenacetone, Cy = Cyclohexyl, 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, cod = (Z,Z)-1,5-Cyclooctadien, acac = Acetylacetonat, dcpe = 1,2-Bis(dicyclohexylphosphanyl)ethan. D.J.C. dankt Prof. Antonio M. Echavarren für seine Unterstützung.



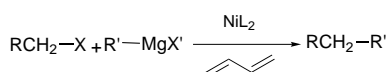
Schema 3. Ni-katalysierte Kreuzkupplung von Alkylhalogeniden und Alkylzinkiodiden. X = Br, I; G¹ = Alkyl, Ester; G² = Keton, Ester, Amid.

Nitrile und tertiäre Amide mit den nucleophilen Reagentien kompatibel.

Außer 4-Fluorstyrol, das die reduktive Eliminierung beschleunigt, muss auch Bu₄NI zugegeben werden, um die Reaktion dieser Derivate zu erleichtern. Dessen Wirkungsweise ist jedoch nicht klar.^[13] Die Reaktion wurde auch auf Alkylbromide und sekundäre Diorganozinkderivate ausgedehnt, was den Anwendungsbereich dieses Verfahrens erweitert.

In einem anderen, kürzlich beschriebenen Ni-katalysierten Verfahren werden Alkylchloride, -bromide und -tosylate mit Alkyl- und Aryl-Grignard-Reagentien gekuppelt.^[8] Außer der Vorstufe des Katalysators (NiCl₂, [Ni(acac)₂] oder [Ni(cod)₂]) ist auch die Gegenwart von 1,3-Butadien oder Isopren für den Ablauf der Kupplungsreaktion nötig (Schema 4).

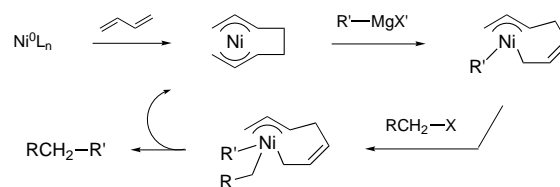
Ohne Dien beobachtet man die Reduktion des organischen Elektrophils zum Alkan und/oder die Eliminierung zum Alken. Diese Reaktion kann zwar wegen der hohen Reaktivität der Nucleophile nur eingeschränkt angewendet werden (Tabelle 1), sie bietet aber einige interessante mechanistische Aspekte. Wahrscheinlich ist der aktive Katalysator



Schema 4. Ni-katalysierte Reaktion von Grignard-Reagentien mit Alkylelektrophilen. R' = Alkyl, Aryl; X = Cl, Br, TsO; X' = Cl, Br; L = Cl, acac, cod.

tor jeweils ein Diallyl-Ni^{II}-Komplex.^[14] Solche Derivate sollten zuerst eine Transmetallierung mit dem Alkylmagnesiumhalogenid unter Bildung eines stärkeren Nucleophils eingehen, an das dann das Alkylhalogenid unter Bildung eines Intermediats mit formalem Ni^{IV}-Zustand oxidativ addiert wird. Die reduktive Eliminierung dieses Komplexes ergibt das Kupplungsprodukt und regeneriert den aktiven Ni^{II}-Katalysator (Schema 5).

Dieser Reaktionsablauf steht im Gegensatz zu dem der Ni-katalysierten Kreuzkupplungen von Grignard-Reagentien mit Aryl- oder Vinylhalogeniden, von denen man annimmt, dass sie



Schema 5. Möglicher Reaktionsmechanismus für die Ni-katalysierte Kreuzkupplung von Alkylmagnesiumhalogeniden mit Alkylelektrophilen.

über einen Katalysezyklus mit Ni⁰- und Ni^{II}-Intermediaten ablaufen. Er steht ebenso im Gegensatz zu dem der Homokupplung von Arylhalogeniden, die über Ni^I- und Ni^{III}-Radikalspezies verläuft.^[15] Einige der beschriebenen Alkylierungen von Arenen verlaufen wahrscheinlich über ähnliche katalytische Zyklen mit einem Pd^{II}-Pd^{IV}-Wechsel.^[16] Diese Arbeiten lassen vermuten, dass

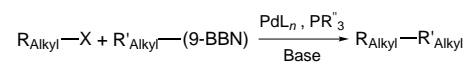
auf dem Gebiet der Kreuzkupplungsreaktionen auch weiterhin neue Mechanismen zu entdecken sind.

Ein aus Sicht der organischen Synthese bedeutender Beitrag stammt von Fu et al. Ihnen gelang die Kupplung primärer Bromide,^[9] Chloride^[10] und Tosylate^[11] mit Organoboranen in einer Art Suzuki-Reaktion.^[17] Die katalytisch wirksamen Spezies entstehen aus Pd(OAc)₂ oder [Pd₂(dba)₃] (für die Kupplung von Brom- oder Chloralkanen) und PCy₃ (Schema 6). Im Fall der Alkyltosylate erhält man mit Pd(OAc)₂ und PtBu₂Me die besten Ergebnisse. Alkylbromide und -tosylate reagieren sogar schon bei Raumtemperatur.

Die große Toleranz von Borderiva-ten gegenüber den meisten funktionellen Gruppen (Tabelle 1) macht diese Reaktion zu einer leistungsfähigen Synthesemethode. Außerdem lassen sich die Alkylborane durch Hydroborierung von Alkenen gewinnen, sodass man den

Einsatz sehr reaktiver Organolithium- und Organomagnesiumreagentien zur Herstellung der bei den Kupplungsreaktionen eingesetzten Nucleophile vermeiden kann.

Für die Bildung der gewünschten Produkte in diesen Reaktionen ist eine sehr genaue Wahl der Palladiumverbindung, des



Schema 6. Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Alkylelektrophilen mit Alkylboranen. PdL_n = Pd(OAc)₂, PR₃' = PCy₃ mit der Base K₃PO₄·H₂O für X = Br; PdL_n = [Pd₂(dba)₃], PR₃' = PCy₃ mit der Base CsOH·H₂O für X = Cl; PdL_n = Pd(OAc)₂, PR₃' = PtBu₂Me mit der Base NaOH für X = OTs.

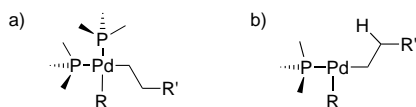
Tabelle 1: Vergleich der beschriebenen C(sp³)-C(sp³)-Kreuzkupplungsreaktionen.

Nucleophil	Art des Nucleophils	Alkylelektrophil	Katalysator	toleriert werden
RMgX	primär, sekundär	primär	Ni ^{II} /Ni ^{IV}	Ether, Acetal ^[a]
R ₂ Zn, RZnX	primär, sekundär	primär	Ni ⁰ /Ni ^{II}	Ether, Acetal, ^[a] Keton, Ester, tertiäres Amid, Nitril, Thioether, ^[b] Thioacetal, Carbamat ^[c]
RBR ₂	primär	primär	Pd ⁰ /Pd ^{II}	Alkin, Ether, Acetal, Silyl, tertiäres Amin, Keton, ^[a] Ester, Amid, ^[a] Nitril, Thioether, ^[a] Thioacetal, ^[a] Sulfon, ^[a] Carbonsäure, ^[a] tertiäre Alkohole ^[d] und wässrige Lösungsmittel

[a] Funktionelle Gruppen, die üblicherweise bei diesen Reaktionen toleriert werden, aber in den erwähnten Artikeln nicht aufgeführt sind. [b] In den Reaktionen mit R₂Zn. [c] Liegt eine N-H-Bindung vor, ist ein Überschuss des Organozinkreagens erforderlich. [d] Im Fall von Alkyltosylaten.

Phosphans und selbst der Base nötig. PCy_3 liefert die besten Ergebnisse und reduziert im Falle der Bromide und Chloride das Ausmaß der β -Hydrideliminierung auf ein Minimum. Im Fall der Chloride sind $\text{P}(\text{cyclopentyl})_3$ und $\text{P}i\text{Pr}_3$ weniger wirksam, man erhält aber immer noch die Kupplungsprodukte. $\text{P}t\text{Bu}_3$ und $\text{dcpe}^{[18]}$ begünstigen die β -Eliminierung, während mit Triarylphosphanen, Phosphiten und Arsanen die Reaktion nicht abläuft. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die Liganden sehr gute Elektronendonoren sein müssen,^[19] was bei den Phosphanen von der Art der Substituenten und dem Tolman-Winkel abhängt. Außerdem ist die vom Liganden ausgehende sterische Hinderung von dessen Kegelöffnungswinkel abhängig. Die Versuche legen nahe, dass in diesem Fall die sterischen und elektronischen Eigenschaften des Liganden sehr fein aufeinander abgestimmt sein müssen.^[11] So ist PCy_3 weniger wirksam als $\text{P}t\text{Bu}_2\text{Me}$ für die Kupplung von Alkyltosylaten. Ist ein Ligand mit guten Donoreigenschaften zu groß (beispielsweise $\text{P}t\text{Bu}_3$), koordiniert die für die reduktive Eliminierung entscheidende Dialkyl- Pd^{II} -Vorstufe möglicherweise nur mit einer einzigen Phosphangruppe,^[20] und der entstehende koordinativ ungesättigte Pd^{II} -Komplex^[21] neigt wahrscheinlich eher zur β -Eliminierung^[22,23] (Schema 7).

Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen benötigen gewöhnlich den Zusatz einer Base, um die Nucleophilie der Boranspezies zu erhöhen und den Transmetallierungsschritt zu erleichtern. Auch die Wahl der Base ist entscheidend, da sie möglicherweise die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen beeinflusst. Alkylbromide reagieren in Gegenwart von $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, jedoch nicht bei Verwendung des wasserfreien Salzes. Im Fall der Alkylchloride und -tosylate sind $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ oder NaOH zweckmäßiger.



Schema 7. Mögliche Diorganopalladium-Vorstufen bei der reduktiven Eliminierung. a) Quadratisch-planare 16-Elektronenspezies; b) koordinativ ungesättigte Metallkomplexe, die möglicherweise zu β -Eliminierungsprodukten führen.

KOH ist für beide Arten von Halogeniden geeignet und reduziert das Ausmaß der Hydrolyse für Reaktanten, die Estergruppen tragen. Was die Vorstufe des Pd-Katalysators betrifft, lässt sich $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ für die Kupplung von Bromiden und Tosylaten einsetzen. Bei der Reaktion der Chloride, die bei 90°C abläuft, erhält man mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ bessere Ergebnisse. Trotz der größeren Bindungsstärke der C-Cl-Bindung (im Vergleich zu der der C-Br- und der C-I-Bindung)^[10] erwartete man wahrscheinlich bei der Ausdehnung der Reaktion auf Chloralkane keine Schwierigkeiten und rechnete für die Alkylsubstrate mit einem gewöhnlichen $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Mechanismus der oxidativen Addition. Tatsächlich wurde für die Kupplung der weniger reaktiven Arylchloride bei einer Vielzahl von Reaktionen eine große Bandbreite an Liganden und Reaktionsbedingungen beschrieben.^[24] Die sich anschließende mechanistische Untersuchung des stereochemischen Verlaufs der oxidativen Addition von Alkyltosylaten an Pd^0 -Komplexe ergab, dass dieser Schritt und der Gesamtvorgang der Kupplung mit einer Inversion der Konfiguration des C-Atoms im Elektrophil abläuft, was die Annahme des $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Mechanismus unterstützt.^[11] Insgesamt ermöglichte die Feinabstimmung von Katalysator und Additiven bei diesen Reaktionen die Entwicklung einer sehr bedeutenden Pd-katalysierten Reaktion. Das Vermeiden der β -Eliminierung durch sorgfältige Wahl der Reaktionsbedingungen erweitert den Anwendungsbereich der Suzuki-Reaktion und eröffnet die Möglichkeit des Einsatzes von Alkylhalogeniden in anderen Pd-katalysierten Reaktionen.

Üblicherweise sind die zuvor beschriebenen Methoden auf primäre Alkylverbindungen als Elektrophil beschränkt. Um den Anwendungsbereich der Reaktion auf sekundäre und tertiäre Substrate auszudehnen, müssen neue Verfahren entwickelt werden, wahrscheinlich unter Verwendung von Komplexen anderer Übergangsmetalle und Zuhilfenahme neuer Mechanismen. Die Entwicklung neuer Methoden auf der Grundlage milder Nucleophile (Borane und Boronate, Stannane, Silane etc.) ist wegen ihrer Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen von besonderem Interesse. Künftige Fortschritte bei dieser

Art von $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ -Bindungsknüpfungen werden brauchbare Hilfsmittel in der Synthese hervorbringen und das Design neuer Synthesewege zu hochfunktionalisierten organischen Molekülen ermöglichen.

- [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. 128–183.
- [3] Dies trifft nicht auf die Bildung von Allyl-Allyl-Bindungen zu, die sich viel einfacher knüpfen lassen, da die oxidative Addition viel leichter abläuft und die reduktive Eliminierung nach einem anderen Mechanismus erfolgt: M. Méndez, J. M. Cuerva, E. Gómez-Bengoa, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarrén, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3620–3628.
- [4] R. Giovannini, T. Stüdemann, G. Dussin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2512–2515; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2387–2392.
- [5] R. Giovannini, T. Stüdemann, A. Devasagayraj, G. Dussin, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3544–3553.
- [6] D. J. Cárdenas, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3201–3203; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3018–3020.
- [7] A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 79–85.
- [8] J. Terao, H. Watanabe, A. Ikumi, H. Kuniyashu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4222–4223.
- [9] M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099–10100.
- [10] J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2025–2027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1945–1947.
- [11] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4066–4068; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3910–3912.
- [12] Pd-katalysierte Homokupplung von Alkylboranen und Alkylzinkiodiden: A. Lei, X. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2285–2288.
- [13] Vielleicht koordiniert es das Alkylzinkiodid unter Bildung einer nucleophileren anionischen Spezies, vielleicht ändert es lediglich die Ionenstärke des Reaktionsmediums.
- [14] Diese Komplexe bilden sich bei der Reaktion der Diene entweder direkt mit den als Katalysatorvorstufen dienenden Ni^0 -Komplexen, oder die Ni^0 -Spezies entstehen erst aus den Ni^{II} -Vorstufen durch Reduktion mit dem Grignard-Reagenzien.
- [15] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applica-*

- tions of Organotransition Metal Chemistry, University Science Books, Mill Valley, CA, **1987**, S. 310–314 und 710–712.
- [16] a) M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 142–145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 119–122; b) M. Lautens, S. Piguel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1087–1088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1045–1046; c) M. Lautens, J.-F. Paquin, S. Piguel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3972–3974.
- [17] Alkylboroderivate in Kreuzkupplungsreaktionen: S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676–4701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544–4568.
- [18] Der Ligand wird in Lit. [9] als ein bicyclisches Analogon von PCy_3 erwähnt. Seine Donoreigenschaften könnten sich jedoch durch Änderungen im Kegelöffnungswinkel ändern (siehe Beispiele in Lit. [19]).
- [19] Der Donorcharakter dieser Liganden wurde aus der CO-Streckschwingung verschiedener Phosphancarbonylmetallkomplexe abgeschätzt: D. Woska, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **2000**, *19*, 4629–4638.
- [20] Semiempirische Rechnungen auf PM3-Niveau zeigen, dass in dem Modellkomplex $[\text{cis-PdEt}_2(\text{PtBu}_3)_2]$ die quadratisch-planare Geometrie stark verzerrt ist (P-Pd-P-Winkel = 129.6°), was den Komplex möglicherweise destabilisiert und zur leichten Dissoziation eines der Liganden führt und somit die β -Eliminierung als Konkurrenzreaktion begünstigt. Im vergleichbaren PtPr_3 -Analogon ist der Wert mit 101.5° weit näher an einem rechten Winkel (D. J. Cárdenas, unveröffentlichte Ergebnisse).
- [21] Ein Komplex mit einem einzigen sterisch anspruchsvollen, einzähnigen Phosphanliganden muss nicht notwendigerweise koordinativ ungesättigt sein. Eine agostische Wechselwirkung wurde kürzlich in einem Aryl-Pd^{II}-Komplex mit PtBu_3 als Ligand beobachtet: J. P. Stambuli, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346–9347.
- [22] Dreifach koordinierte 14-Elektronenkomplexe von d⁸-Metallen wurden ebenfalls als Vorstufen für bestimmte reduktive Eliminierungen vorgeschlagen: J. P. Collman, L. S. Hege, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1987**, S. 322–333.
- [23] Koordinativ ungesättigte Pd^{II}-Komplexe bilden sich möglicherweise im Transmetallierungsschritt der Stille-Reaktion: a) A. L. Casado, P. Espinet, A. M. Gallego, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771–11782; b) A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978–8985.
- [24] Der Mechanismus der oxidativen Addition ist in diesem Fall anders. Einige weiterführende Literaturzitate zur Funktionalisierung von Arylchloriden: a) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550–9561; b) A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343–6348; c) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989–7000; d) A. Fürstner, A. Leitner, *Synlett* **2001**, 290–292.