

Des Palladiums kleiner Bruder: Neues aus der Nickel-Katalyse

Dennis C. Koester, Daniel B. Werz

Thema des Nobelpreises für Chemie 2010 waren die palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen.

Was aber kann der kleinere Bruder des Palladiums – das Nickel – in der synthetischen organischen Chemie leisten? Befindet sich die Forschung etwa auch auf Nobelpreiskurs?

● Anfang der 1970er Jahre schien es noch völlig offen, welches der beiden Übergangsmetalle, Palladium oder Nickel, sich als der bessere Katalysator in der organischen Synthesechemie erweisen würde. Fast zeitgleich mit der Mizoroki-Heck-Reaktion veröffentlichte Makoto Kumada die erste Kreuzkupplung von Grignard-Verbindungen mit Vinyl- oder Arylhalogeniden, bei der ein Nickel-Phosphin-Komplex die Umsetzung katalysierte.¹⁾ Die inzwischen so erfolgreichen und häufig eingesetzten Pd-

katalysierten Kreuzkupplungen wie die Stille-, Negishi- und Suzuki-Miyaura-Reaktion sollten erst einige Jahre später ihren Siegeszug antreten. Eine aktuelle Zusammenfassung über die Anwendungsbreite und die mechanistischen Aspekte einer nickelkatalysierten Variante der Negishi-Kupplung wurde kürzlich veröffentlicht.²⁾

Das Phänomen, dass Metalle aus der ersten Übergangsreihe aktiver sind als ihre Analoga aus der zweiten Reihe, lässt sich auch in der Nickelgruppe beobachten.³⁾ Auf Nickel ba-

sierende Katalysatoren sind meist reaktiver als ihre Palladianaloga, sie lassen sich deshalb häufig unter milderen Reaktionsbedingungen verwenden und aktivieren unreaktive Bindungen wie C-H- und C-C-Bindungen leichter. Außerdem ist der Preis für Nickel am Rohstoffmarkt geringer als der des Palladiums.

Aus diesen Gründen haben inzwischen viele Arbeitsgruppen das Potenzial der Nickelchemie erkannt.

Kreuzkupplungsreaktionen und C-H-Aktivierungen

● Die besonderen Eigenschaften von Nickelkatalysatoren lassen sich sehr schön an speziellen Kreuzkupplungen und C-H-Aktivierungen zeigen, die unter anderem die Gruppe um Hu entwickelte. Im Gegensatz zur herkömmlichen Sonogashira-Hagihara-Reaktion, die eine C(sp)-C(sp²)-Kupplung darstellt, schlug Hu eine Variante für C(sp)-C(sp³)-Kupplungen vor, die Nickel(II) mit stickstoffhaltigen Pinzer-Liganden als Katalysatorsystem verwendet (Abbildung 1).⁴⁾ Dabei reagieren ausschließlich Alkylhalogenide (Cl, Br, I), wohingegen Arylchloride und -bromide unangetastet bleiben und so weiter funktionalisiert werden können. Sehr viele funktionelle Gruppen wie Ester, Amide, Nitrile und Acetale werden dabei toleriert.

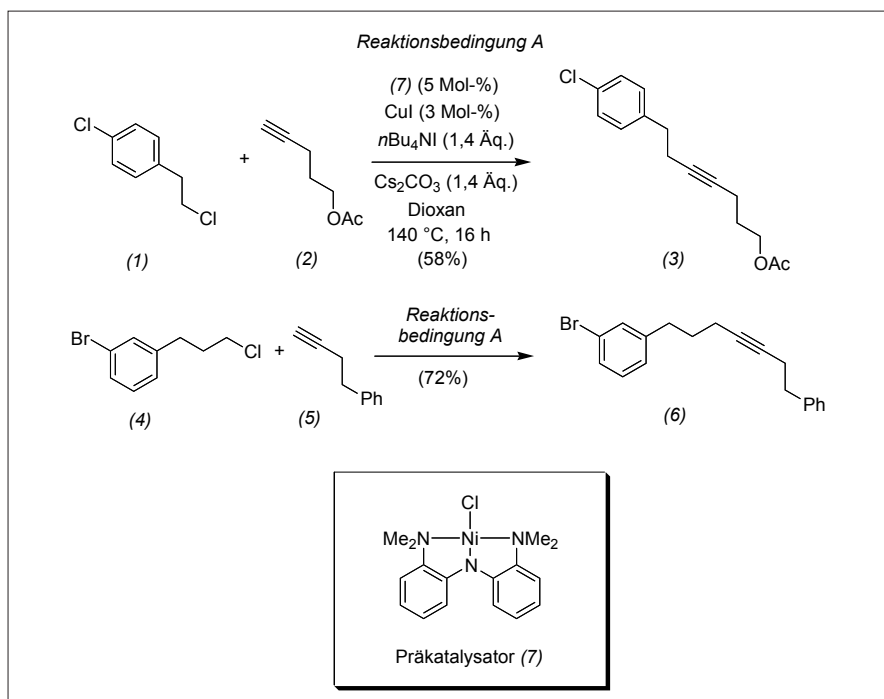


Abb. 1. Sonogashira-Hagihara-Reaktion mit Alkylchloriden nach Hu et al.

Den gleichen Präkatalysator (7) nutzte Hu auch, um selektive Alkylierungen von heterocyclischen Verbindungen wie Oxazolen, Benzoxazolen, Thiazolen und Thiophenen über eine C-H-Aktivierung durchzuführen (Abbildung 2).⁵⁾ Dabei werden nicht-aktivierte Alkylelektrophile verwendet. Analoge Pd-katalysierte C-H-Aktivierungen sind rar. Unter den vorgeschlagenen Reaktionsbedingungen eignen sich sogar die kostengünstigeren Chloride als Alkylierungsreagenzien. Beeindruckend ist wiederum, dass die Reaktion sogar aromatische Chloride wie (17) toleriert. Auf diese Weise lässt sich diese Reaktion orthogonal zur konventionellen Kreuzkupplungschemie einsetzen.

Dass selbst Suzuki-Miyaura-Reaktionen, zunächst palladium-, anschließend nickeltkatalysiert, orthogonal zueinander verwendet werden können, haben Garg et al. bewiesen (Abbildung 3).⁶⁾ In einer im Jahr 2008 erschienenen Arbeit beschreibt die Gruppe die Synthese von Biarylen aus kommerziell erhältlichen Phenolen. Als Elektrophile in der nickeltkatalysierten Kreuzkupplung dienen die leicht aus Phenolen zugänglichen Pivaloate. Das pivaloylierte Bromnapht-*hol* (20) reagiert dabei zunächst unter klassischen Suzuki-Miyaura-Bedingungen palladiumkatalysiert mit Indoylboronsäureester (21) selektiv am Bromid. Anschließend eröffnet der Pivaloylester durch die entwickelte nickeltkatalysierte Variante die Möglichkeit zu einer weiteren Arylierung: Diese liefert das Produkt (24).

Selektive C-H-Funktionalisierungen ohne dirigierende Gruppe sind häufig schwierig. Umso bedeutender ist deshalb eine Arbeit von Nakao und Hiyama, die eine nickeltkatalysierte selektive Alkyl- und Alkenylierung von Pyridinen an C-4 beschreibt (Abbildung 4, S. 42).⁷⁾ Mit klassischen Methoden erfolgt eine solche Funktionalisierung an C-4 häufig über das Pyridin-N-oxid und erfordert damit mindestens zwei weitere Schritte, nämlich erstens die Oxidation zum N-Oxid und zweitens die spätere Reduktion des N-Oxids. Der Schlüssel zur hochselektiven direkten Funktionalisierung an Position 4

über eine C-H-Aktivierung liegt einerseits darin, sterisch anspruchsvolle N-heterocyclische Carbene (31) als Liganden am Nickel zu verwenden, und andererseits den basischen Stickstoff im Pyridin durch die sterisch äußerst anspruchsvolle Lewis-Säure Bis(2,6-*tert*-butyl-4-methylphenyl)methylalan (MAD) zu komplexieren. Zuvor hatte dieselbe Arbeitsgruppe eine nickeltkatalysierte Methode für die milde C-2-selektive Funktionalisierung von Pyridinen entwickelt, die ohne die harschen Tschitschibabin-Bedingungen auskommt.⁸⁾

Die Nickeltkatalyse bietet also interessante Möglichkeiten, um C-H-Bindungen in nicht-aktivierten Hetero-

cyclen ohne dirigierende Gruppe zu aktivieren.

Allylische Substitutionen und Carbocyanierungen

● Für allylische Substitutionen finden üblicherweise gute Nucleophile wie Carbanionen Verwendung. Wenig untersucht ist der Einsatz von nicht-aktivierten Alkenen als Nucleophil. Pionierarbeiten zur nickeltkatalysierten allylischen Substitution mit einfachen Alkenen, die zu 1,4-Dienen führt, kommen aus der Arbeitsgruppe von Jamison.⁹⁾

Neben den bekannten allylischen Acetaten und Carbonaten können

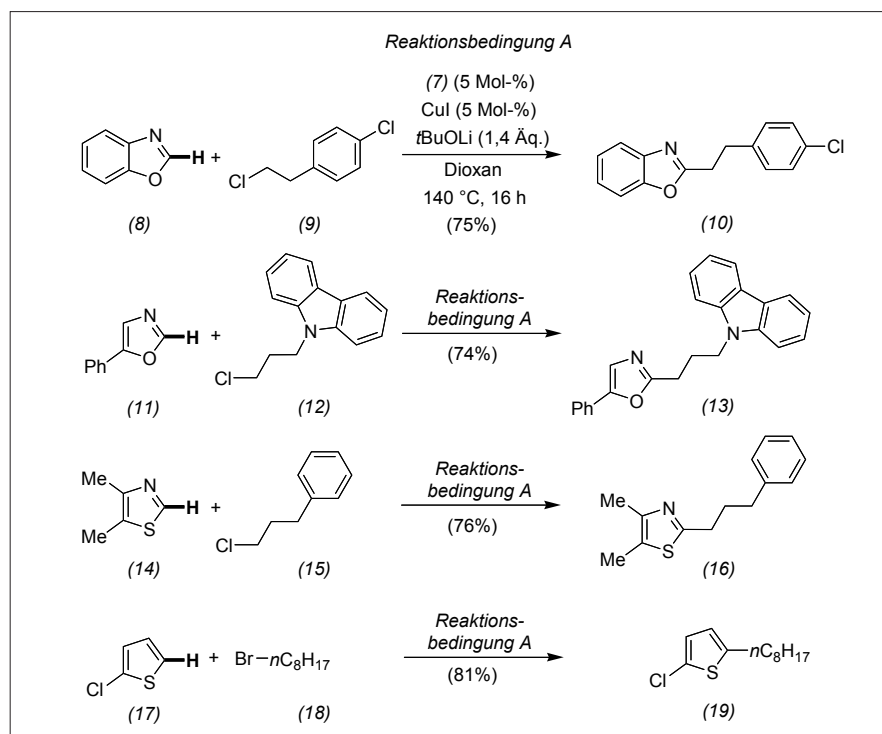


Abb. 2. C-H-Aktivierung von Heteroaromaten nach Hu et al.

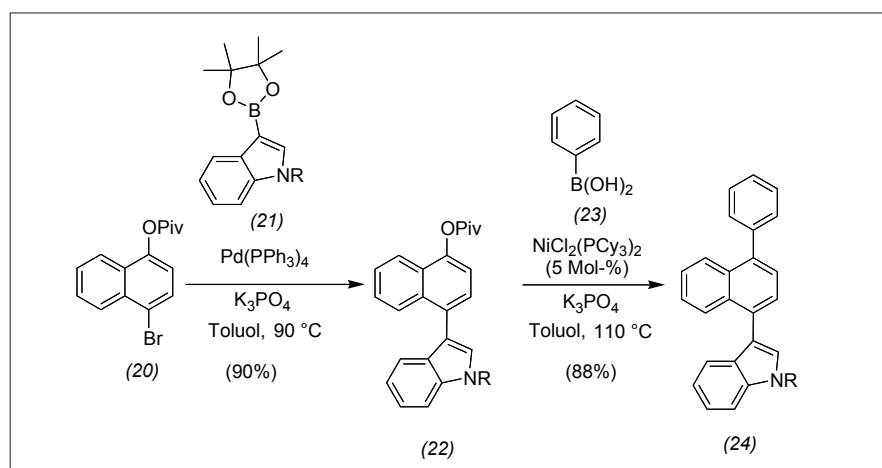


Abb. 3. Pd- vs. Ni-katalysierte Suzuki-Miyaura-Kupplung nach Garg et al.

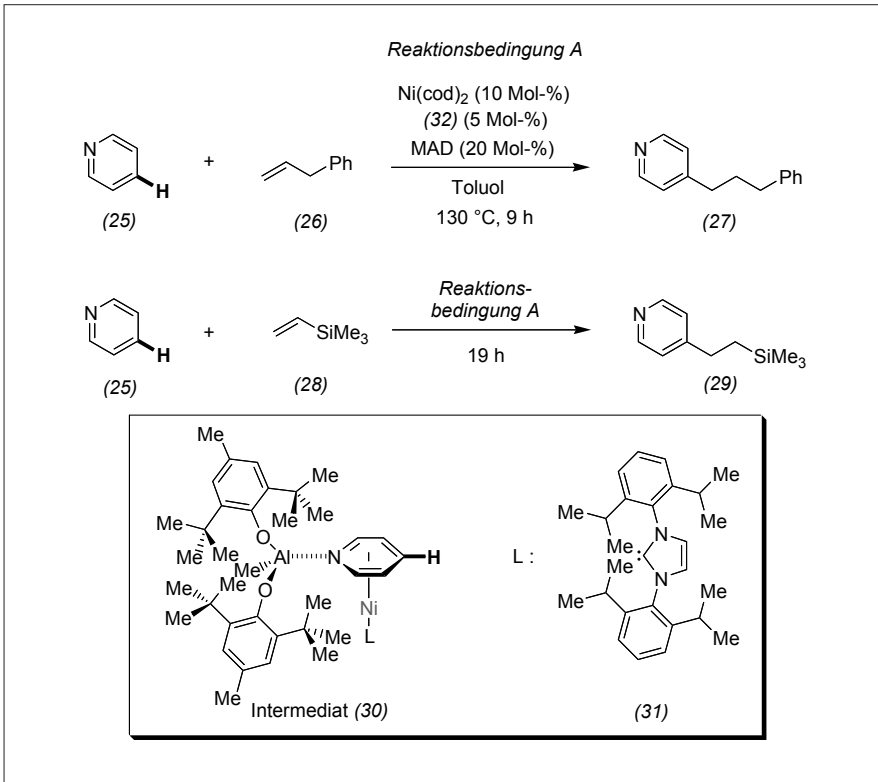


Abb. 4. C-4-selektive C-H-Aktivierung von Pyridinen nach Nakao, Hiyama et al.

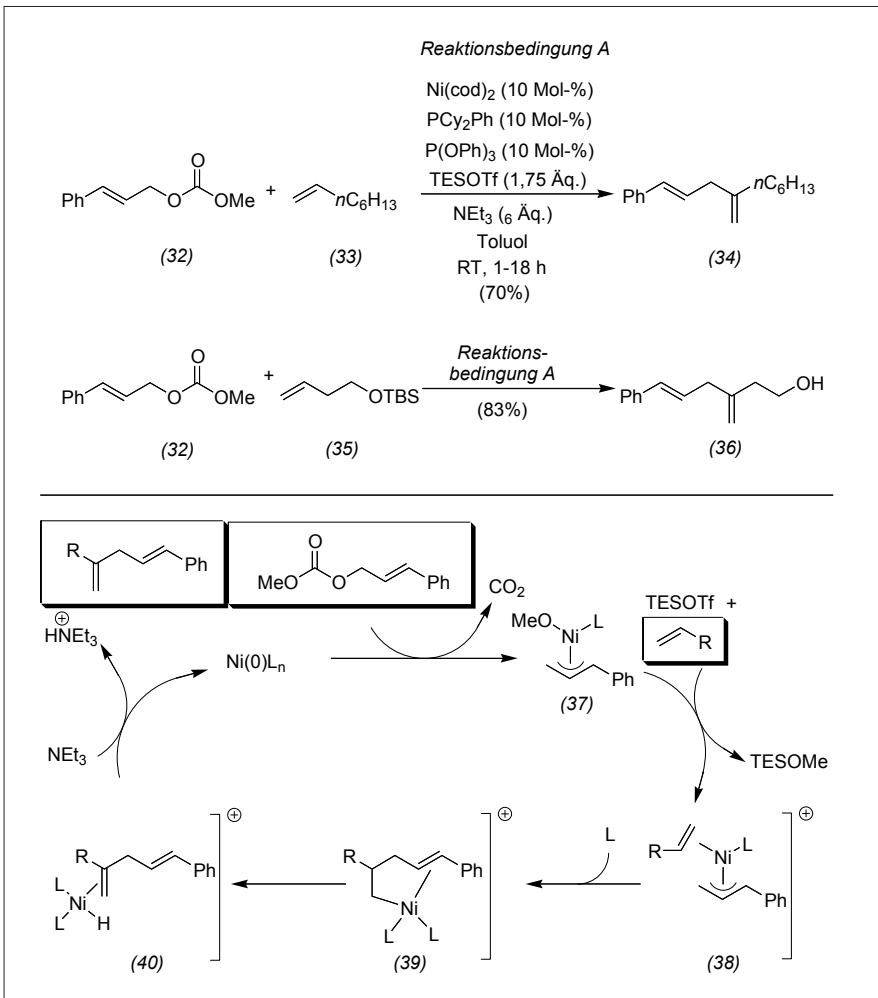


Abb. 5. Allylische Substitution von Carbonaten mit Alkenen nach Jamison et al.:
Beispiele (oben) und Mechanismus (unten).

auch ungewöhnliche Derivate von Allylalkoholen wie Trimethylsilyl- und Methylether und sogar freie Allylalkohole verwendet werden. Die Substratpalette der Alkene ist dabei noch relativ begrenzt (Abbildung 5, oben). Neben Ethen waren bislang nur einfach substituierte terminale Alkene einsetzbar. Mechanistisch wird für den Fall der Allylcarbonate dabei postuliert, dass Nickel unter CO₂-Abspaltung oxidativ addiert und an den entstehenden Allylkomplex koordiniert (Abbildung 5, unten). Die Methoxygruppe in (37) wird durch Reaktion mit der Lewis-Säure TESOTf gegen das Alken ausgetauscht. Insertion und anschließende β-H-Eliminierung liefern das Zwischenprodukt (40). Die Base Triethylamin setzt das 1,4-Dien frei und regeneriert den Katalysator. Erstaunlich ist die hohe Selektivität für die Substitution an Position 2, die zu einem verzweigten 1,4-Dien führt.

In der Palladiumkatalyse ist die Carbopalladierung von C-C-Doppel- und C-C-Dreifachbindungen ein häufig beobachteter Reaktions-schritt. Wenig Gedanken hat man sich bisher über die Reversibilität der oxidativen Addition des Palladiums in eine Kohlenstoff-(Pseudo)Halogen-Bindung gemacht, die formal eine reduktive Eliminierung unter Erhalt einer Kohlenstoff-(Pseudo)Halogen-Bindung ist. Erst kürzlich beschrieben Lautens et al. solche Reaktionen und machten sie synthetisch nutzbar.¹⁰ In der Nickelchemie ist diese Art der reduktiven Eliminierung jedoch schon lange bekannt.

Mit dem Präkatalysator Ni(cod)₂ und elektronenreichen Phosphin-Liganden gelangen Nakao und Hiyama eine Reihe erstaunlicher Carbocyanierungsreaktionen an Alkinen und Alkenen (Abbildung 6).^{11,12} Dabei stellte sich heraus, dass die nickeltkatalysierte Arylcyanierung von Alkinen, die gewöhnlich vergleichsweise langsam verläuft, durch Cokatalyse mit einer Lewis-Säure drastisch beschleunigt wird. Durch Modifikation der Phosphinliganden am Nickel und der Lewis-Säuren gelang sogar die Alkenyl- sowie die Alkylcyanierung von Alkinen. Besonders beeindruckend

ckend ist der Aufbau von tetrasubstituierten Alkenen aus Acetonitril und einem unsymmetrisch substituierten Alkin. Mit höheren Katalysatormengen entstand das Alken (48) regioselektiv in einer hervorragenden (Z):(E)-Selektivität von 91:9. Deuterierungsstudien ergaben, dass die übertragene Methylgruppe ausschließlich aus dem Acetonitril, nicht jedoch aus der Lewis-Säure stammt.

Intramolekulare Arylcyanierungen von Alkenen fanden bereits als Schlüsselschritt in der Totalsynthese des Alkaloids (-)Esermethol Verwendung.¹³⁾ Mit einem chiralen Liganden wurde das ansonsten schwierig zu generierende quartäre Stereozentrum des Naturstoffs Nickel-katalysiert aufgebaut. Dazu wurde das leicht zugängliche Benzonnitril-derivat (49) in Anwesenheit des chiralen Liganden (R,R)-iPr-Foxap und einer katalytischen Menge Ni(cod)₂ sowie des Co-katalysators Dimethylchloraluminium in DME bei 100 °C für zehn Stunden erhitzt. Das (S)-Indolin-Derivat (50) entstand so in einer Ausbeute von 88 Prozent mit einem hervorragenden Enantiomerenüberschuss von 96 Prozent. Nur wenige weitere Schritte vervollständigten die Totalsynthese des Alkaloids (-)Esermethol mit seiner Aminaleinheit.

Ausblick

● Nickelkatalysierte Reaktionen in der (metall)organischen Chemie sind keine Modeerscheinung mehr, sondern wertvolle Synthesemethoden, die zum Teil auch orthogonal zu den konventionellen Kreuzkupplungsmethoden einsetzbar sind. Auch wenn die Methodenentwicklung in der Nickelkatalyse noch immer im Vordergrund steht, sind in Zukunft vielfältige Anwendungen in der Synthese komplexerer Moleküle zu erwarten. Es gibt bereits erste Beispiele kleinerer Naturstoffsynthesen. Palladium wird zwar wahrscheinlich in den nächsten Jahren das Zugpferd für konventionelle Kreuzkupplungen bleiben, bei nicht-aktivierten Substraten und ungewöhnlichen Arten der Aktivierung lohnt es sich jedoch, über den „kleinen Bruder“ nach-

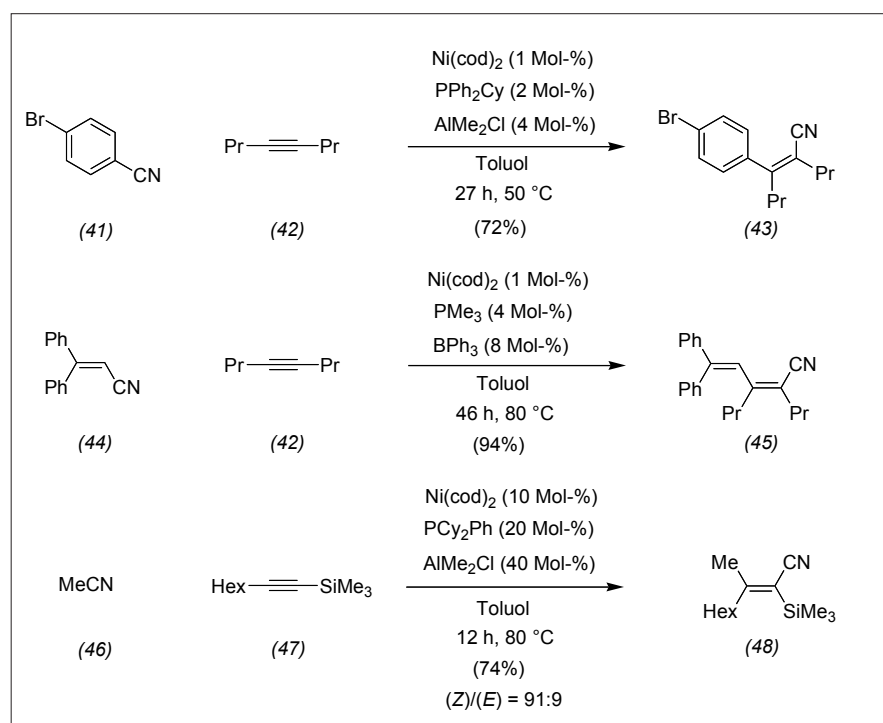


Abb. 6. Carbocyanierungen von Alkinen nach Nakao, Hiyama et al.

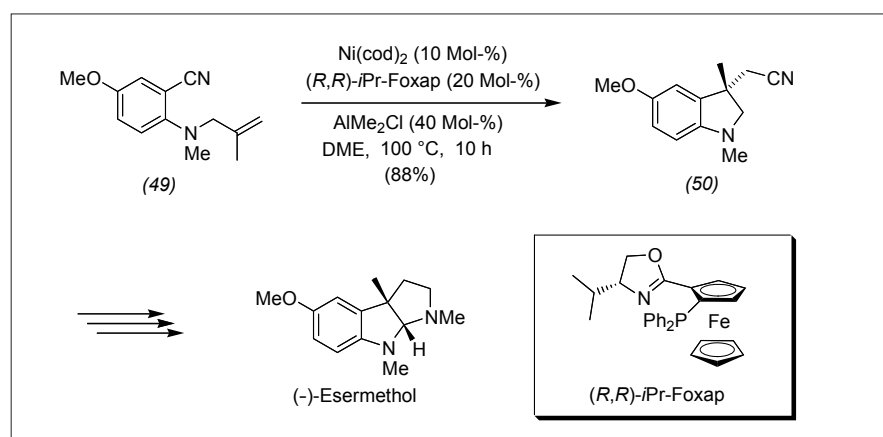


Abb. 7. Enantioselektive Esermethol-Synthese nach Nakao, Hiyama et al.

zudenken – bei weiter steigenden Rohstoffpreisen umso mehr.

Blickpunkt Synthese will zur Beschäftigung mit neuen synthetischen Verfahren oder eleganten und wichtigen Synthesen aus der Literatur anregen. Die Rubrik betreut in diesem Jahr **Daniel B. Werz**. Er ist Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiter an der Universität Göttingen. Bei diesem Beitrag unterstützte ihn **Dennis C. Koester**. Er ist Doktorand an der Universität Göttingen. dwerz@gwdg.de

Literatur

- 1) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4374–4376.
- 2) V. B. Phapale, D. J. Cadenas, *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 1598–1607.
- 3) G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 5413–5418.
- 4) O. Vechorkin, D. Barmaz, V. Proust, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 12078–12079.
- 5) O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu, *Angew. Chem.* 2010, 122, 3125–3128.
- 6) K. W. Quasdorf, X. Tian, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14422–14423.
- 7) Y. Nakao, Y. Yamada, N. Kashiwara, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 13666–13668.
- 8) Y. Nakao, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2448–2449.
- 9) R. Matsubara, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 6880–6881.
- 10) S. G. Newman, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 11416–11417.
- 11) Y. Nakao, A. Yada, S. Ebata, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2428–2429.
- 12) Y. Nakao, A. Yada, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 10024–10026.
- 13) Y. Nakao, S. Ebata, A. Yada, T. Hiyama, M. Ikawa, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12874–12875.