

Die Sonogashira- Reaktion

Mechanismus und Anwendung

22. Oktober 2009

Tamara Beisel und Maria Hess

Übersicht

□ Mechanismus:

- Sogonashira-Reaktion
- Kreuzkupplung
- mit Kupfer-Co-Katalysator
- kupferfrei
- Reaktionsbedingungen

Übersicht

□ Katalysatoren

- Herkömmlich genutzte Katalysatoren
- Ligandenwechsel
- sterisch anspruchsvolle Liganden
- Austausch des Co-Katalysators
- homogene wasserlösliche-Phasen Sonogashira-Reaktion
- Alternativen

Übersicht

□ Anwendungen:

- Synthese terminaler Arylalkine
- Doppelte Sonogashira-Reaktion
- „sila“-Sonogashira-Reaktion
- Synthese von Eninen
- Synthese von Endiinen
- Synthese von Alkinonen
- Synthese carbocyclischer Systeme
- Synthese eines ausgewählten Naturstoffes

Sonogashira-Reaktion

- Entwicklung 70er Jahre durch Kenkichi Sonogashira und Nobue Hagihara
- Publizierung 1975
- später vereinzelt auch kupferfrei



R = Aryl, Vinyl (sp²-Komponente)

R' = Aryl, Alkenyl, Alkyl, SiR₃

X = I, Br, OTf

Sonogashira-Reaktion

□ Reaktivitäten der sp^2 -Komponente

Vinyliodid \geq Vinyltriflat $>$ Vinylbromid $>$ Vinylchlorid $>$

Aryliodid $>$ Aryltriflat \geq Arylbromid $>>$ Arylchlorid

⇒ I $>$ OTs $>$ Br $>>$ Cl

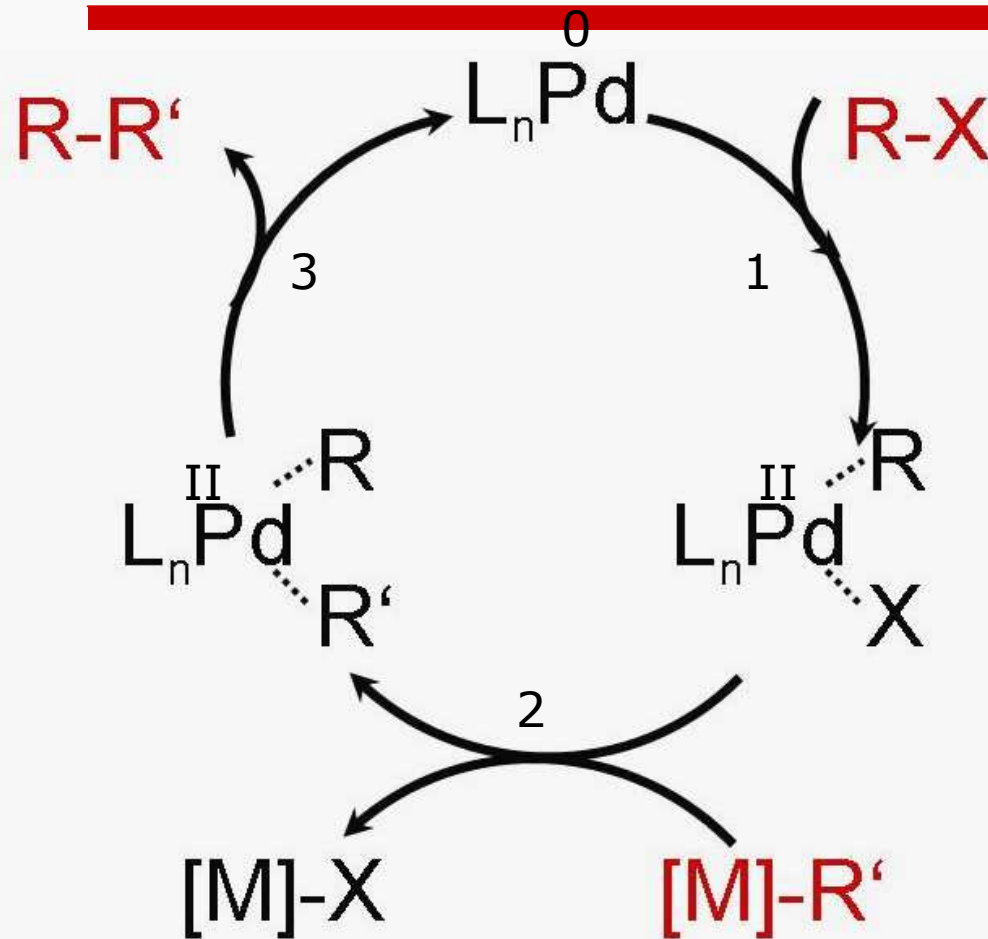
⇒ Vinyl $>$ Aryl

Elektronenarme Aromaten aktiver als elektronenreiche

(da sie in bessere Wechselwirkungen mit dem Pd treten)

Mechanismus

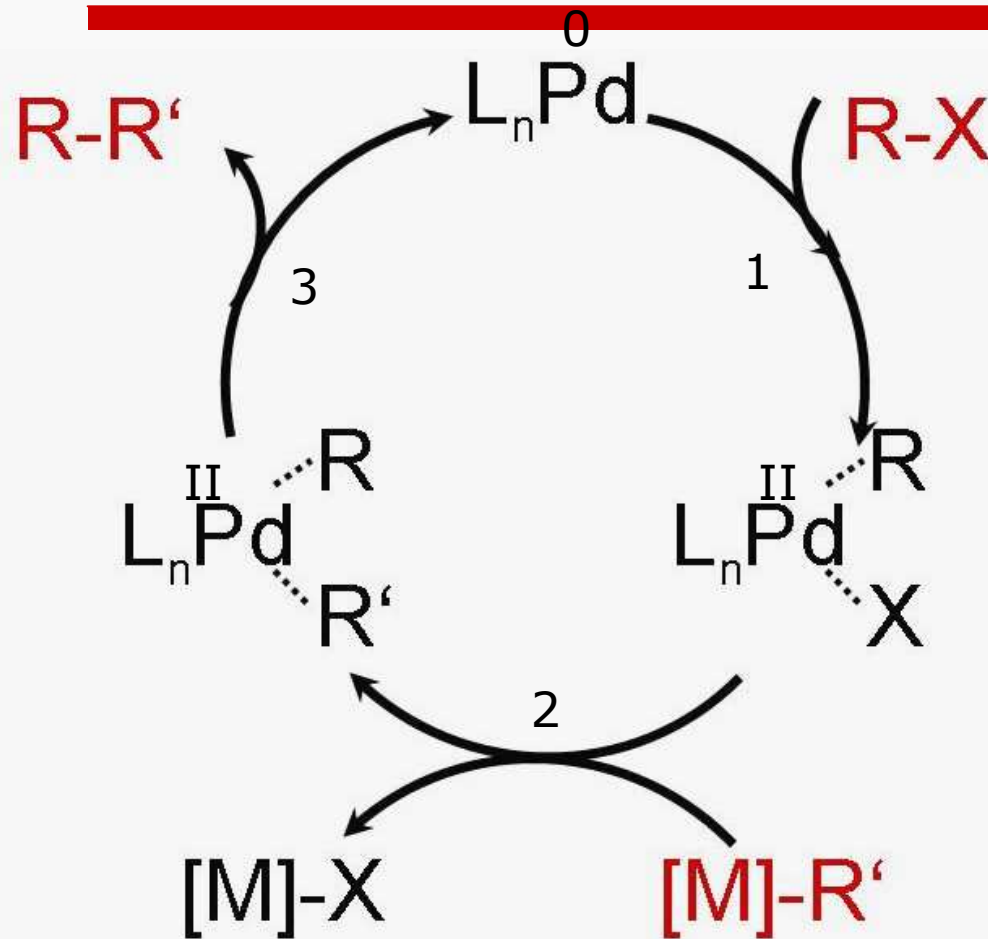
allgemein: Kreuzkupplung



□ 1: Oxidative Addition

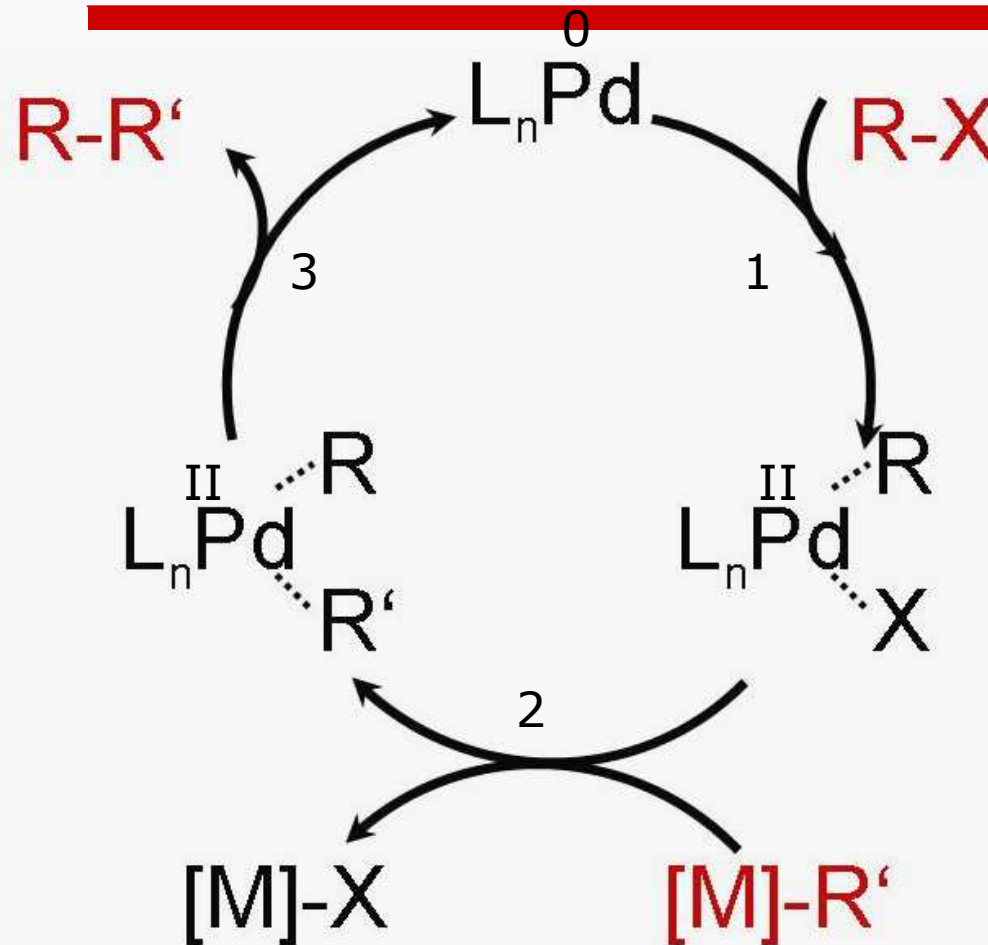
- R-X wird an den Pd(0)-Komplex gebunden
- cis- isomerisiert zum trans-Komplex
- Pd(0) -> Pd(II)

allgemein: Kreuzkupplung



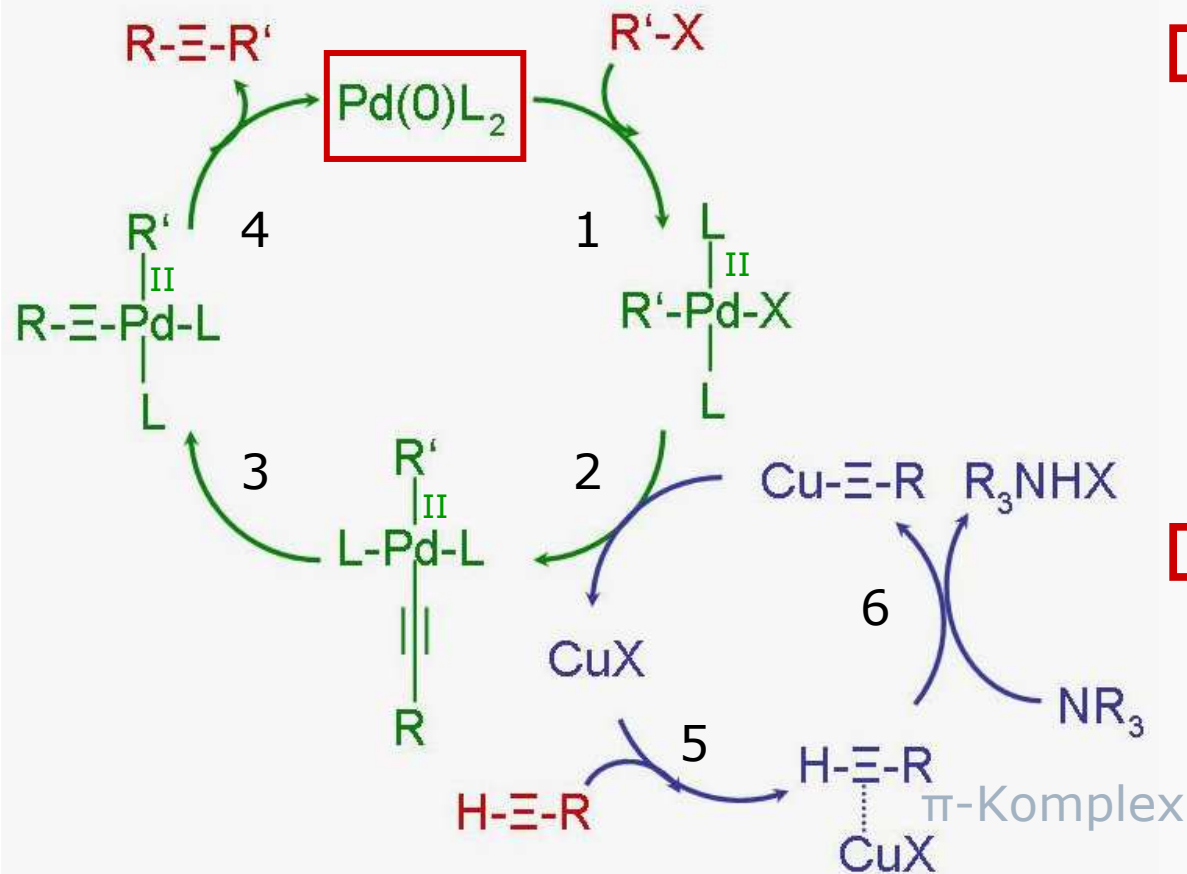
- 1: Oxidative Addition
- 2: Transmetallierung
 - Ligandenaustausch; Wanderung eines organischen Rests von einem Metall zum anderen
 - Abgabe der Abgangsgruppe (-X)

allgemein: Kreuzkupplung



- 1: Oxidative Addition
- 2: Transmetallierung
- 3: Reduktive Eliminierung
 - Bindungsbildung zwischen zwei Liganden im Komplex (Kupplung)
 - Dekomplexierung

Sonogashira mit Kupfer-Co-Katalysator



□ Palladiumzyklus

- 1: oxidative Addition
- 2: Transmetallierung
- 3: Isomerisierung
- 4: red. Eliminierung

□ Kupferzyklus

- 5: π -Komplexbildung
- 6: Deprotonierung und Komplexierung

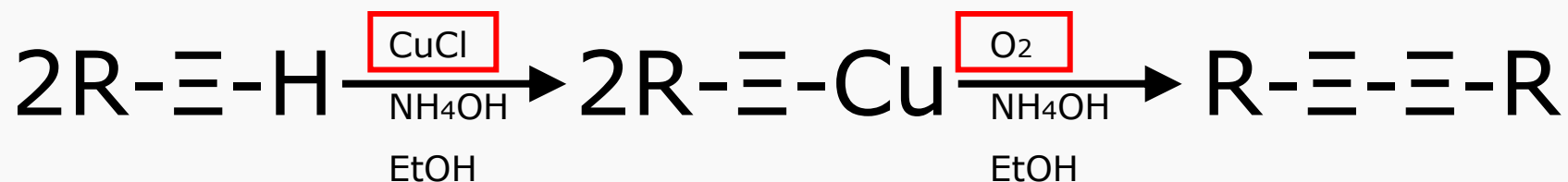
Sonogashira mit Kupfer-Co-Katalysator

- Bei der Sonogashira-Reaktion mit Kupfer als CoKatalysator unterscheidet man zwei Zyklen. Den Palladiumzyklus und den Kupferzyklus, die beide am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, der Transmetallierung beteiligt sind.
- Die Bildung des CuAlkynyls erfolgt über einen π -Komplex, von dem das terminale H leichter durch die Aminbase abstrahiert werden kann.

Sonogashira mit Kupfer-Co-Katalysator

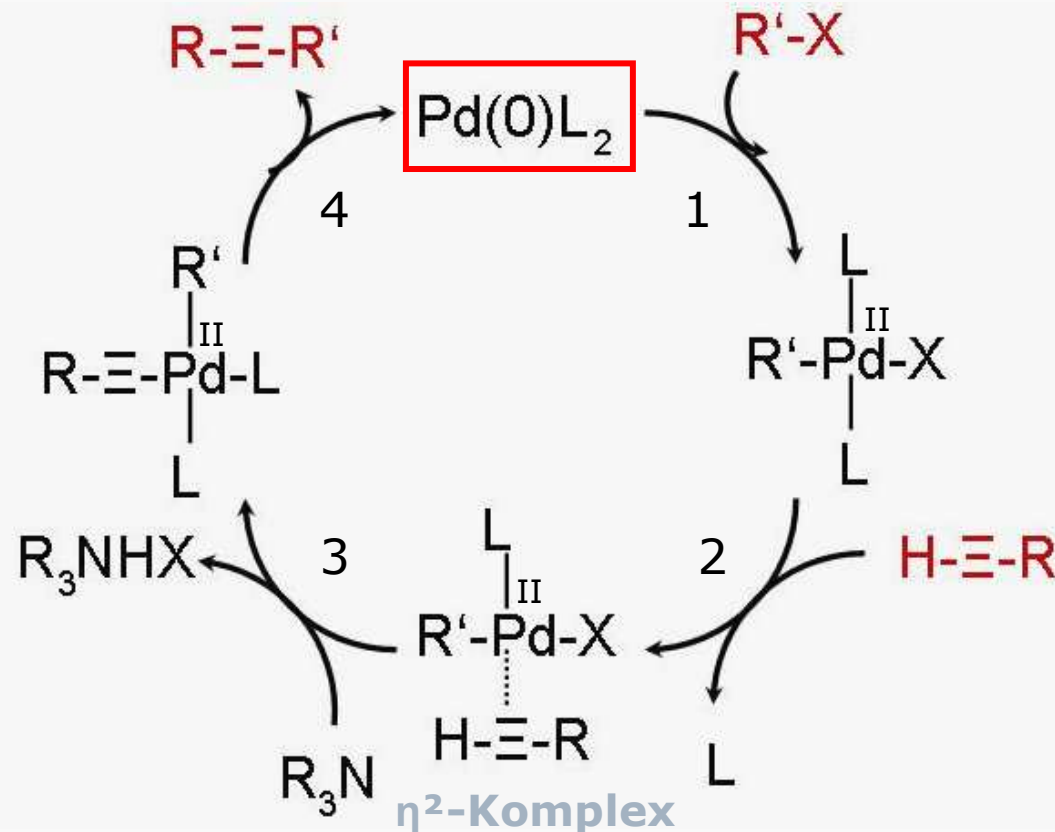
□ Problem:

- Glaser- Kupplung:



- Wird ebenfalls durch Cu(I)-Salze katalysiert
⇒ Kupferfreie Sonogashira-Reaktion

Kupferfreie Sonogashira-Reaktion



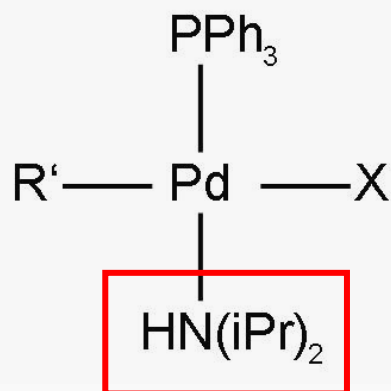
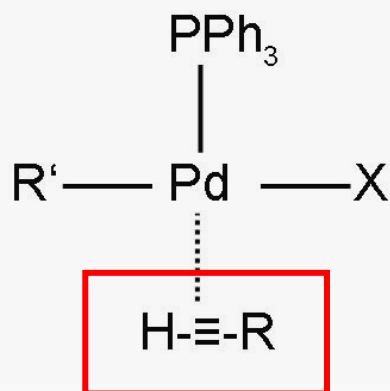
- 1: ox. Addition
- 2: η^2 -Komplexbildung
- 3: Deprotonierung und Komplexbildung
- 4: red. Eliminierung

Kupferfreie Sonogashira-Reaktion

- Da Kupfer die Glaser-Rkt katalysiert & auch häufige noch andere ungewünschte Nebenrkten fördert, hat man die kupferfreie Variante entwickelt (jedoch nicht bei allen Umsetzungen effizient).
- Bei dieser erfolgt auch erst wieder die oxidative Addition. Im zweiten Schritt tritt nun allerdings das Alkin mit dem aktivierten Pd-Kat in WW und bildet einen Di-Hapto-Komplex (Di-Hapto: Pd wechselwirkt hierbei durch die kurze 3-fach-Bindung mit zwei Atomen). Mit Hilfe der Aminbase bildet sich dann der gewünschte Komplex mit dem Alkinrest, woraus schließlich durch red. Eliminierung die Kupplung erfolgt und der Katalysator wieder zurückgebildet wird.

Kupferfreie Sonogashira-Reaktion

□ Problem:



Koordination der Base (Amine) an den Palladiumkomplex

⇒ Einsatz von sekundären Aminen

Reaktionsbedingungen

Katalysator

- Palladiumkomplexe
- Kupfer(I) als Cokatalysator

Temperatur

Schutzgasatmosphäre

- Unbeständigkeit der Palladiumkatalysatoren
- Unterdrückung unerwünschter Nebenreaktion (Glaser)

Lösungsmittel

- Nicht trocken, aber entgast (Abwesenheit von O₂)

Katalysatoren

Katalysatoren

□ Umweg über Pd(II)-Komplexe als Präkatalysator

- Gründe:
 - Pd(0)-Komplexe sind luft- und temperaturempfindlich
 - Pd(II)-Komplexe sind meist kostengünstiger
- Präkatalysator dient als Pd(0)-Quelle
- unterliegt Aktivierungsprozess



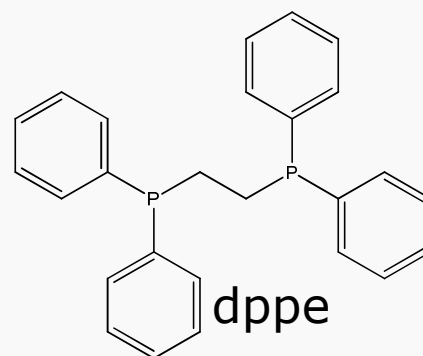
Katalysatoren

□ Herkömmlich benutzte Katalysatoren

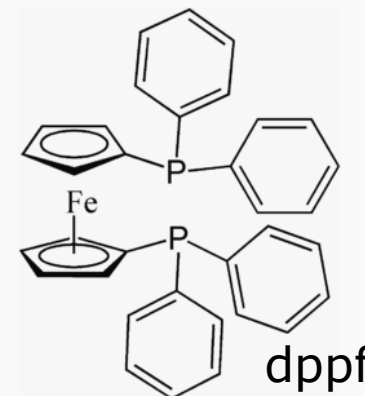
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -ähnliche Komplexe, die stabiler und löslicher sind

Beispiele:

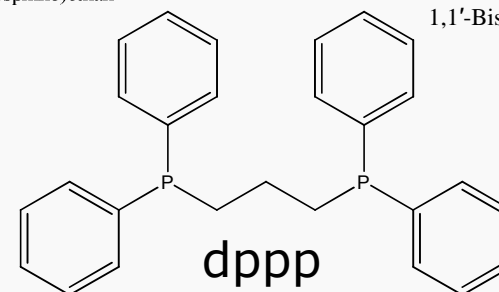
- $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$
- $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2]$
- $[\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2]$
- $[\text{Pd}(\text{dppp})\text{Cl}_2]$
- $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$



1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan



1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen



1,3-Bis(diphenylphosphino)propan

Katalysatoren

□ Problem:

- hoher Pd-Anteil benötigt
- hoher Cu-Anteil benötigt
 - ⇒ Suche nach aktiveren Katalysatoren für einfachere, mildere und effizientere Reaktionsbedingungen

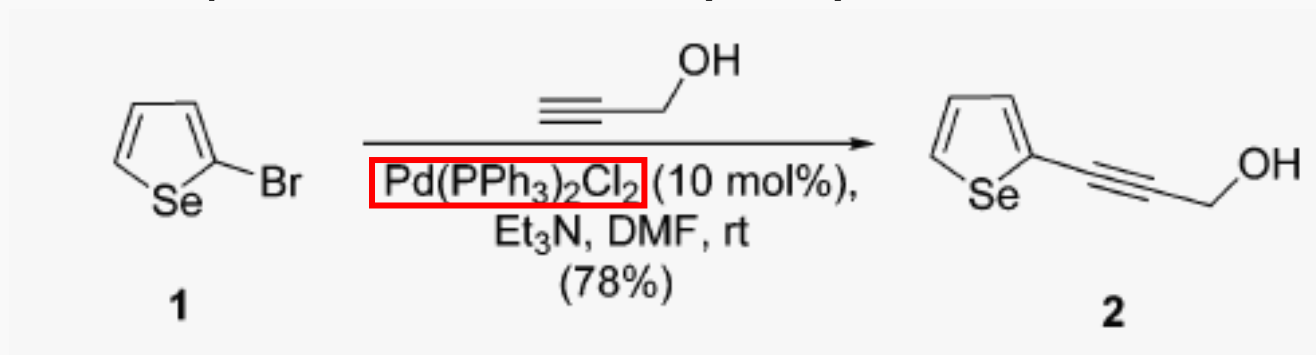
Katalysatoren

□ dennoch:

- Benutzung dieser Katalysatoren bei der kupferfreien Variante in speziellen Fällen möglich

■ zum Beispiel:

Kupplung von Aryliodiden und aktivierten Arylbromiden mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ bei 70°C



Katalysatoren

□ Ligandenwechsel

- von Triphenylphosphanen zu elektronenreichen Phosphanliganden
⇒ oxidative Addition von Arylhalogeniden wird erleichtert

(wichtig für deaktivierte Bromarene und wenig reaktive Chlorarene)

(wobei sich deaktiviert bzw. wenig reaktiv wieder auf elektronenreich bezieht)

Katalysatoren

□ sterisch anspruchsvolle Liganden

- fördern die Bildung des Pd(0)L₂-Ausgangskomplexes

Beispiel:



(durch entstehenden Platzbedarf des Pd(II)-Komplexes werden Liganden einfacher „rausgeschmissen“ und der Komplex zum aktiven Pd(0)-Kat reduziert)

- Verwendung in Verbindung mit Pd-Komplexen mit schwachen Liganden

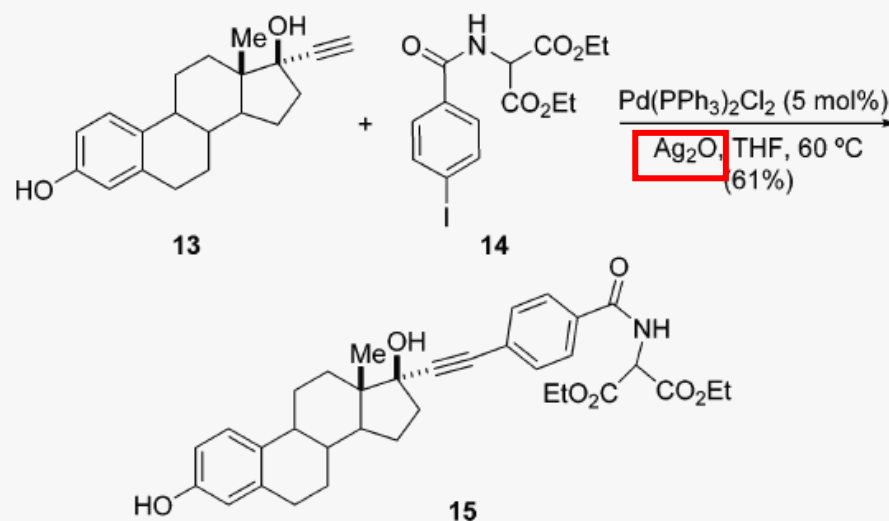
Beispiel:



Katalysatoren

□ Austausch des Cu-co-Katalysators durch Ag(I)-Salze

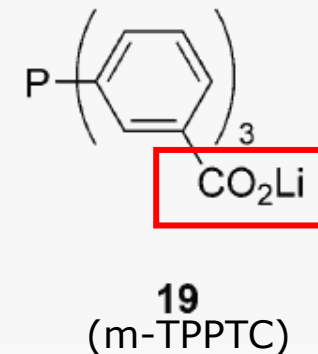
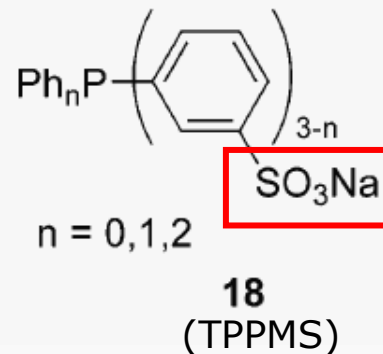
- Vermeidung von kupferkatalysierten Nebenreaktionen
- Anwendung bei einzelnen Reaktionen möglich



Katalysatoren

□ homogene wasserlösliche-Phasen Sonogashira-Reaktion

- Beispiel:
 $\text{Pd}(\text{TPPMS})_3/\text{Pd}(\text{OAc})_2$
 $\text{m-TPPTC}/\text{Pd}(\text{OAc})_2$

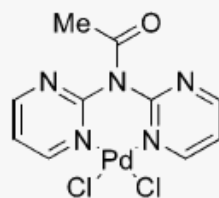


- Vorteile der Reaktion im wässrigen Medium:
 - leichtere Isolierung der Produkte
 - besser Wiedergewinnung des Katalysators

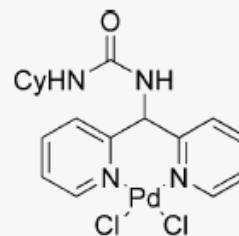
Katalysatoren

□ Alternativen

■ Palladium-Stickstoff-Komplexe

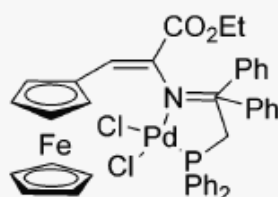


36

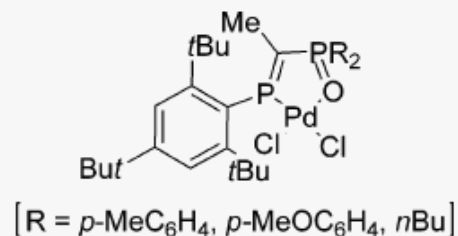


37

■ Palladium-P,N- und Palladium-P,O-Komplexe



49



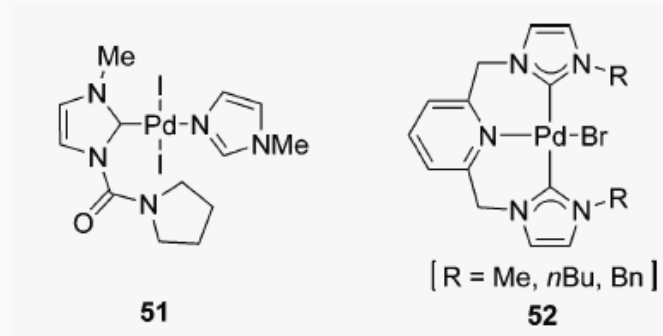
50

[R = *p*-MeC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, *n*Bu]

Katalysatoren

□ Alternativen

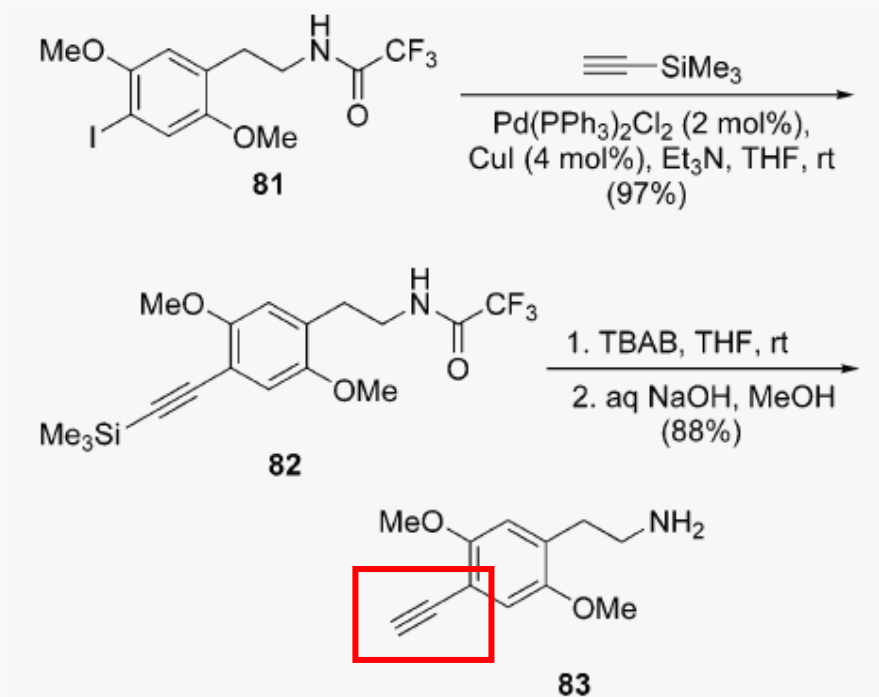
- *N*-Heterozyklische-Carben-(NHC)-Palladium-Komplexe



Anwendungen

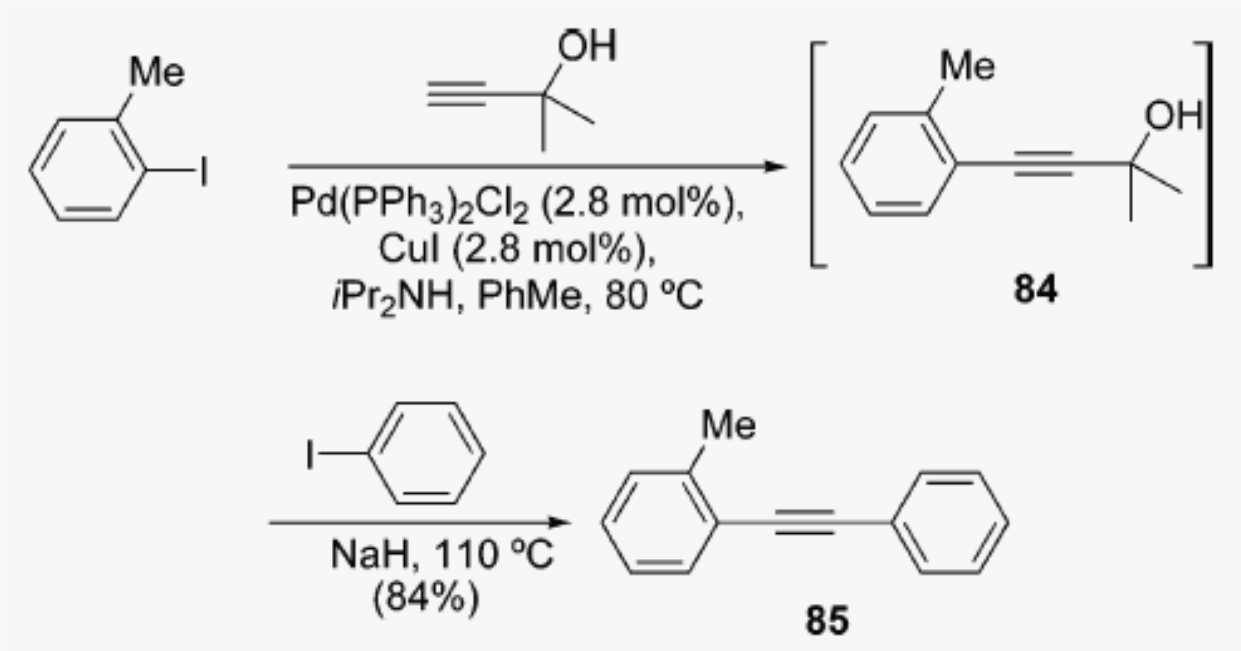
Anwendungen

□ Darstellung terminaler Alkine



Anwendungen

□ Doppelte Sonogashira mit zwei verschiedenen Kupplungen



Anwendungen

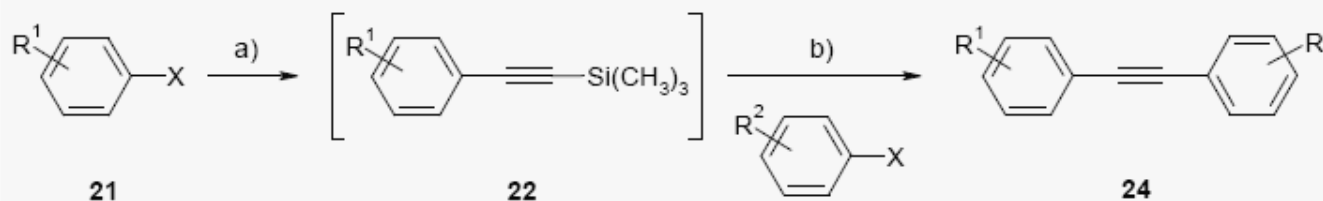
□ „sila“-Sonogashira-Reaktion

- Aryl- oder Alkenyltriflate werden direkt mit Alkynylsilanen gekoppelt
- Silylschutzgruppe in situ entfernbar
- Beispiel:

Verwendung des Katalysators gemisches
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$

Für X = I (Mio et al.): a) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, CuI , NEt_3 , C_6H_6 , $\text{HC} \equiv \text{CSi}(\text{CH}_3)_3$, RT, 18 h

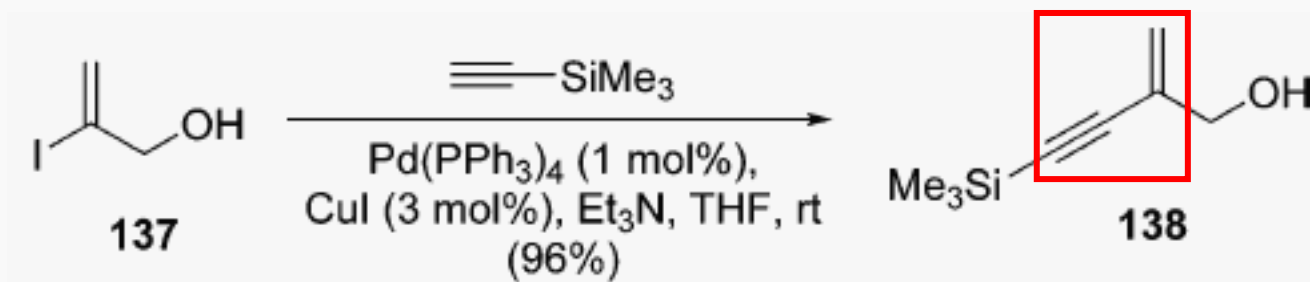
b) DBU, H_2O , RT, 18 h



Anwendungen

□ Darstellung von Eninen

- Funktionelle Gruppe:
Dreifachbindung konjugiert zur Doppelbindung

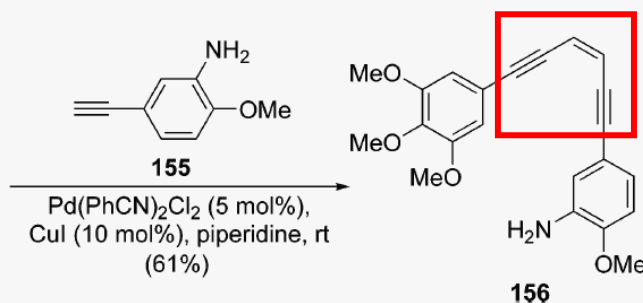
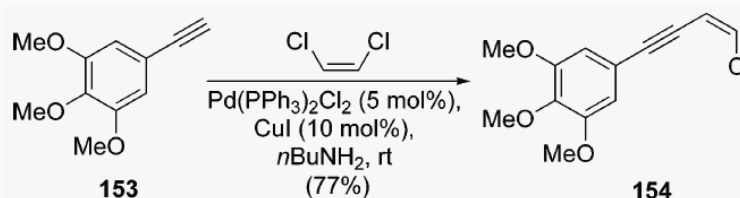


- wichtige Struktureinheit für biologisch aktive Substanzen

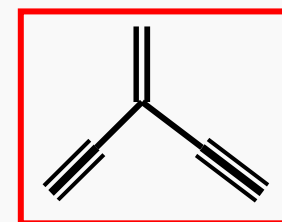
Anwendungen

□ Darstellung von Endiinen

- Funktionelle Gruppe:
zwei Dreifachbindungen getrennt durch eine
Doppelbindung



auch möglich:

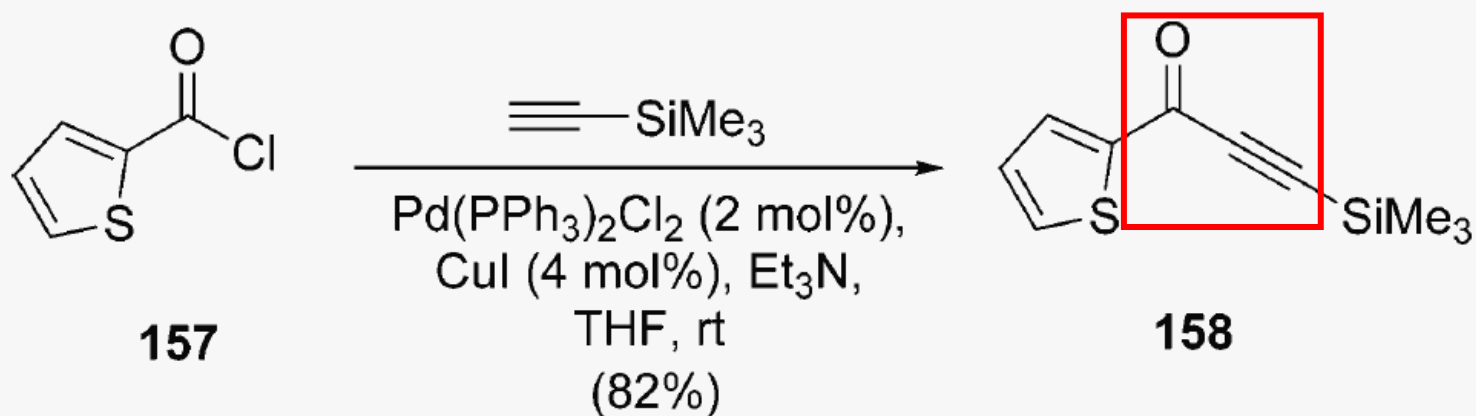


- Endiine wirken zytotoxisch gegenüber Tumorzelllinien
⇒ potentielle Chemotherapeutika

Anwendungen

□ Darstellung von Alkinonen

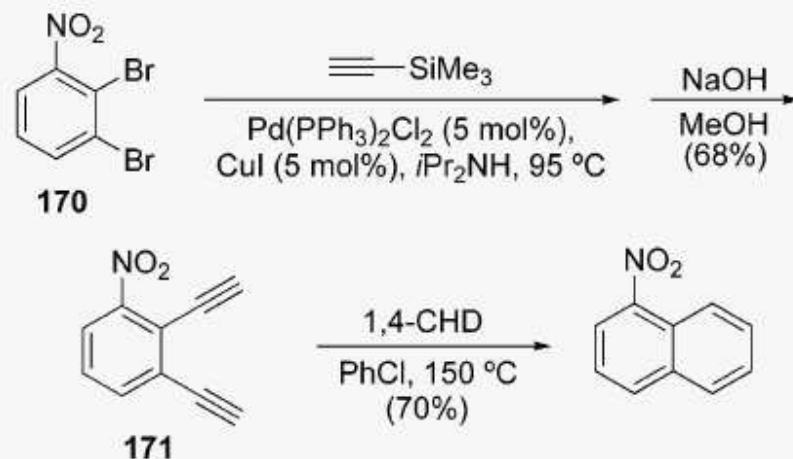
- Funktionelle Gruppe:
Dreifachbindung konjugiert zur Carbonylgruppe



Anwendungen

□ Darstellung von carbozyklischen Systemen

- Pd katalysierte [4+2]-Benzannulierung (Bergmann Cyclisierung) führt zu polysubstituiertem Benzol

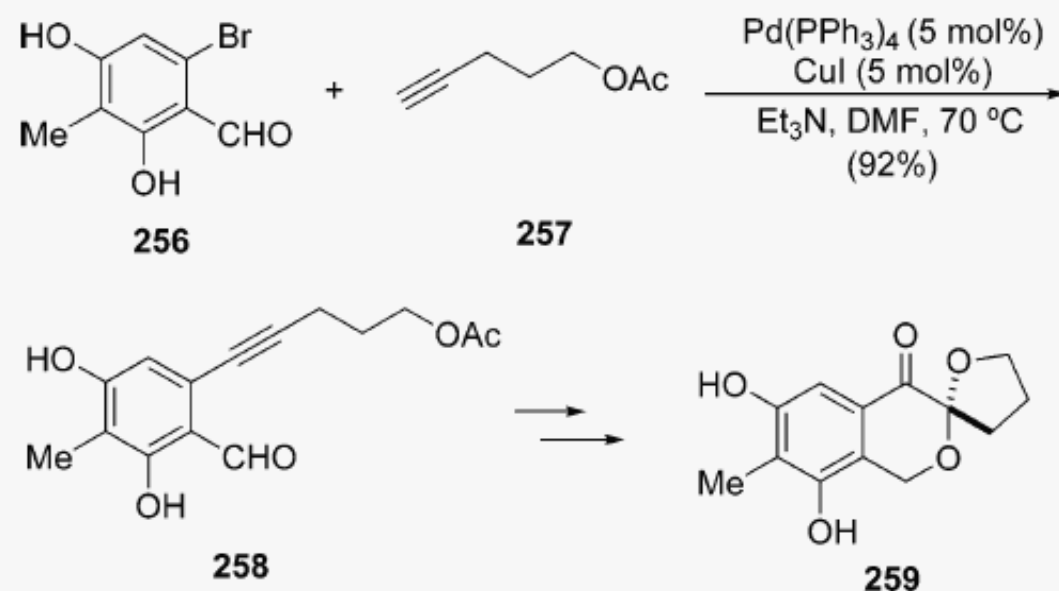


1,4-CHD= cyclohexa-1,4.dien

Anwendungen

□ Darstellung von Naturstoffen

- Metabolit aus dem Schimmelpilz *Aspergillus terreus*



abschließend

- Quelle: R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, 874-922
- Die Entwicklung neuer Katalysatoren, Substrate und Reaktionsbedingungen hat bereits Effizienzsteigerungen und Erweiterungen der Anwendungsbereiche der Sonogashira-Reaktion bzw. bei Bindungsknüpfungen von sp- und sp²-hybridisierten Kohlenstoffatomen bewirkt und ist fortlaufend in Weiterentwicklung. Betrachtet man aber die verfügbare Literatur, so stellt man fest, dass die derzeit gebräuchlichste Synthesevorschrift immer noch mit einer Mischung aus einem Aryliodid bzw. -bromid, einem terminalen Alkin, Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid als Katalysator, einem Amin als Base und Kupfer(I)iodid als Co-Katalysator arbeitet, dem Verfahren, das Sonogashira et al. im Jahre 1975 erfanden. Interessante Forschungsaspekte der Sonogashira-Reaktion bleiben weiterhin Palladiumkatalysatoren mit höherer Reaktivität für Kreuzkupplungen mit elektronenreichen Arylbromiden oder den leicht und kostengünstig zu erhaltenden Arylchloriden.