

TVORBA C-C A C-X VAZEB CROSS-COUPLING REAKCEMI KATALYZOVANÝMI KOMPLEXY PŘECHODNÝCH KOVŮ

MICHAL HOCEK

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České Republiky, Flemingovo nám. 2, 16610 Praha 6
e-mail: hocek@uochb.cas.cz

Došlo 14.3.03, přepracováno 22.6.03, přijato 26.6.03.

Klíčová slova: cross-coupling, katalýza, palladium, organokovy

1. Úvod
2. Mechanismy a katalyzátory
3. Obecné metody přípravy organokovových činidel
4. „Klasické“ C-C cross-coupling reakce
 - 4.1. Cross-coupling reakce organokuprátů
 - 4.2. Cross-coupling reakce Grignardových činidel (Kumada-Tamao-Corriu)
 - 4.3. Cross-coupling reakce organozinečnatých činidel (Negishi)
 - 4.4. Cross-coupling reakce stannanů (Stille)
 - 4.5. Cross-coupling reakce organoboranů a boronových kyselin (Suzuki-Miyaura)
 - 4.6. Cross-coupling reakce organokřemičitých činidel (Hiyama)
 - 4.7. Cross-coupling reakce organokovů odvozených od dalších prvků
 - 4.8. Cross-coupling reakce alkynů (Sonogashira)
 - 4.9. Cross-coupling reakce sp^3 - sp^3
 - 4.10. Cross-coupling reakce arylchloridů
5. Další typy C-C cross-coupling reakcí
 - 5.1. Cross-coupling reakce s inzercí a β -eliminací (Heck)
 - 5.2. Karbonylace

6. C-X cross-coupling reakce (Hartwig-Buchwald)
7. Arylace karbonylových sloučenin
8. Závěry

1. Úvod

Tvorba C-C vazeb byla vždy jedním z nejdůležitějších problémů organické chemie a uplatňuje se v klíčových stupních syntéz mnoha složitějších molekul. Během historie byla vyvinuta celá řada reakcí pro tvorbu vazeb C-C (adice, cykloadice, nukleofilní substituce atd.). Ovšem až do začátku sedmdesátých let nebyla k dispozici obecná metodika pro tvorbu vazeb C-C mezi sp či sp^2 uhlíkovými centry.

Teprve rozvoj reakcí katalyzovaných komplexy niklu či palladia mezi elektrofilem (obvykle alkyl/arylhalogenidem či sulfonátem) a nukleofilem (obvykle organokovem, popř. alkenem) umožnil opravdovou revoluci v organické syntéze (Schéma 1). Pro tuto obecnou a efektivní metodiku tvorby C-C vazeb je zaveden anglický termín *cross-coupling*¹. Protože neexistuje výstižný a obecně přijímaný český ekvivalent, bude pro tento typ reakcí v celém článku používán anglický výraz.



Schéma 1

2. Mechanismy a katalyzátory

Dle mechanismu rozdělujeme cross-coupling reakce do dvou hlavních tříd: a) „klasické“ cross-couplingy probíhající mechanismem: oxidativní adice, transmetalace a redukční eliminace² (Schéma 2) a b) Heckova reakce probíhající mechanismem: oxidativní adice, inserce a redukční eliminace (Schéma 3). Reaktivita odstupující skupiny X klesá v pořadí $I > OTf >> Br >> Cl$, čehož se dá s výhodou využívat při chemoselektivních reakcích. Vhodné organokovy pro trans-

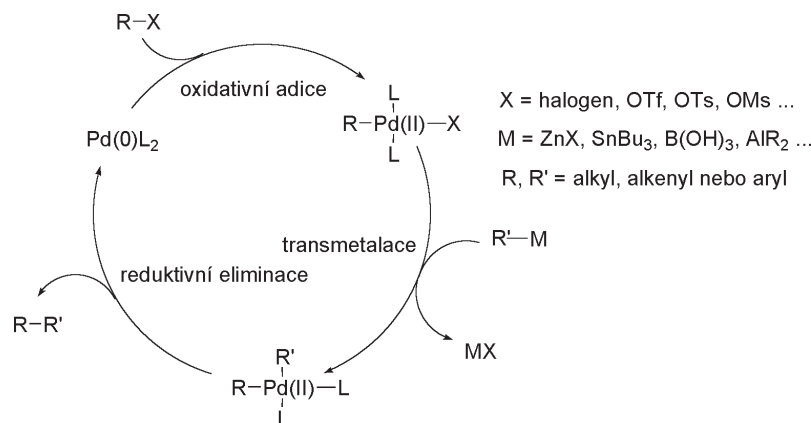


Schéma 2

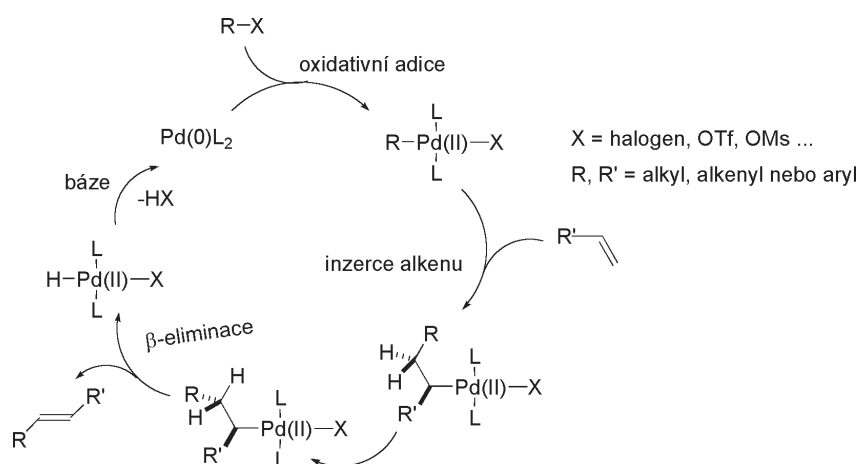
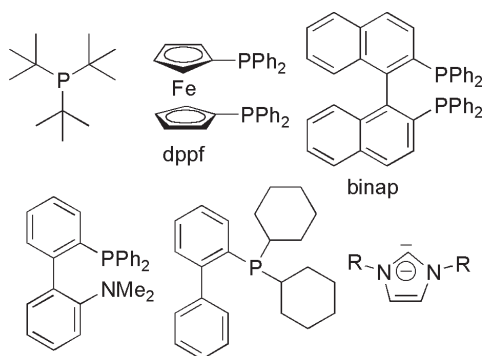


Schéma 3



Obr. 1. Příklady některých moderních ligandů

metalaci mohou být odvozeny od celé řady kovů a budou detailně probírány dále.

Cross-coupling reakce mohou být katalyzovány širokým spektrem komplexů Pd(0) či Ni(0), které jsou citlivé na přítomnost kyslíku (reakce je nutno provádět v inertní atmosféře). Nejčastěji používaným Pd(0) katalyzátorem je $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, který je v krystalickém stavu poměrně stabilní a při -20°C pod Ar vydrží mnoho měsíců, zatímco $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ je extrémně citlivý. Často se využívá i stabilní komplex $\text{Pd}(\text{dba})_2$, popř. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (dba = dibenzylidenaceton) s přidavkem fosfinového ligandu. Velmi výhodné je použití stabilních komplexů Pd(II), popř. Ni(II) (např. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Br}_2$), ze kterých vzniká aktivní Pd(0) komplex redukcí přebytkem organokovu, fosfinu či trialkylaminu.

Aktivita katalytického systému je významně ovlivněna charakterem ligandů. Kromě standardního PPh_3 se velmi často s úspěchem využívají elektronově bohatší či stericky bráněné fosfiny ($\text{P}(\text{furyl})_3$, $\text{P}(\text{tolyl})_3$, $\text{P}(\text{tert-Bu})_3$), popř. trifenylarsin. S výhodou jsou také používány bidentátní ligandy na bázi difosfinů (1,2-bis(difenylfosfanyl)ethan (dppe), 1,1'-bis(difenylfosfanyl)ferocen (dppf) či 2,2'-bis(difenylfosfanyl)-1,1'-binaftalen (binap)), dusíkatých heterocyklů (bipyridin, feranthrolin), aminofosfinů (2-(difenylfosfanyl)-2'-(dimethylamino)bifenyl) či P-C koordinující (2-(dicyklohexylfosfanyl)-bifenyl) (Obr. 1). Velice aktivní jsou i ligandy na bázi heterocyklických karbenů generovaných z kvartérních imidazolium-

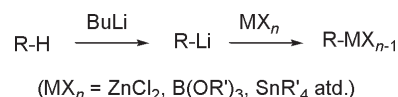
-halogenidů. V některých speciálních případech lze použít i „bezligandové“ katalyzátory typu PdCl_2 , Pd/C , popř. Ni/C .

Přestože je tato oblast předmětem intenzivního výzkumu a je známo několik tisíc příkladů, výběr vhodného katalytického systému (prekurzor + ligand) pro novou cross-coupling reakci bývá často problematický a, nefunguje-li analogie s reakcemi podobných systémů, je nutná pracná optimalizace. Naštěstí jsou v dnešní době komerčně dostupné celé série užitečných ligandů, které se dají koupit i v sadách vhodných pro systematické i kombinatoriální testování. Pro většinu běžných reakcí ovšem lze použít buď $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ nebo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$.

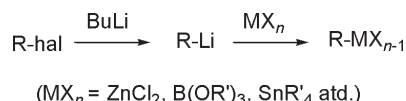
3. Obecné metody přípravy organokovových činidel

V současné době jsou komerčně dostupné velké série organostannanů, boronových kyselin a rovněž roztoky mnoha Grignardových, organozinečnatých a hlinitých činidel. Přesto je užitečné shrnout základní typy metod jejich přípravy.

a) dehydrometalace následovaná transmetalací



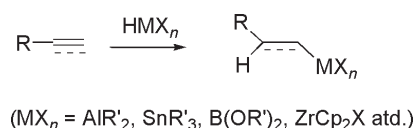
b) dehalometalace následovaná transmetalací



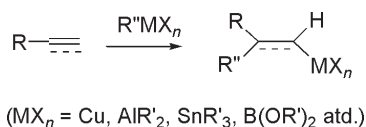
c) oxidativní adice na aktivovaný kov



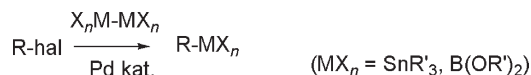
d) hydrometalace nenasycených systémů



e) karbometalace nenasycených systémů



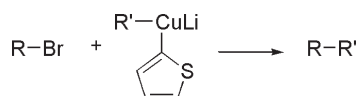
f) cross-coupling reakce



4. „Klasické“ cross-coupling reakce

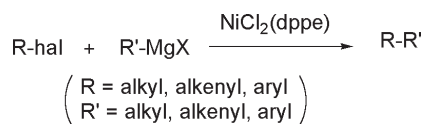
4.1. Cross-coupling reakce organokuprátů

Reakce organokuprátů s alkyhalogenidy zpravidla nepotřebují katalýzu a v minulosti to byla v podstatě jediná přímá metoda pro cross-coupling. Je možno použít Gilmanovy lithiokupráty R₂CuLi (ze kterých se ale přenese pouze jedna R skupina) nebo směsné kupráty např. R(2-thienyl)CuLi nebo RCu(CN)Li (pokud je R skupina drahá či obtížně dostupná)³.



4.2. Cross-coupling reakce Grignardových činidel (Kumada-Tamao-Corriu)

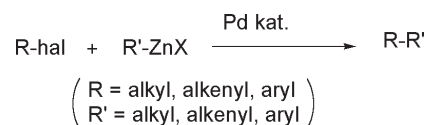
Reakce Grignardových činidel s alkyl-, alkenyl- a arylhalogenidy katalyzované komplexy Ni byly v roce 1972 první obecněji použitelnou aplikací cross-coupling reakcí⁴. Jejich výhodou je vysoká reaktivita a nízká chemoselektivita Grignardových činidel. V loňském roce byla vyvinuta efektivní metoda cross-coupling reakcí organohorečnatých činidel katalyzovaných komplexy železa⁵.



4.3. Cross-coupling reakce organozinečnatých činidel (Negishi)

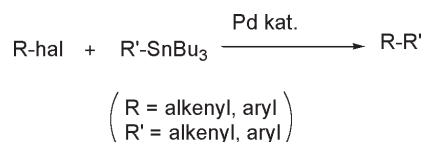
Pd-katalyzované reakce organozinečnatých činidel jsou jednou z nejpoužívanějších cross-coupling reakcí⁶. Jsou velmi obecné (vhodné pro alkyl-, alkenyl- i arylskupiny) a vysoce

efektivní. V některých případech jsou organozinečnatá činidla příliš reaktivní a netolerují přítomnost některých funkčních skupin.



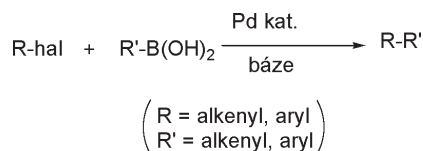
4.4. Cross-coupling reakce stannanů (Stille)

Stilleho reakce je další široce používanou metodou vhodnou zejména pro cross-couplingy aryl- a alkenylstannanů s aryl- či alkenylhalogenidy⁷. Alkylové skupiny se z cínu transmetalují poměrně neochotně, čehož se využívá u aryl- či alkenyl(tributyl)stannanů standardně používaných k selektivnímu zavedení alkenylových či aryllových skupin. Výhodou je tolerance k přítomnosti většiny funkčních skupin. Nevýhodou je toxicita stannanů, které je rovněž relativně obtížné oddělit z reakčních směsí.



4.5. Cross-coupling reakce organoboranů a boronových kyselin (Suzuki-Miyaura)

Reakce alkenyl- či arylboronových kyselin nebo jejich esterů s alkenyl- či arylhalogenidy katalyzované komplexy palladia v přítomnosti báze (Suzuki-Miyaurova reakce)⁸ jsou jedním z nejvýznamnějších typů cross-coupling reakcí. Jsou vhodné zejména pro couplingy sp²-hybridizovaných center. Výhodou je nízká toxicita vznikajících borátů a tolerance k funkčním skupinám. Reakce jsou často prováděny i ve vodných směsích. Méně využívané jsou cross-coupling reakce trialkylboranů⁹, které ovšem lze použít i pro zavedení alkylových skupin.



4.6. Cross-coupling reakce organokřemičitých činidel (Hiyama)

Cross-coupling reakce pentakoordinovaných halosilikátů vzniklých reakcí silanů či halosilanů s aktivátorem (většinou tetrabutylamonium-fluorid, TBAF), tzv. Hiyamova reakce¹⁰,

jsou další alternativní metodou. Tato reakce je relativně obecná (reagují alkyl-, alkenyl- i arylsilany) a výhodou jsou netoxické vedlejší produkty (silikáty). Praktické využití zatím nedosahuje významu Suzukiho nebo Stilleho reakce. Aplikace této metody je výhodná zejména pro zavedení perfluoralkylových skupin¹¹.

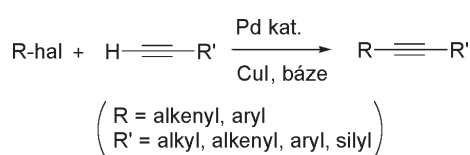


4.7. Cross-coupling reakce organokovů odvozených od dalších prvků

Organokovy odvozené od celé řady dalších prvků jsou rovněž použitelné pro cross-coupling reakce. Nejvýznamnější jsou trialkylhlinitky, které jsou často používány pro zavedení jednoduchých alkylových skupin (Me, Et, Pr). Organozirkonické sloučeniny se používají ve speciálních případech v kaskádě s hydrozirkonací alkylnů. Organokademnaté, rtuťnaté či thallné reagenty jsou také občas používány, ovšem jejich nevýhodou je silná toxicita. Ostatní prvky mají jen velmi malý význam.

4.8. Cross-coupling reakce alkylnů (Sonogashira)

Sonogashirova reakce¹² terminálních alkylnů s aryl- nebo alkenylhalogenidy je v podstatě speciálním případem couplingu *in situ* vzniklých alkynylkuprátů. Reakce probíhá za palladiové katalýzy v přítomnosti měďných solí a báze (zejména sekundárních a terciárních aminů). Vzniklé aryl- či alkenylacetyleny jsou mnohostranně využitelné intermediáty, a proto je Sonogashirova reakce jednou z nejpoužívanějších aplikací cross-coupling reakcí.



4.9. Cross-coupling reakce sp³-sp³

Přes obrovský rozvoj metodiky cross-coupling reakcí stále zůstává problémem obecná a jemná metodika pro palladiem katalyzované couplingy mezi dvěma sp³ centry. U alkylových zbytků s β-vodíky totiž často dochází k β-eliminaci, která konkuruje transmetalaci či reduktivní eliminaci v katalytickém cyklu. Úspěšným řešením byly aplikace niklem katalyzovaných reakcí alkylmagnesium- nebo alkylylzhlohalogenidů v přítomnosti alkenů (4-fluorstyrenu či butadienu), které se koordinují k Ni a zabráňují nežádoucí β-eliminaci¹³ a palladiem katalyzované reakce alkyloboranů. Standardně se používají couplingy organokuprátů, u kterých k vedlejším reakcím nedochází.

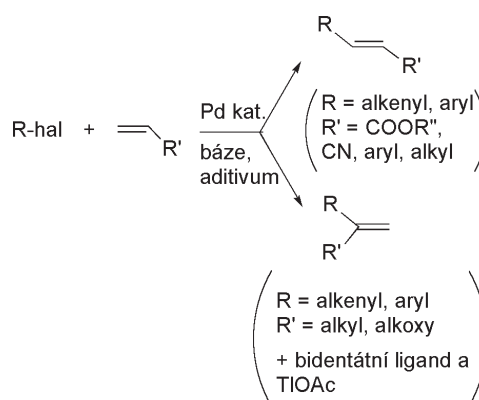
4.10. Cross-coupling reakce arylchloridů

Arylchloridy jsou obecně méně reaktivní než bromidy a jodidy a u neaktivovaných (elektronově bohatých) aromátů většinou za standardních podmínek reakce neprobíhají. Problematický je zejména první krok – oxidativní adice. Teprve v poslední době s rozvojem stericky bráněných a elektronově bohatých fosfinových a později zejména karbenových ligandů byly vypracovány obecné metodiky pro cross-coupling arylchloridů¹⁴. Nejčastěji používané ligandy jsou P(*tert*-Bu)₃, 2-(difenylofosfanyl)-2'-(dimethylamino)bifenyl, 2-(dicyklohexylfosfanyl)bifenyl a 1,3-diarylimidazolové karbeny.

5. Další typy C-C cross-coupling reakcí

5.1. Cross-coupling reakce s inzercí a β-eliminací (Heck)

Heckova reakce je nejdůležitějším příkladem druhého typu cross-coupling reakcí, které probíhají s inzercí nenasyčeného systému (v podstatě jde o karbopalladaci dvojné vazby následovanou β-eliminací). Reakce alkenů (mono- či disubstituovaných ethylenů) s aryl- nebo alkenylhalogenidy probíhají za katalýzy Pd(0) v přítomnosti báze, která regeneruje katalyzátor¹⁵. Velmi často je nutno použít stříbrné nebo thallné soli jako aditivum. Stereo- i regioselektivitu lze ovlivňovat volbou katalytického systému, báze a aditiva. Vzhledem k tomu, že k těmto reakcím není nutno předem generovat organokov a používají se stabilní alkeny, je Heckova reakce široce používána při syntéze komplexních molekul a v intramolekulární variantě i v mnoha kaskádových procesech.



5.2. Karbonylace

Karbonylace probíhá formálně podobným mechanismem (Schéma 4): oxidativní adice, inserce CO, nukleofilní substituce a regenerace katalyzátoru.

Reakce se provádějí za přetlaku CO. Nukleofilem mohou být alkoholy za vzniku esterů, aminy za vzniku amidů, popř. organokov za vzniku ketonů (karbonylační cross-coupling)¹⁶. Alternativou ke karbonylačnímu cross-couplingu jsou přímé couplingy chloridů kyselin s organokovy (Zn, Sn, B), které rovněž poskytují ketony. Karbonylace jsou rovněž velmi často

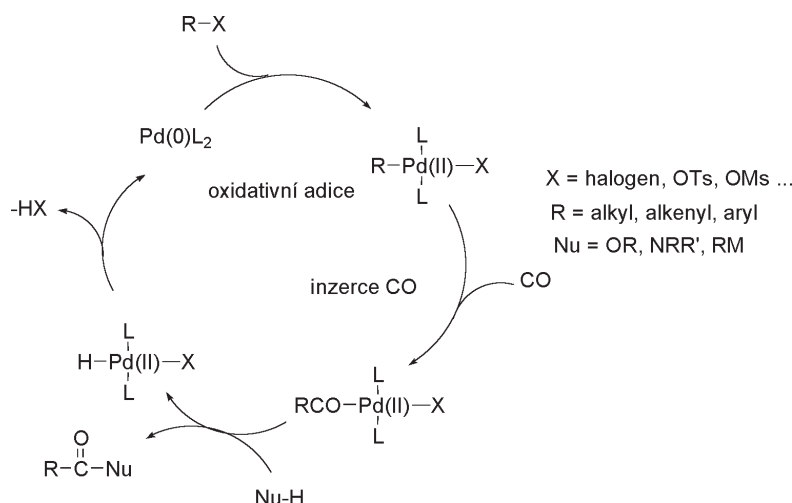
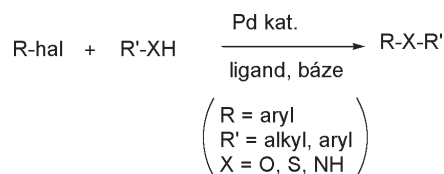


Schéma 4

uplatňovány při kaskádových reakcích a při totálních syntézách komplexních látek.

6. C-X cross-coupling reakce (Hartwig-Buchwald)

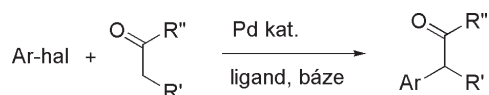
Aromatické nukleofilní substituce probíhají celkem dobře u aktivovaných (elektronově chudých) aryl- a zejména heterarylhalogenidů. Běžné arylhalogenidy ovšem s nukleofily nereagují ani za drastických podmínek. Proto byla v minulosti tvorba aryl-O, aryl-S či aryl-N vazeb velmi komplikovanou záležitostí. Až s rozvojem cross-coupling reakcí a zejména s novými generacemi bidentátních, stericky bráněných a elektronově bohatých ligandů byly vyvinuty efektivní metody přípravy diaryletherů, sulfidů a aminů, tzv. Hartwig-Buchwaldovy reakce^{17,18}. Jedná se o reakce arylhalogenidů s alkoholy, fenoly, thioley či aminy v přítomnosti solí Pd(II) a ligandu (např. $P(tert\text{-}Bu)_3$, 2-(difenylofosfanyl)-2'-(dimethylamino)bifenyl, 2-(dicyklohexylfosfanyl)bifenyl, 1,3-diarylimidazolové karbeny) a báze.



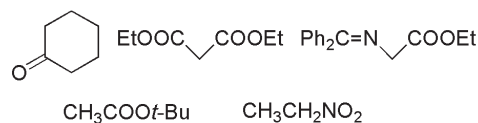
7. Arylace karbonylových sloučenin

α -Arylace karbonylových sloučenin (ketonů, esterů, chráněných aminokyselin) a nitrilů byly rovněž vyvinuty Hartwigem a Buchwaldem a probíhají za obdobných podmínek jako C-X cross-couplingy (jedná se v podstatě o analogickou reakci s C-nukleofily)¹⁹. Rovněž zde se uplatňují moderní ligandy a jako báze lze použít např. K_3PO_4 nebo sodnou sůl

hexamethyldisilazanu (NaHMDS). Tyto nedávno vyvinuté reakce nepochybně najdou významné uplatnění při syntéze důležitých typů látek, např. arylacetátů a arylglycinů.



příklady vhodných substrátů:



8. Závěry

Po více než dvaceti letech intenzivního rozvoje jsou dnes cross-coupling reakce jedním z nejmočnějších nástrojů moderní organické syntézy a jsou široce využívány při syntéze komplexních sloučenin včetně řady biologicky aktivních látek (příklady využití v syntéze purinových derivátů z naší laboratoře viz. cit.^{20–25}). V poslední době byly také aplikovány cross-coupling reakce na pevné fázi²⁶ a s jejich pomocí připraveny knihovny látek. S rozvojem vysoce efektivních katalytických reakcí a netoxických organokovů se zvyšuje i průmyslové využití těchto reakcí.

LITERATURA

1. Diederich F., Stang P. J. (Eds): *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Wiley, New York 1998.
2. Amatore C., Jutand A.: *J. Organomet. Chem.* 576, 254 (1999).
3. Lipshutz B. H., Parker D., Kozlowski J. A., Miller R. D.: *J. Org. Chem.* 48, 3334 (1983).

4. Tamao K., Sumitani K., Kumada M.: *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4374 (1972).
5. Fürstner A., Leitner A., Mendez M., Krause H.: *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 13856 (2002).
6. Knochel P., Perea J. J. A., Jones P.: *Tetrahedron* **54**, 8275 (1998).
7. Kosugi M., Fugami K.: *J. Organomet. Chem.* **653**, 50 (2002).
8. Suzuki A., Miyaura N.: *Chem. Rev.* **95**, 2457 (1995).
9. Suzuki A.: *J. Organomet. Chem.* **653**, 83 (2002).
10. Hiyama T.: *J. Organomet. Chem.* **653**, 58 (2002).
11. Urata H., Fuchikami T.: *Tetrahedron Lett.* **32**, 91 (1991).
12. Sonogashira K.: *J. Organomet. Chem.* **653**, 46 (2002).
13. Cardenas D. J.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **42**, 384 (2003).
14. Littke A. F., Fu G. C.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **41**, 4176 (2002).
15. Cabri W., Candiani I.: *Acc. Chem. Res.* **28**, 2 (1995).
16. Skoda-Földes R., Kollar L.: *Curr. Org. Chem.* **6**, 1097 (2002).
17. Hartwig J. F.: *Acc. Chem. Res.* **31**, 852 (1998).
18. Muci A. R., Buchwald S. L.: *Top. Curr. Chem.* **219**, 131 (2002).
19. Lloyd-Jones G.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **41**, 953 (2002).
20. Hocek M., Holý A., Votruba I., Dvořáková H.: *J. Med. Chem.* **43**, 1817 (2000).
21. Hocek M., Holý A., Votruba I., Dvořáková H.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **65**, 1683 (2000).
22. Hocek M., Holý A., Votruba I., Dvořáková H.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **66**, 483 (2001).
23. Hocek M., Holý A., Dvořáková H.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **67**, 325 (2002).
24. Hocek M., Stará I. G., Starý I., Dvořáková D.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **67**, 1223 (2002).
25. Hocek M., Dvořáková H., Císařová I.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **67**, 1560 (2002).
26. Bräse S., Kirchhoff J. H., Kobberling J.: *Tetrahedron* **59**, 885 (2003).

M. Hocek (*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague*): **C-C and C-X Bond Formation by Cross-coupling Reactions Catalyzed by Transition Metal Complexes**

A brief account on cross-coupling reactions is presented. Both their mechanisms and synthetic applications are discussed. The reactions are classified by the types of mechanism and of the organometallic reagent.