

# Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen in der Totalsynthese

Brigitte Czepukojc, Anton Bayer

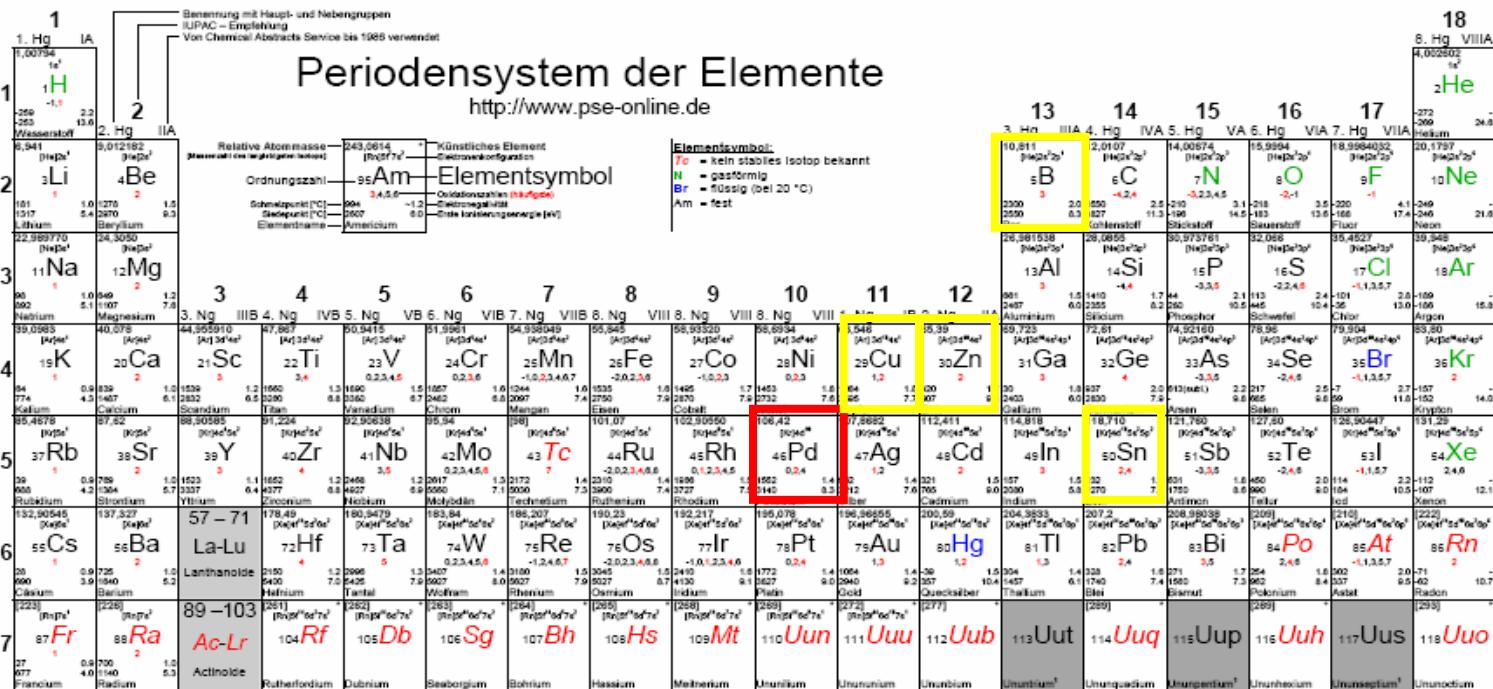
# Inhalt

- Einleitung
- Mechanismen, Syntheserouten und ausgewählte Beispiele
  - Heck-Reaktionen
  - Stille-Reaktionen
  - Suzuki-Reaktionen
  - Negishi-Reaktionen
  - Sonogashira-Reaktionen
  - Tsuji-Trost-Reaktionen

# Einleitung

- C-C-Knüpfungen entscheidend am Aufstieg der chemischen Synthese beteiligt (Aldol-, Grignard-, Diels-Alder-, Wittig-Reaktionen)
- Im letzten Viertel des letzten Jahrhunderts Erweiterung des Repertoires durch Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen
- Von besonderer Bedeutung: **Pd-katalysierte Kreuzkupplungen** zwischen oder innerhalb von funktionalisierten und empfindlichen Substraten insbesondere in der Totalsynthese

# Palladium und weitere in Kreuzkupplungen beteiligte Metalle



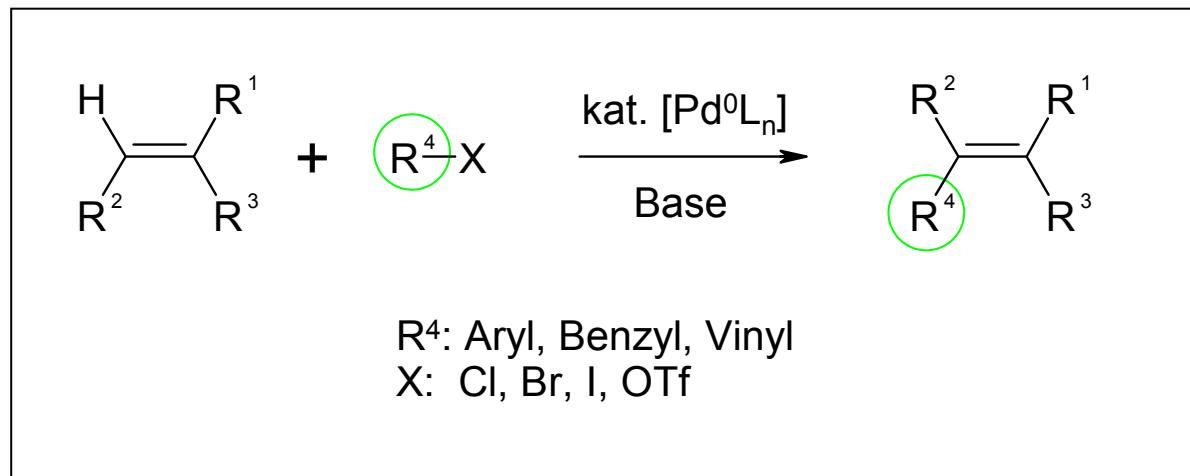
© 2003 by Lars Rögglin  
 lars@pse-online.de  
<http://www.pse-online.de>

138.9055 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	140.116 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	140.30785 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	144.24 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	[145] [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	150.98 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	151.984 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	157.25 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	158.52554 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	162.50 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	164.93032 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	167.26 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	168.93431 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	173.04 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	174.967 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>			
65 La 3 Lanthanide	68 Ce 3 Lanthanide	59 Pr 3 Lanthanide	60 Nd 3 Lanthanide	61 Pm 1 Actinoid	62 Sm 3 Lanthanide	63 Eu 3 Lanthanide	64 Gd 3 Lanthanide	65 Tb 3 Lanthanide	66 Dy 3 Lanthanide	67 Ho 3 Lanthanide	68 Er 3 Lanthanide	69 Tm 3 Lanthanide	70 Yb 3 Lanthanide	71 Lu 3 Lanthanide			
104 Fr 2 Actinoid	88 Ra 2 Actinoid	89 Ac-Lr 1 Actinoid	103 Rf 1 Actinoid	105 Db 1 Actinoid	106 Sg 1 Actinoid	107 Bh 1 Actinoid	108 Hs 1 Actinoid	109 Mt 1 Actinoid	110 Jun 1 Actinoid	111 Uuu 1 Actinoid	112 Uub 1 Actinoid	113 Uut 1 Actinoid	114 Uuq 1 Actinoid	115 Uup 1 Actinoid	116 Uuh 1 Actinoid	117 Uus 1 Actinoid	118 Uuo 1 Actinoid
104.9055 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	140.116 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	140.30785 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	144.24 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	[145] [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	150.98 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	151.984 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	157.25 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	158.52554 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	162.50 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	164.93032 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	167.26 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	168.93431 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	173.04 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	174.967 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>			
138.9055 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	140.116 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	140.30785 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	144.24 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	[145] [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	150.98 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	151.984 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	157.25 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	158.52554 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	162.50 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	164.93032 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	167.26 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	168.93431 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	173.04 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>	174.967 [He] <sup>1s<sup>2</sup></sup>			

Die Elemente mit den Ordnungszahlen 13, 15, 17 werden noch nicht synthetisiert.

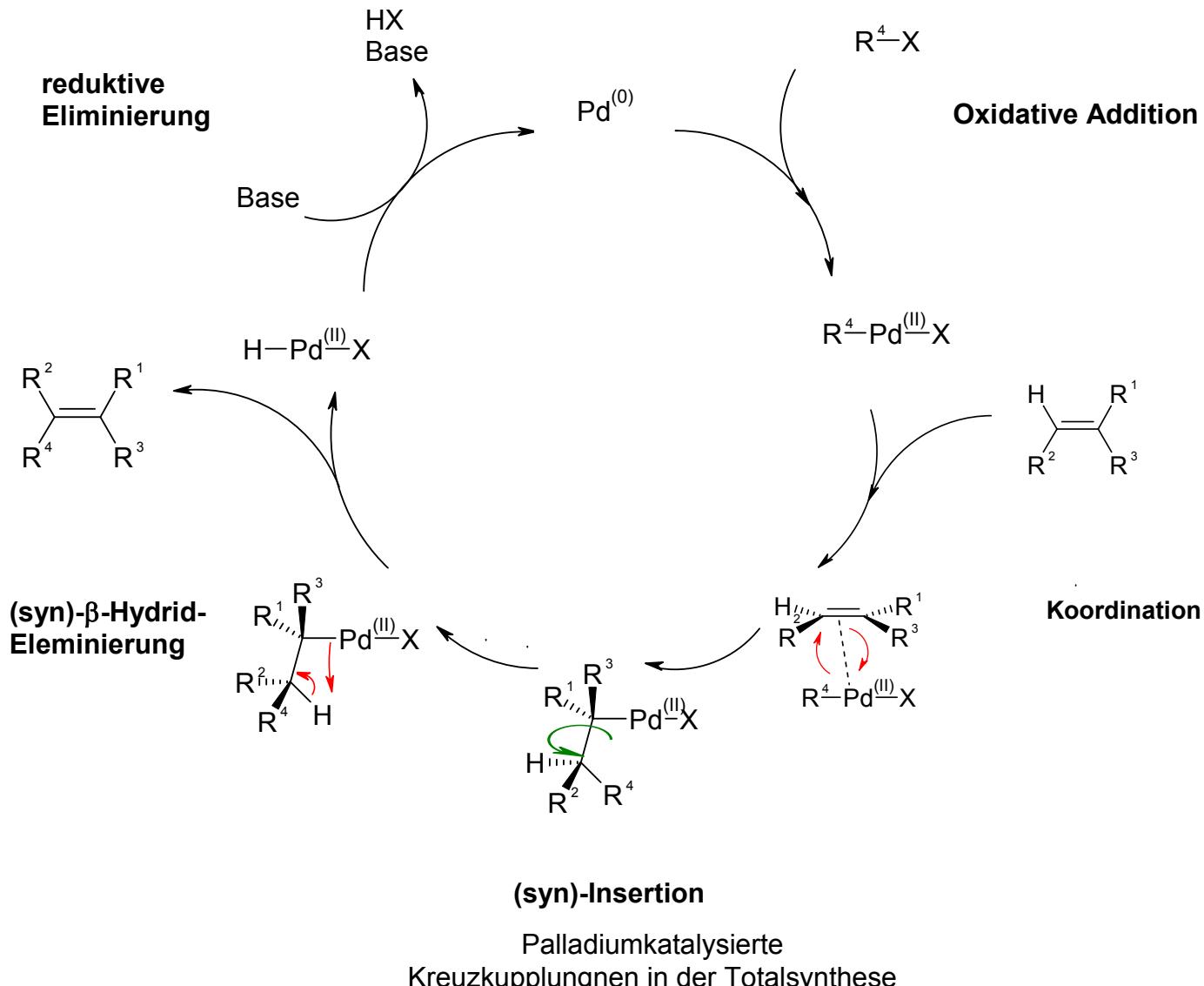
Palladiumkatalysierte  
 Kreuzkupplungen in der Totalsynthese

# Heck-Reaktion (1972)



- Robuste und effiziente Methode zur sp<sup>2</sup>-sp<sup>2</sup>-Kupplung
- Besonders erfolgreich beim Aufbau tertiärer und quartärer Stereozentren und bei intramolekularen Ringschlüssen

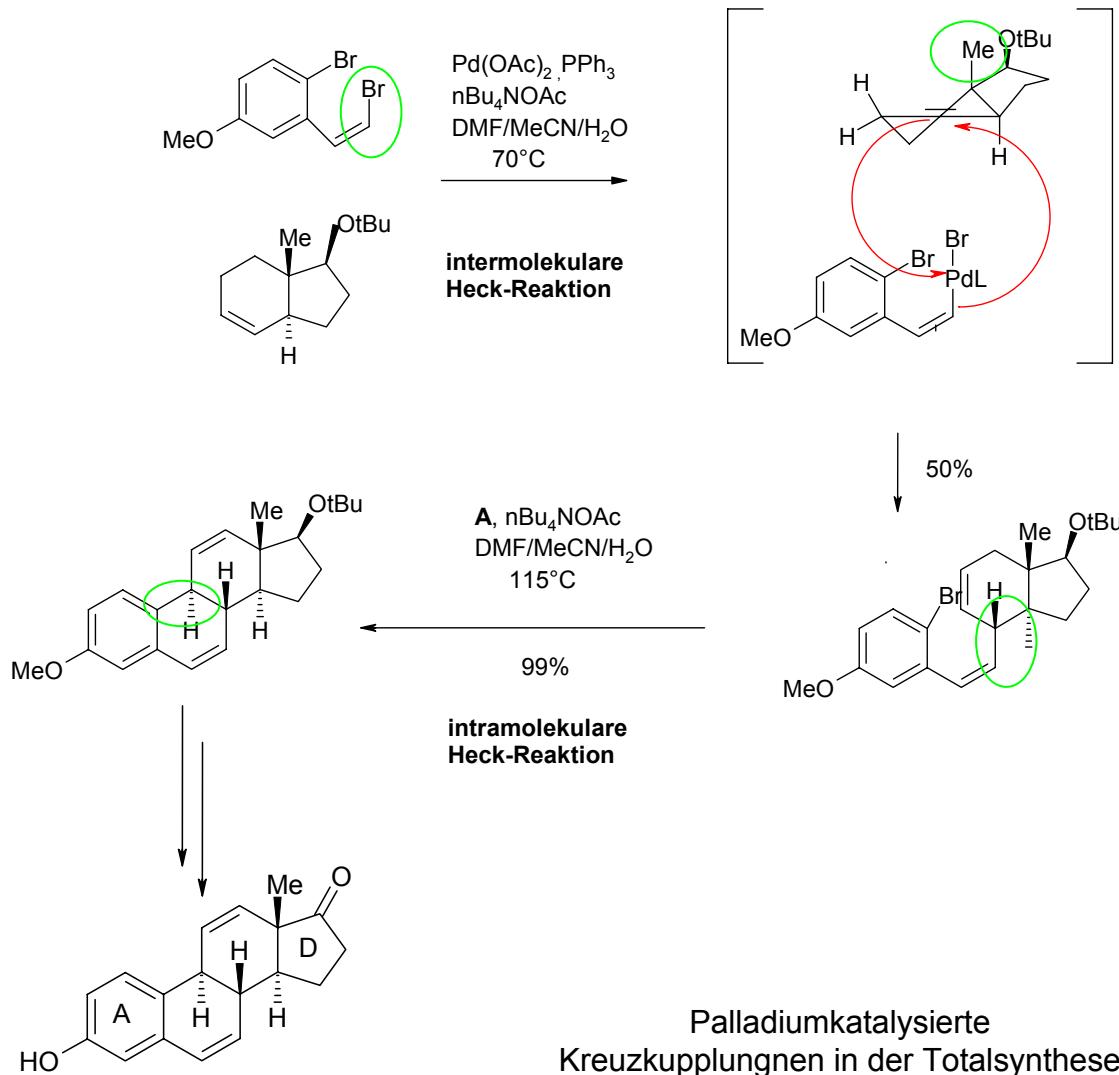
# Mechanismus der Heck-Reaktion



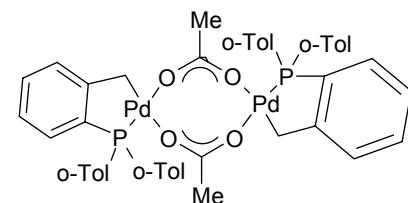


# Totalsynthese von Östron

L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 8971 – 8977.

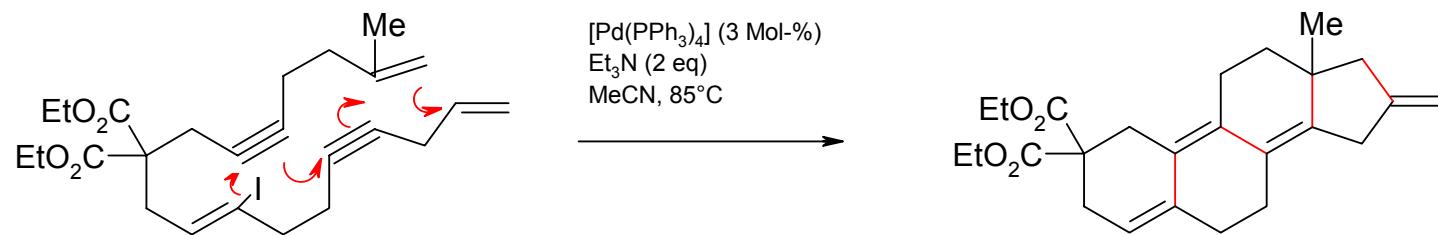


A: effizienter Kat. nach Herrmann/Beller



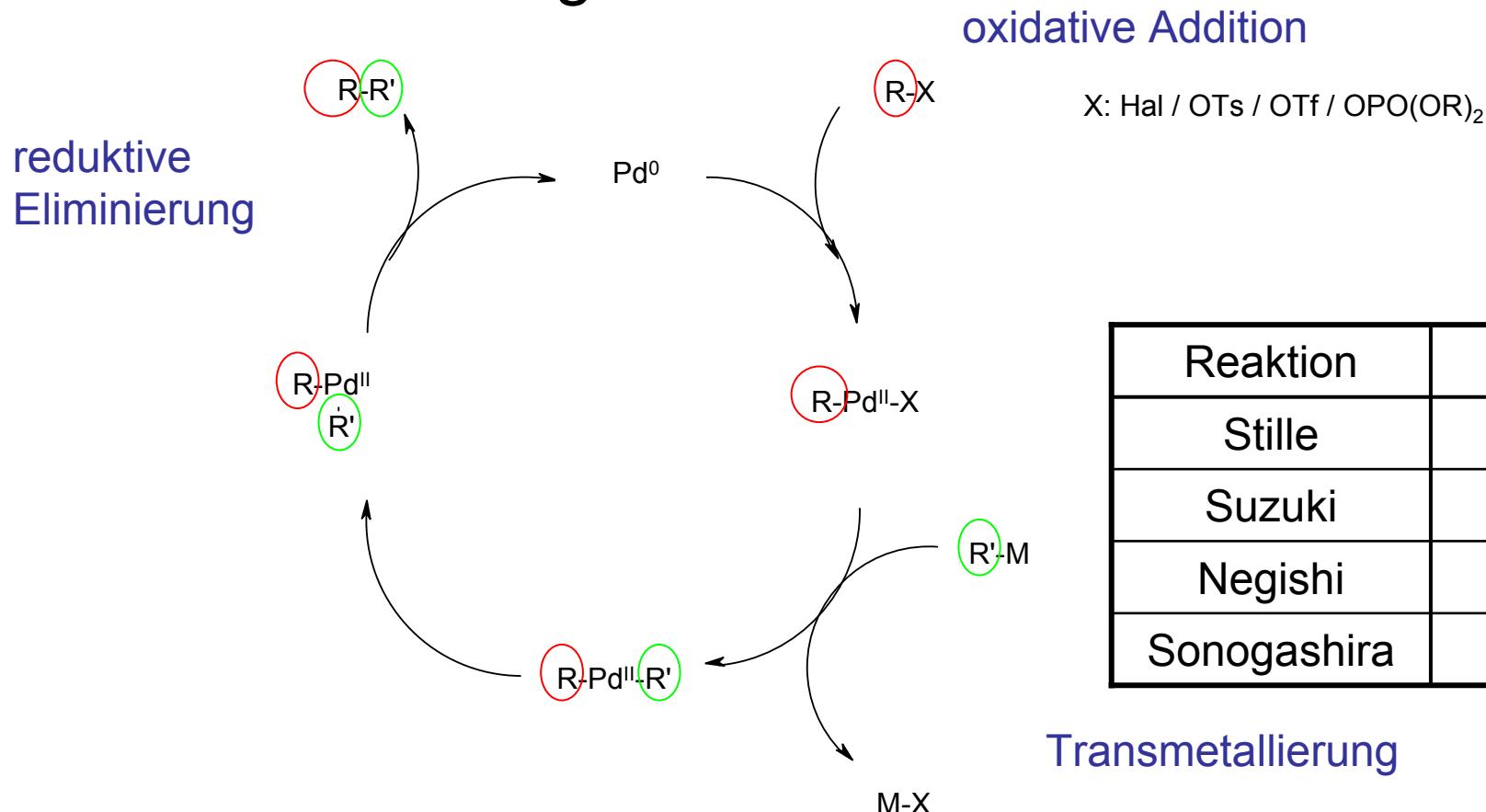
# Synthese von Steriodgerüsten

B. M. Trost, Y. Shi, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 701 – 703.

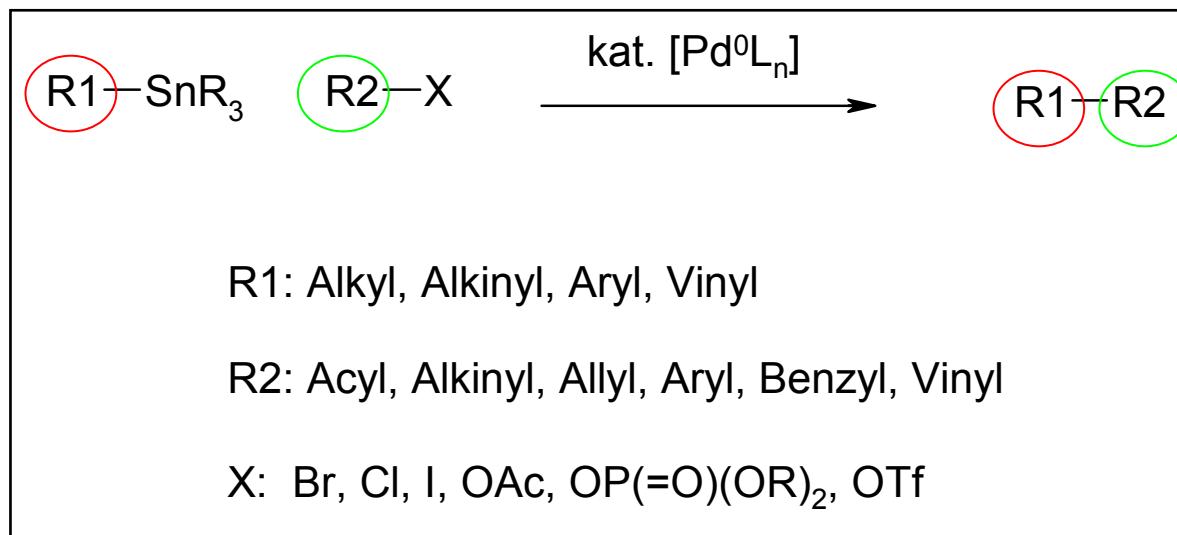


Reißverschluss-Tetracyclisierung

# Mechanismus der Kreuzkupplungen mit Transmetallierung



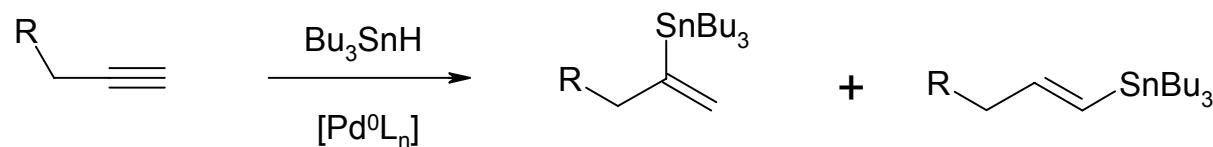
# Stille-Reaktionen (1978)



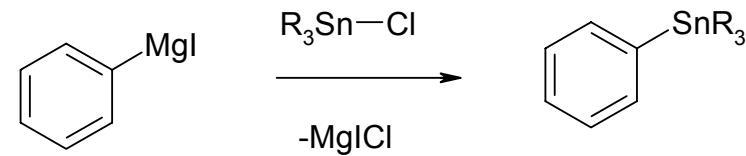
- Milde Reaktionsbedingungen
- Gute Verträglichkeit mit vielen funktionellen Gruppen

# Herstellung der Stannane

## ■ Hydrostannylierung

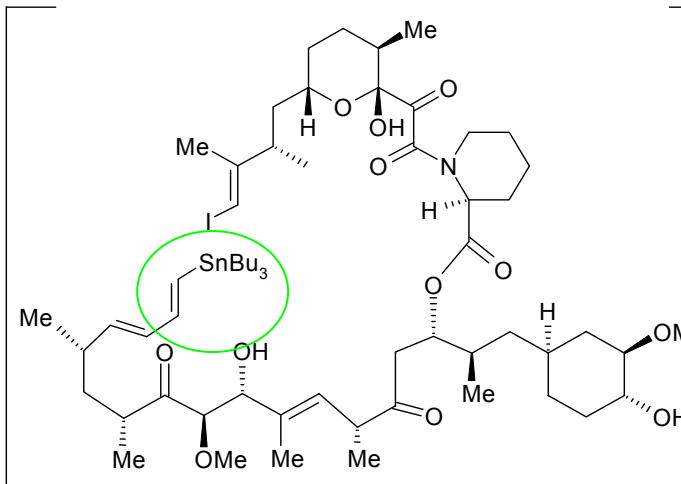
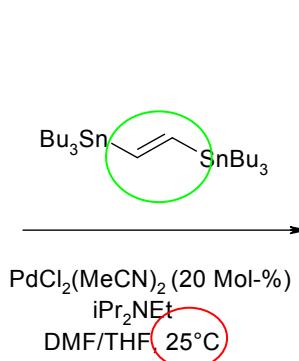
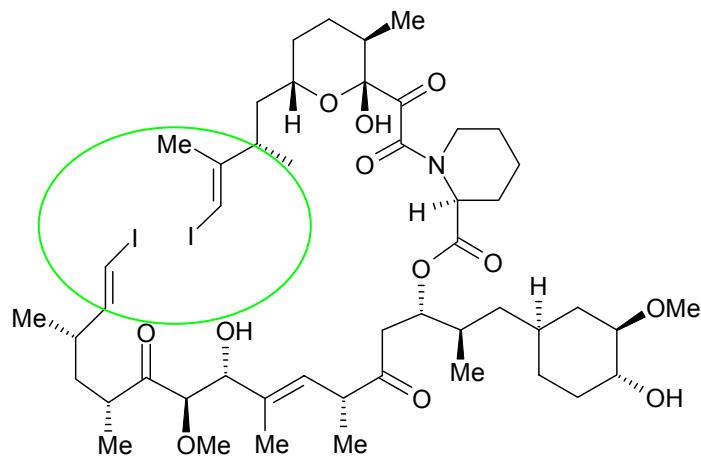


## ■ Transmetallierung



# Totalsynthese von Rapamycin (*Streptomyces hygroscopicus*)

K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 4419 – 4420.



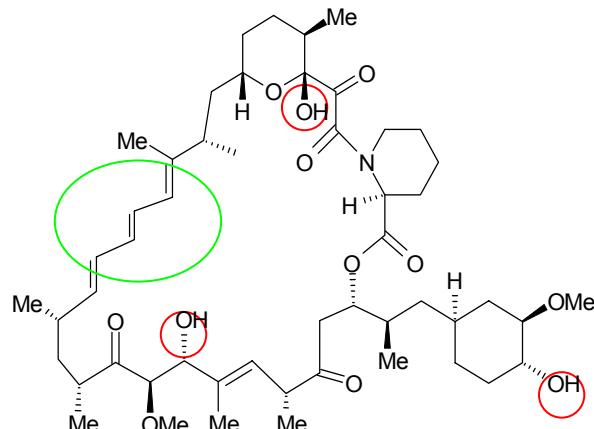
intermolekular

intramolekular

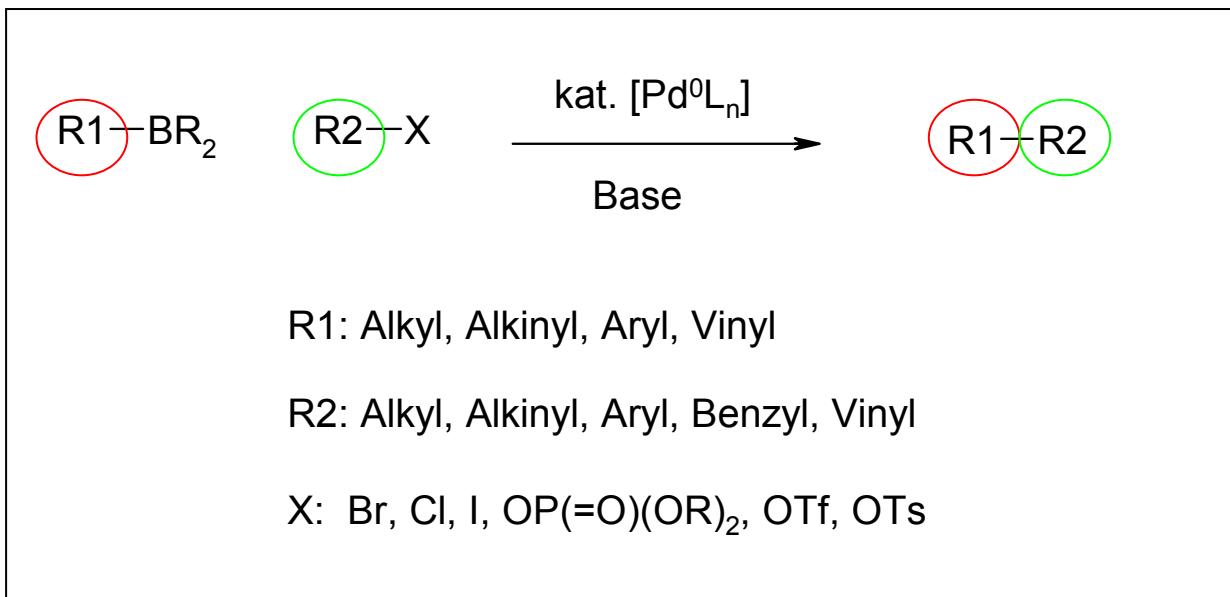
Immunsuppressivum

27%

Palladiumkatalysierte  
Kreuzkupplungen in der Totalsynthese



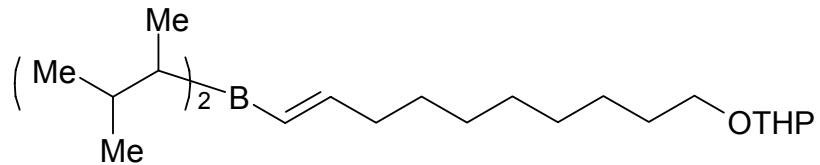
# Suzuki-Reaktionen (1979)



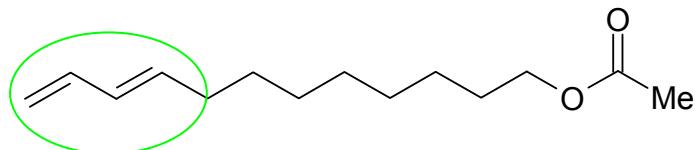
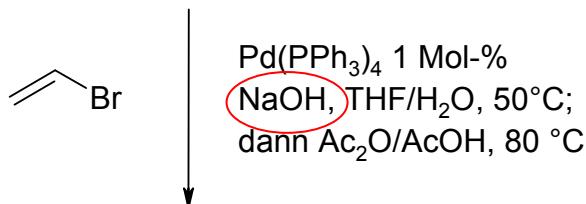
- Leichte Synthese der Organoborverbindungen und ihre hohe Beständigkeit gegen Luft und Wasser
- Relativ milde Reaktionsbedingungen
- Bildung ungiftiger Nebenprodukte

# Totalsynthese eines Insektenpheromons (*Diparopsis castanea*)

R. Rossi, A. Carpita, M. G. Quirici, Tetrahedron 1981, 37, 2617 – 2673.



THP: 2-Tetrahydropyranyl



54%

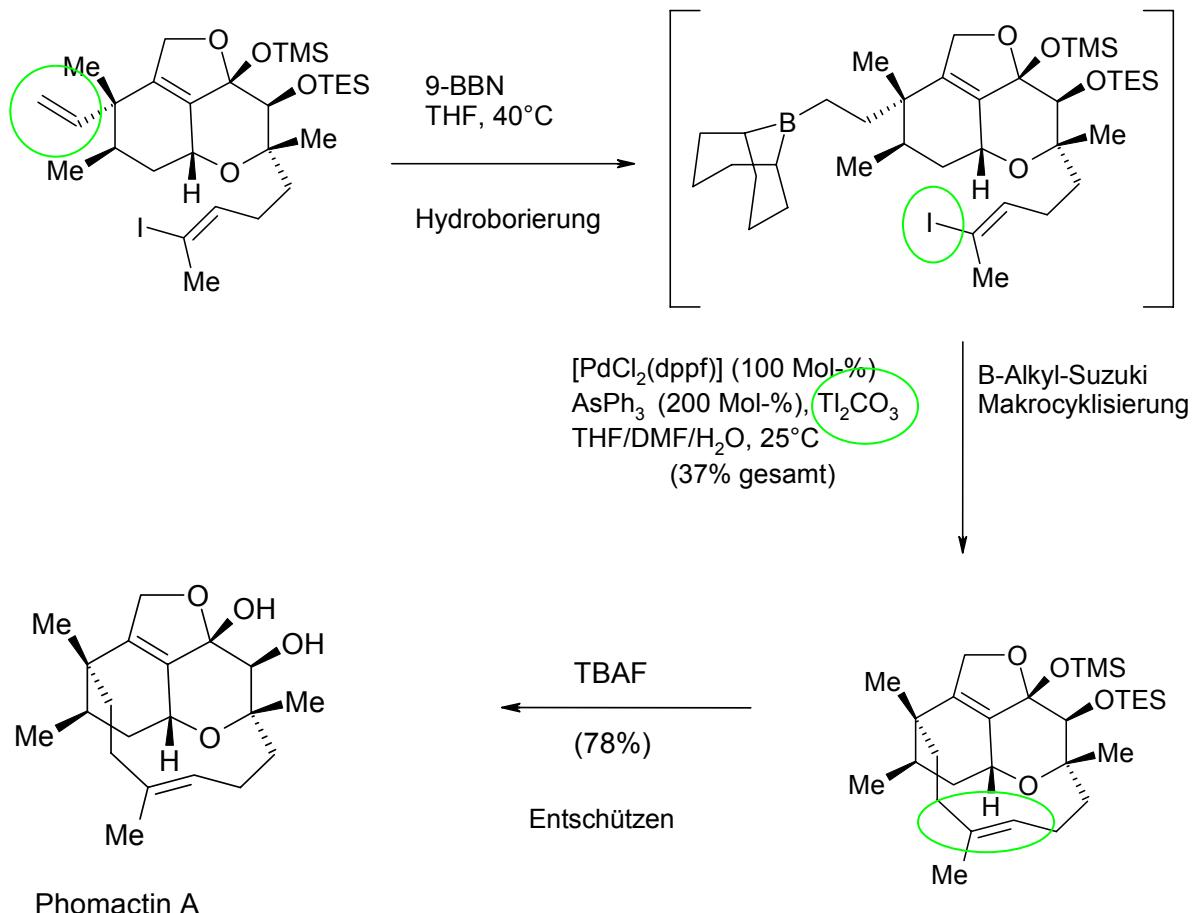


Palladiumkatalysierte  
Kreuzkupplungen in der Totalsynthese

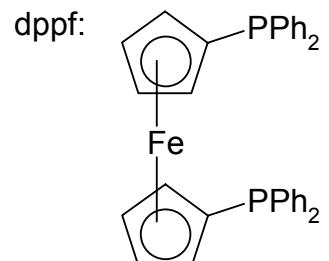
# Synthese Phomactin A

(*Phoma* sp.)

P. J. Mohr, R. L. Halcomb, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 1712 – 1713.

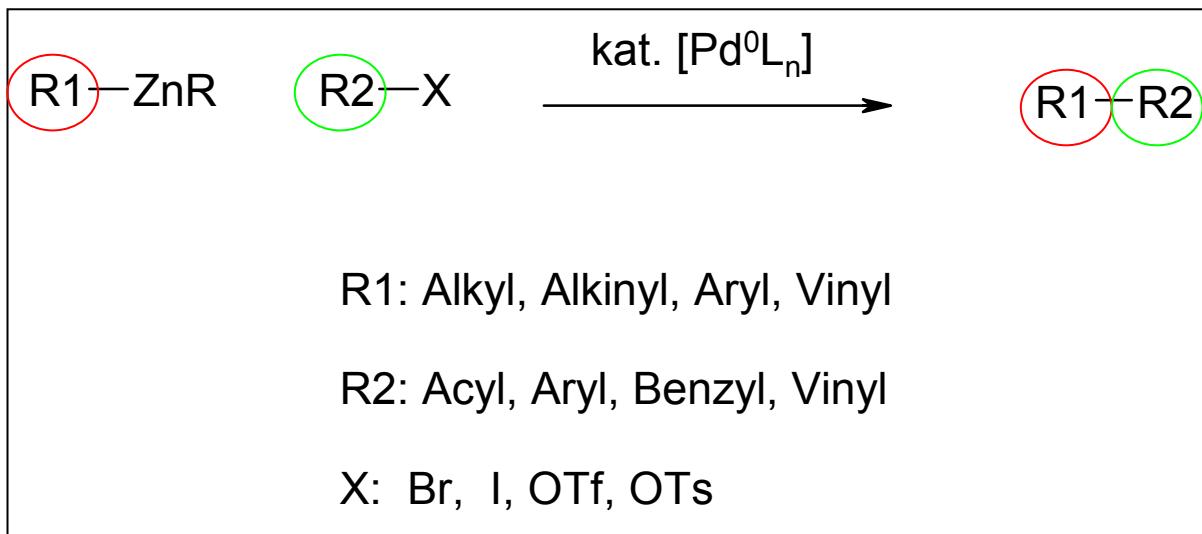


TMS: Trimethylsilyl  
TES: Triethylsilyl



Palladiumkatalysierte  
Kreuzkupplungen in der Totalsynthese

# Negishi-Reaktionen (1977)

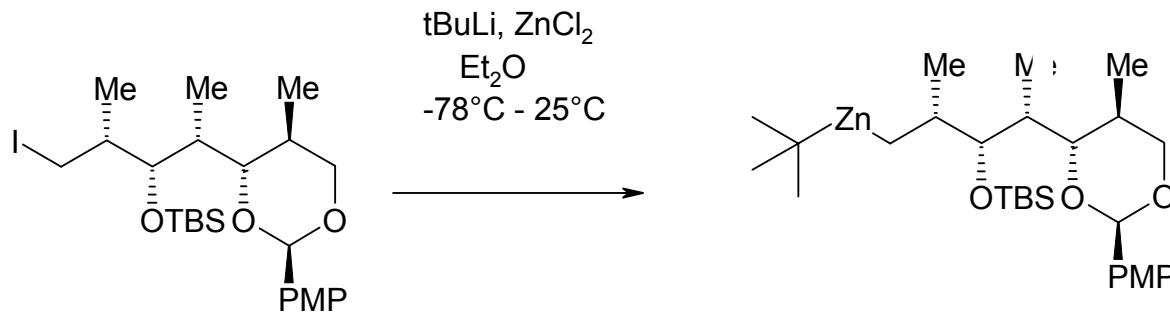


- Leistungsfähigkeit bei intermolekularen Kupplungen
- Auch Alkylzinkverbindungen als Nucleophile (nicht nur  $\text{sp}^2\text{-sp}^2$ )
- Unverträglichkeit mit vielen funktionellen Gruppen
- Empfindlichkeit gegen Sauerstoff, Wasser

# Synthese von Discodermolid (1)

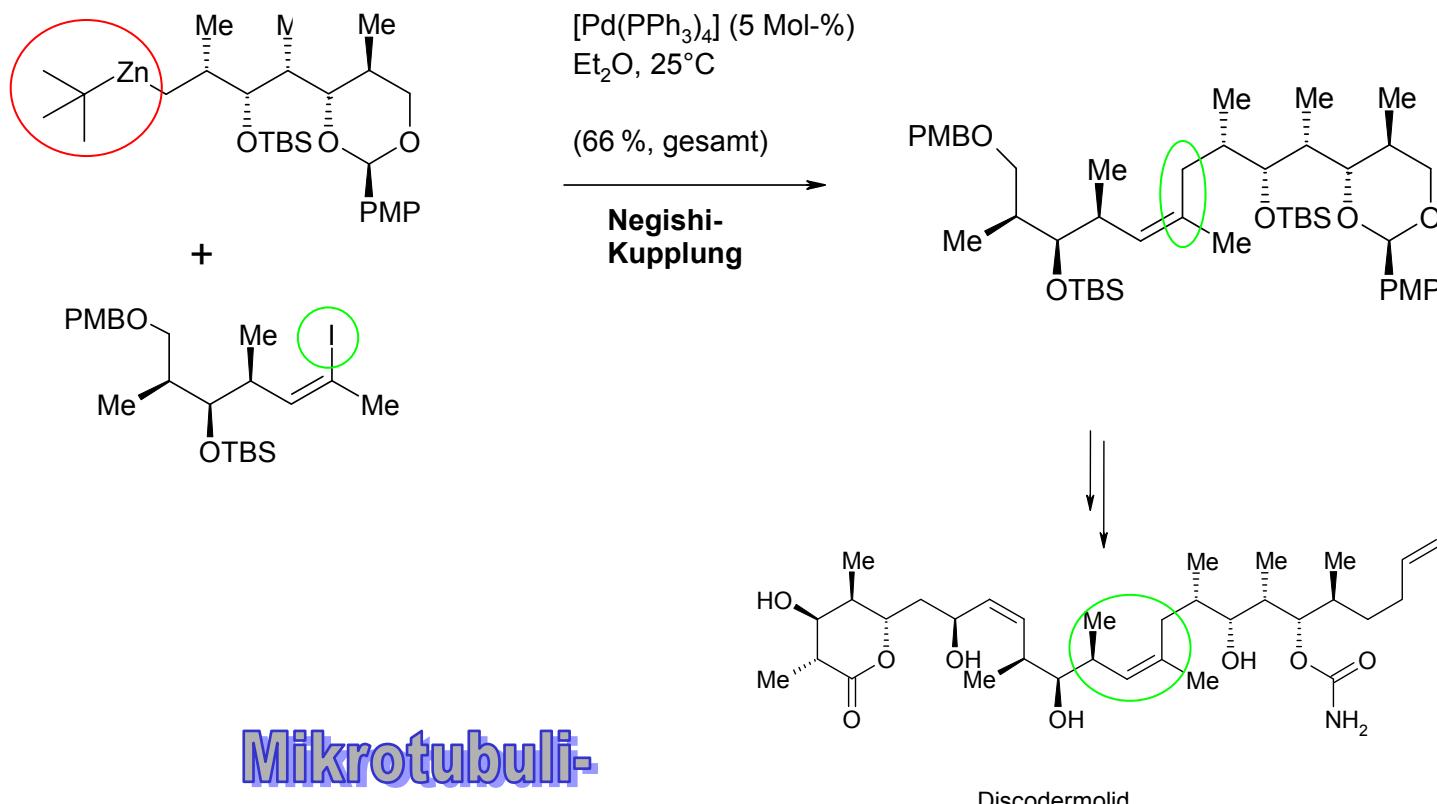
A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 8654 – 8664.

Herstellung der Organo-Zink-Verbindung:



# Synthese von Discodermolid (2)

A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 8654 – 8664.

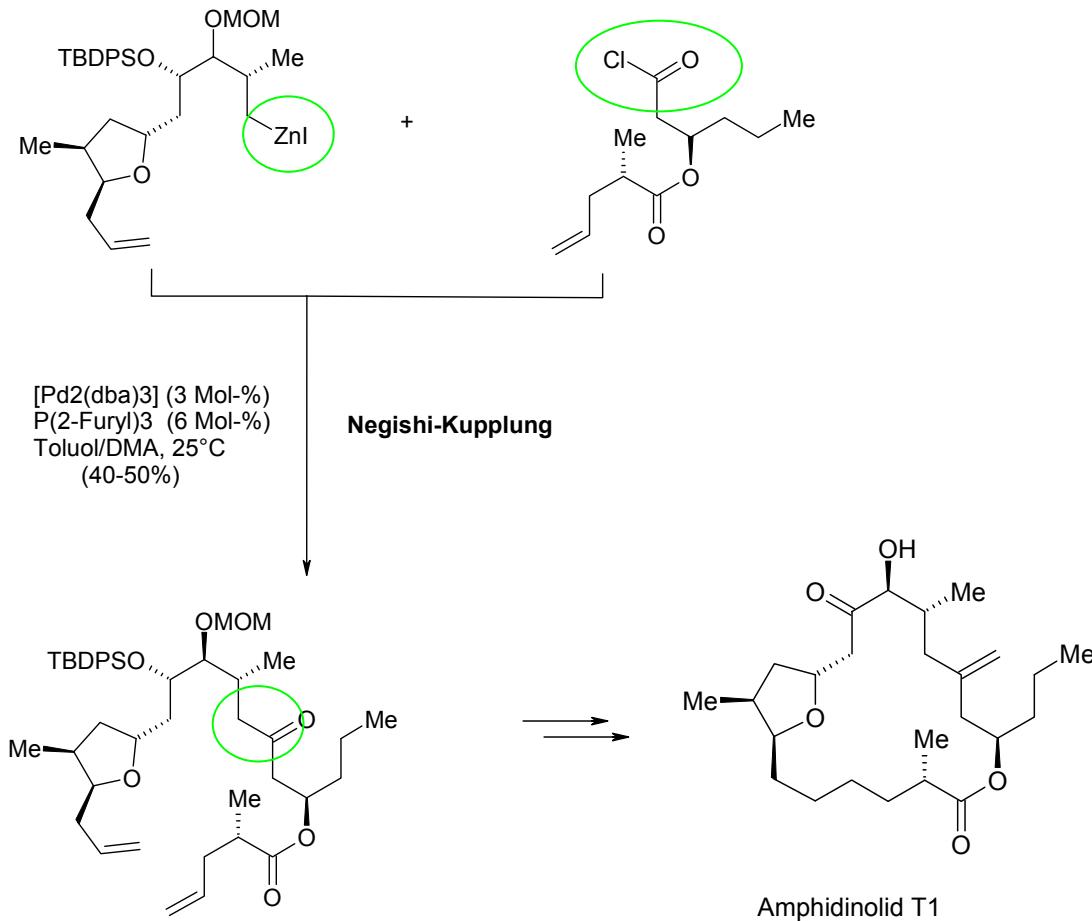


Mikrotubuli-  
stabilisierender Wirkstoff

Palladiumkatalysierte  
Kreuzkupplungen in der Totalsynthese

# Synthese von Amphidinolid T1 (*Amphiscolops* sp.)

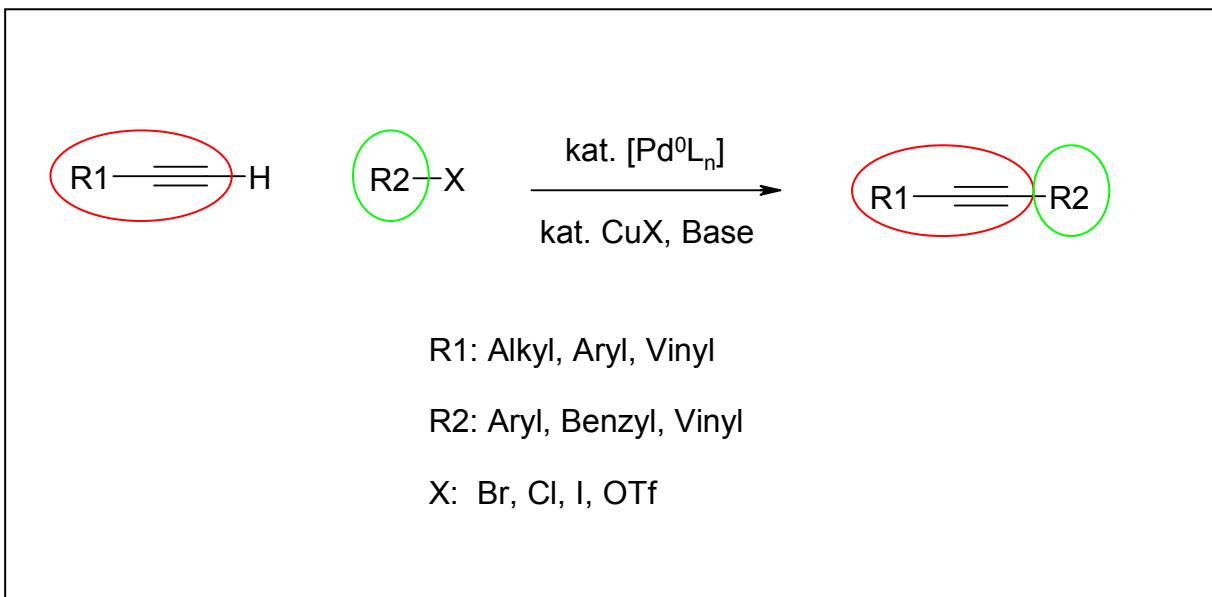
C. Aissa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 15512 – 15520.



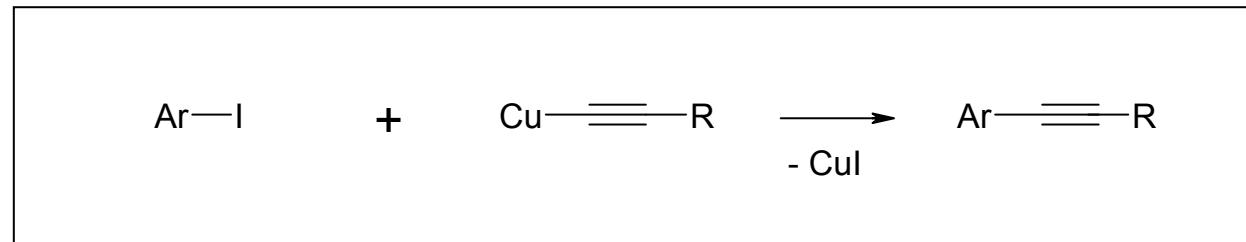
cytotoxisch gegen  
bestimmte Krebszellen

Palladiumkatalysierte  
Kreuzkupplungen in der Totalsynthese

# Sonogashira-Reaktionen (1975)

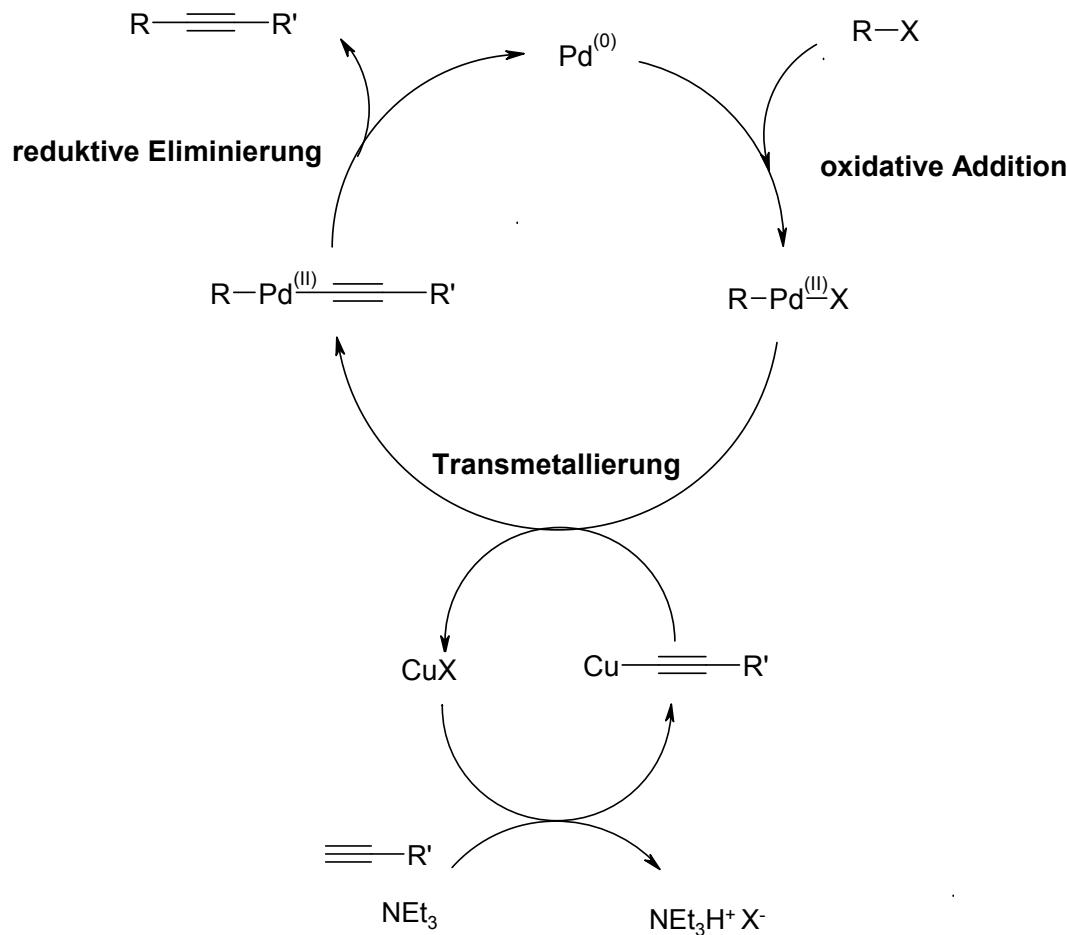


- Im Vergleich zur **Stephens-Castro-Kupplung** nur katalytische Mengen des Kupferhalogenids



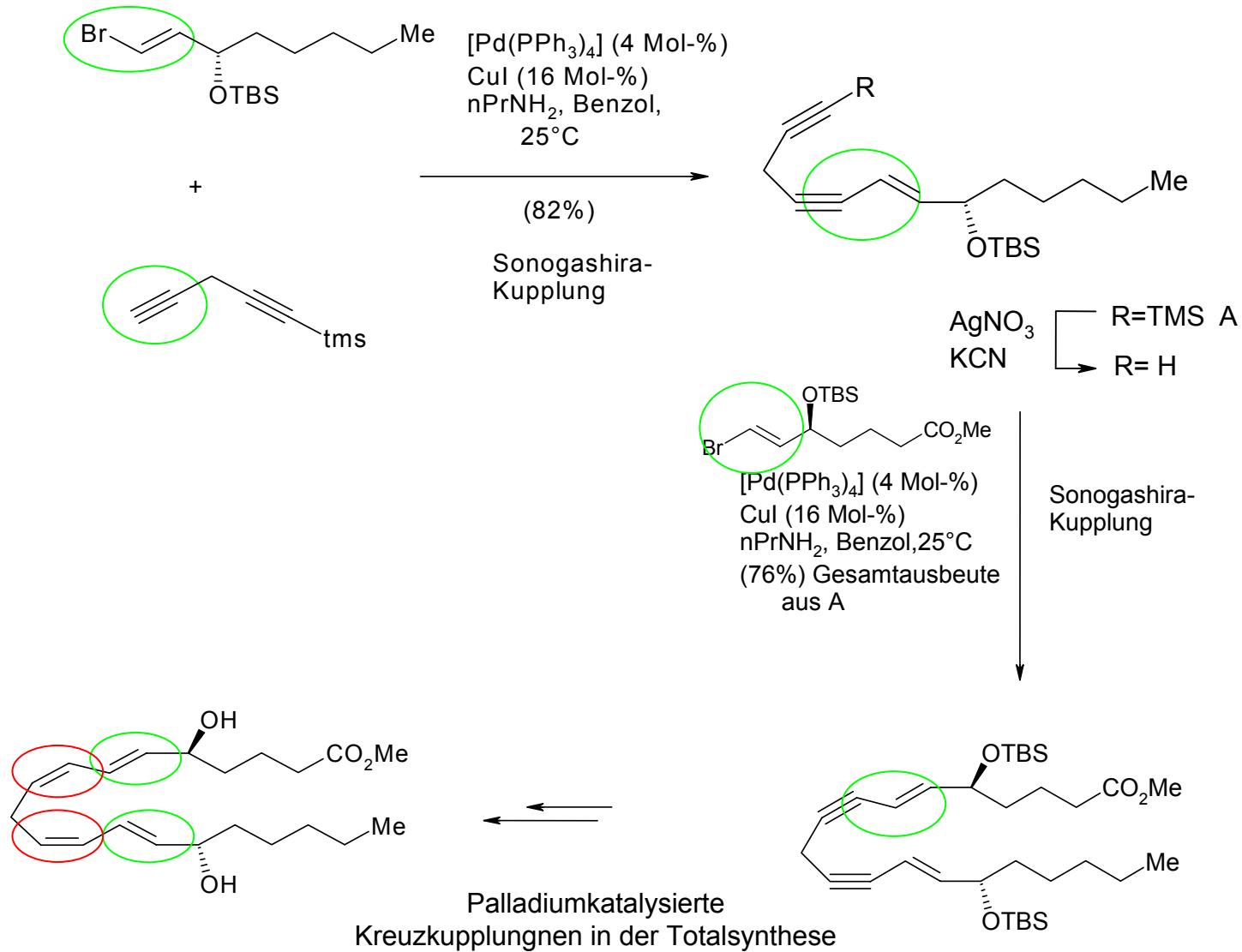
Palladiumkatalysierte  
Kreuzkupplungen in der Totalsynthese

# Mechanismus der Sonogashira-Reaktion



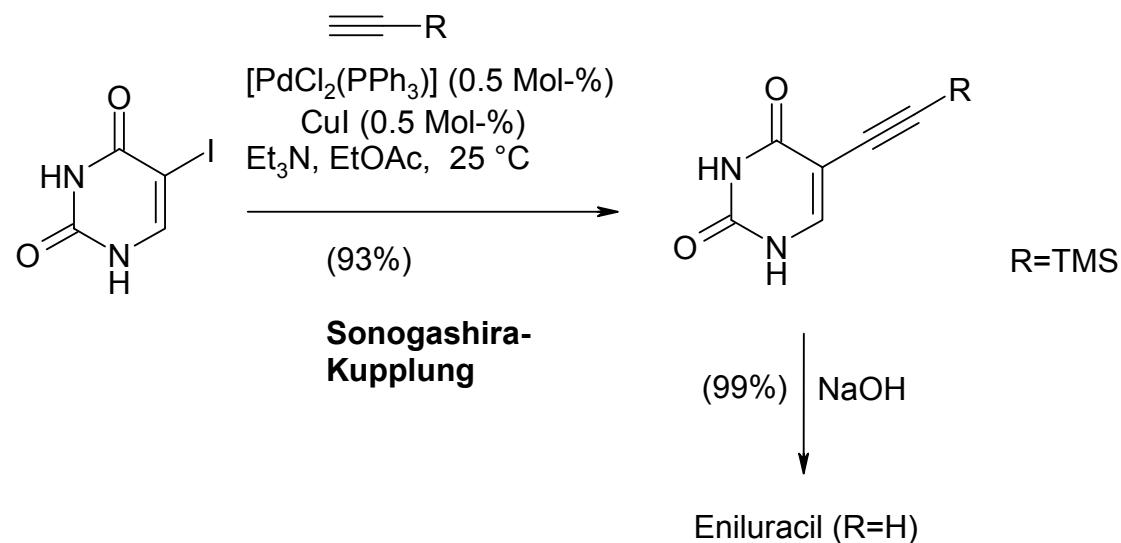
# Synthese von (5S,15S)-DiHETE

K. C. Nicolaou, S. E. Webber, J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 5734 – 5736.



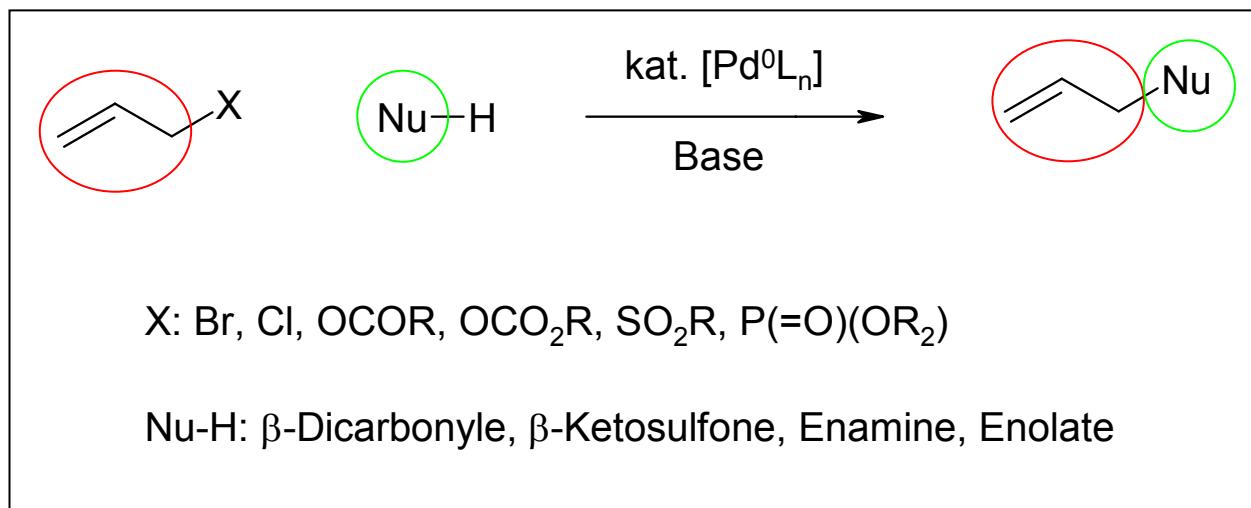
# Synthese von Eniluracil

J. W. B. Cooke, R. Bright, M. J. Coleman, K. P. Jenkins, Org. Process Res. Dev. 2001, 5, 383 – 386.



Verstärker für  
orale Chemotherapeutika

# Tsuji-Trost-Reaktionen (1980)

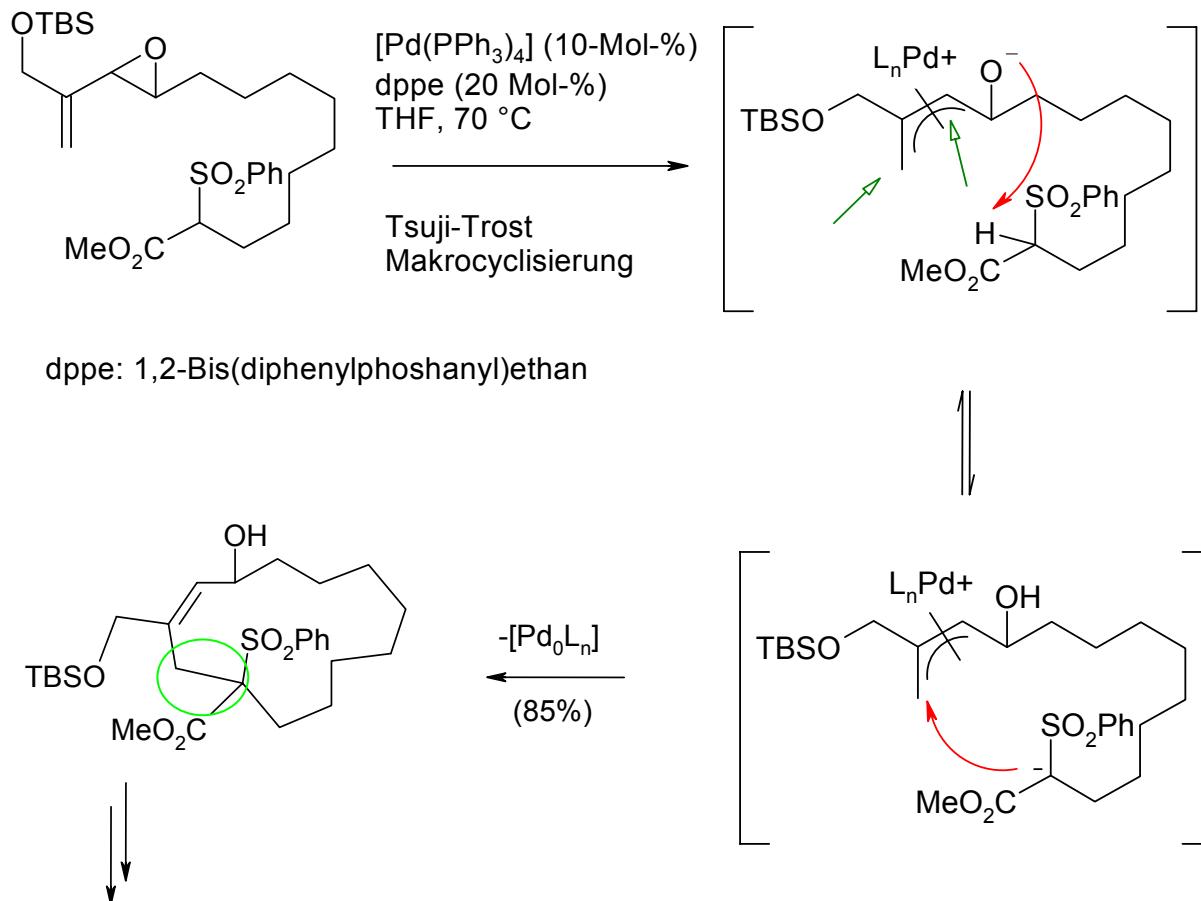


- Milde Bedingungen
- Hohe Chemo-, Regio- und Stereoselektivität
- Kupplung auch von Heteronukleophilen möglich

# Synthese von Rosephilin (1)

(*Streptomyces griseoviridis*)

A. Fürstner, H. Weintritt, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 2817 – 2825.

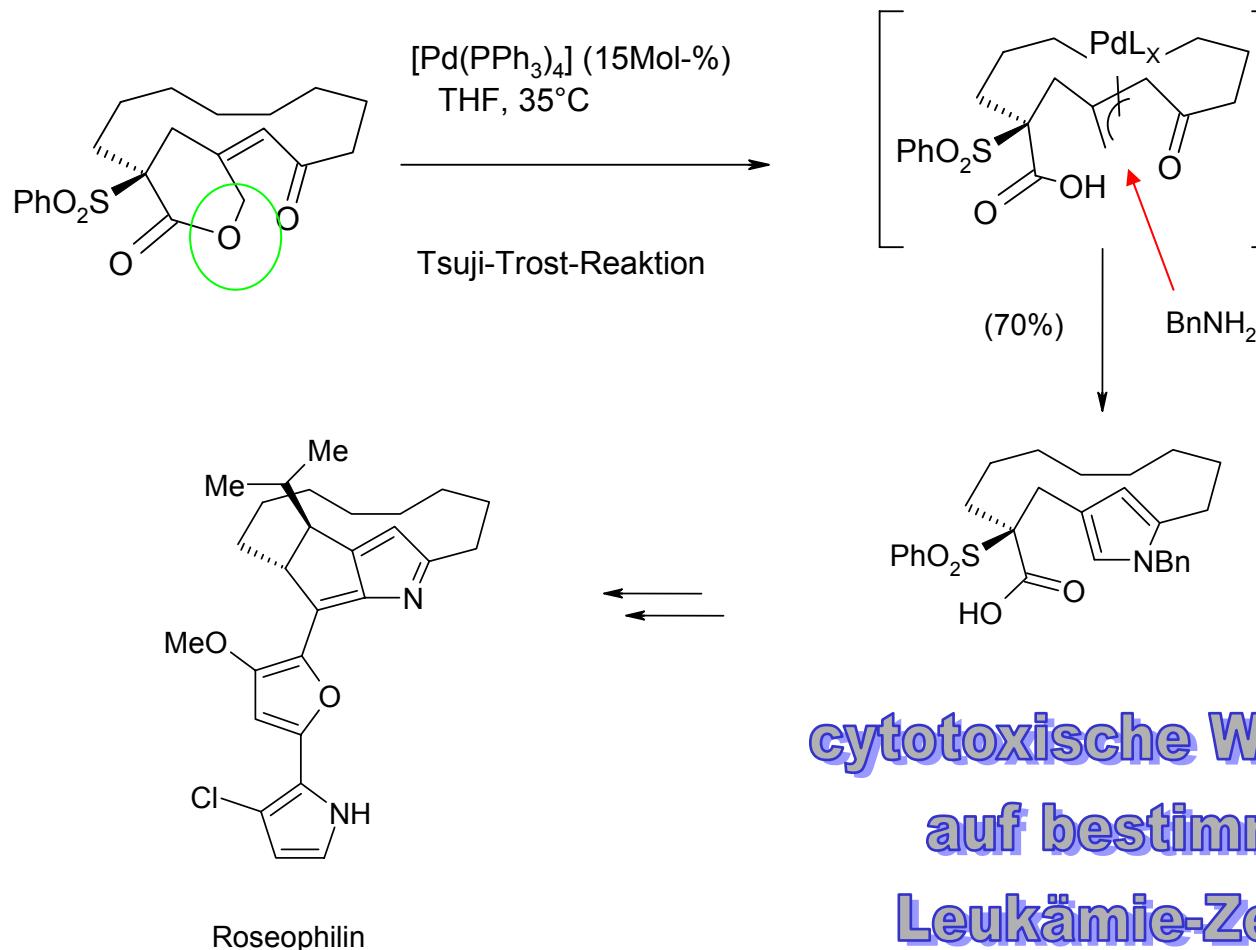


Palladiumkatalysierte  
Kreuzkupplungen in der Totalsynthese

# Synthese von Roseophilin (2)

(*Streptomyces griseoviridis*)

A. Fürstner, H. Weintritt, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 2817 – 2825.

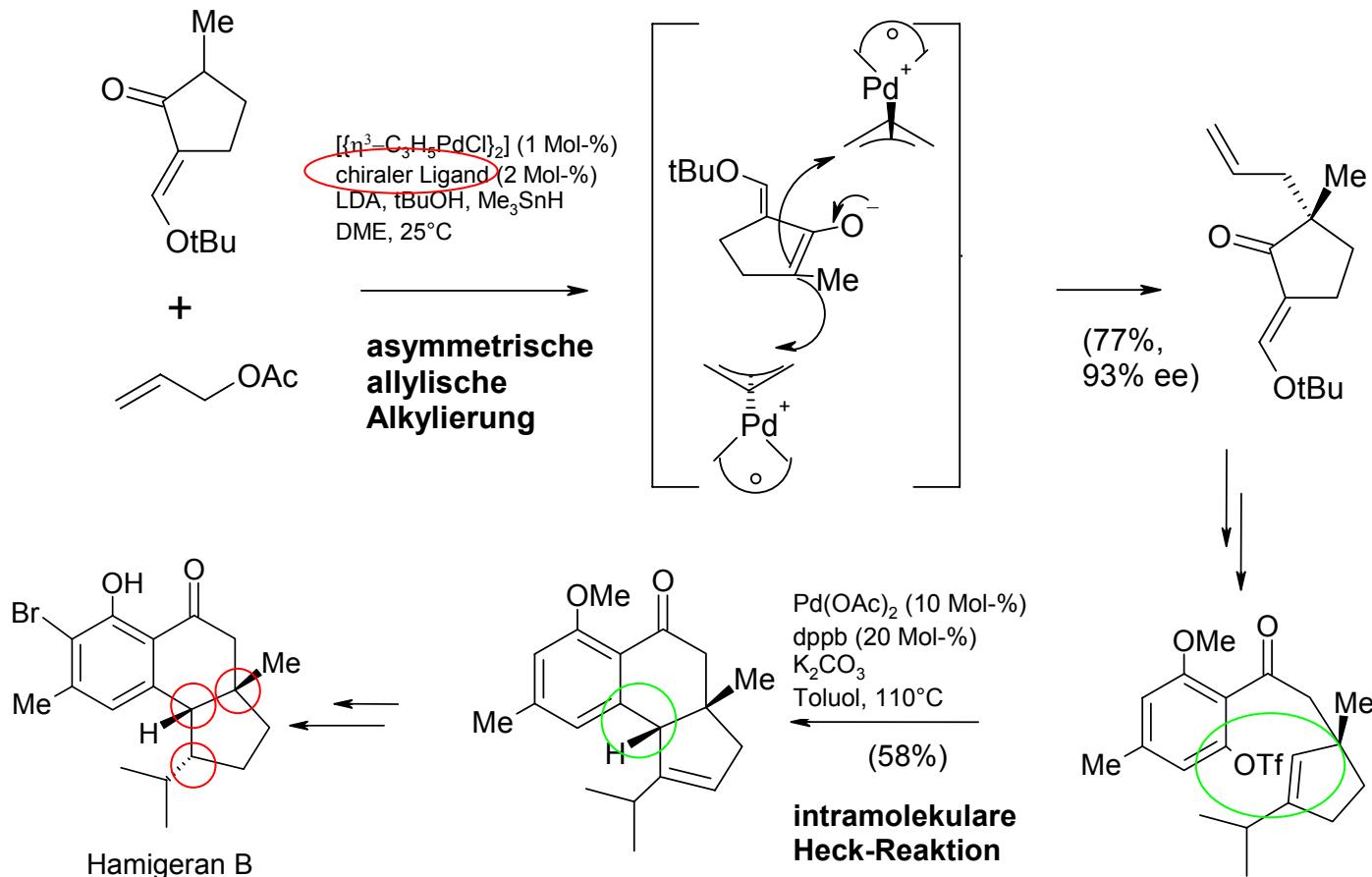


**cytotoxische Wirkung  
auf bestimmte  
Leukämie-Zellen**

Palladiumkatalysierte  
Kreuzkupplungen in der Totalsynthese

# Totalsynthese von Hamigeran B

B. M. Trost, C. Pissot-Soldermann, I. Chen, G. M. Schroeder, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 4480 – 4481.



Palladiumkatalysierte  
Kreuzkupplungen in der Totalsynthese

# Quellen

- Pd-katalysierte Kreuzkupplungen in der Totalsynthese, K.C. Nicolaou, Paul G. Bulger und David Sarlah, Angewandte Chemie, 2005, 117, 4516-4563.
- OC6-Skript, Prof. Dr. Uli Kazmaier, Universität des Saarlandes
- <http://www.organische-chemie.ch>

**Danke für Ihre Aufmerksamkeit!**