

Organische Chemie 2B

Reaktivitäten und Anwendungen in der Organischen Synthese

Kapitel 3: Übergangsmetall- vermittelte Synthesemethoden

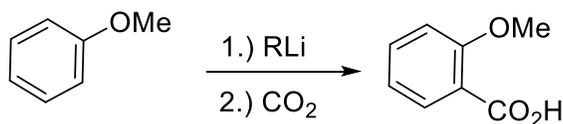
Prof. Dr. Anja Hoffmann-Röder
SS 2025



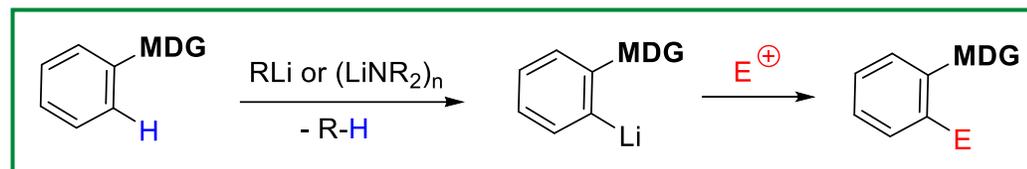
3.1 Metall-vermittelte Funktionalisierung von Aromaten



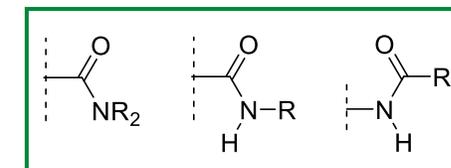
Regioselektive Funktionalisierung aromatischer Substrate durch Metall-dirigierende Gruppen (MDG)



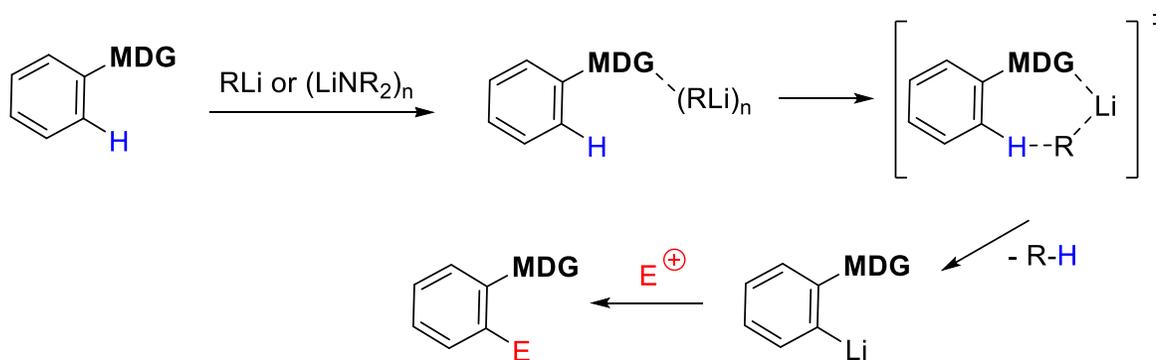
Gilman, 1939
Wittig, 1940



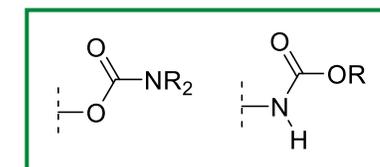
MDG I: Amide



Allgemeine, regioselektive, und nützliche Synthesestrategie zum Aufbau von (hoch-)funktionalisierten (Hetero-)Aromaten.



MDG II: Carbamate

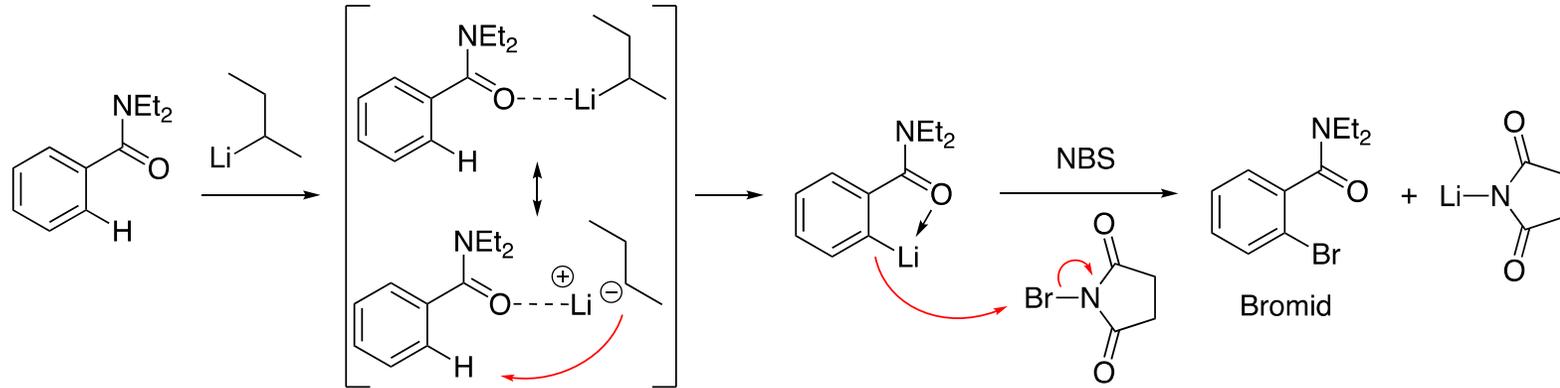


- Als Lewis Base führt die MDG zu einem “complex-induced proximity effect”, der die Deprotonierung in der ortho-Position begünstigt.
- Die resultierende Aryllithiumspezies kann dann durch verschiedene Elektrophile abgefangen werden.

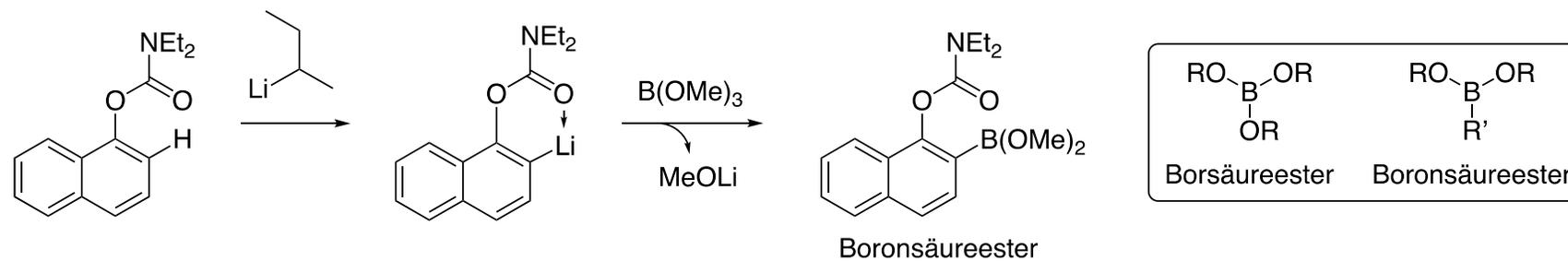
V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879 und **2024**, 124, 7731;

V. Snieckus et al., *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1521.

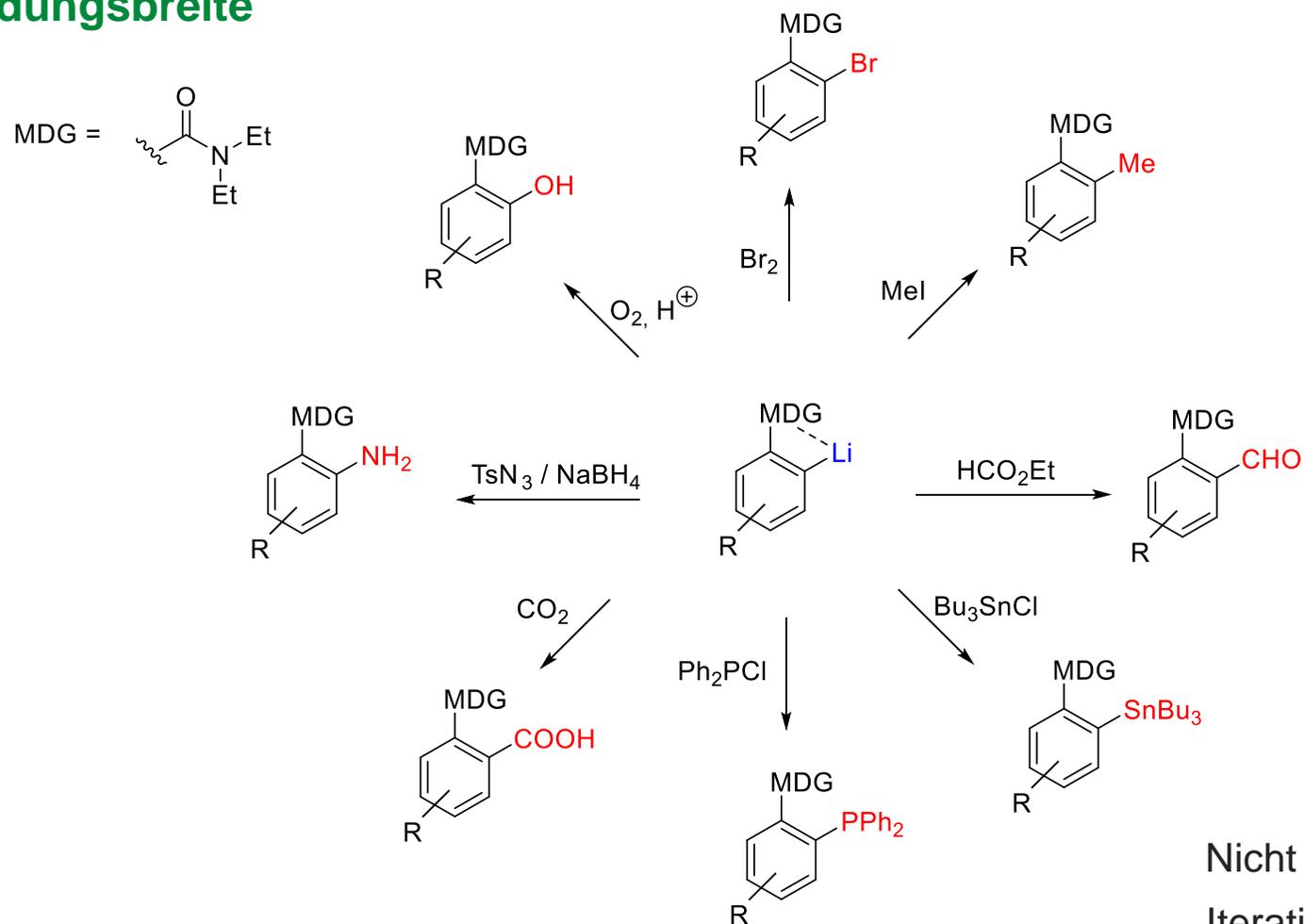
Beispiel 1: Amide



Beispiel 2: Carbamate



Anwendungsbreite



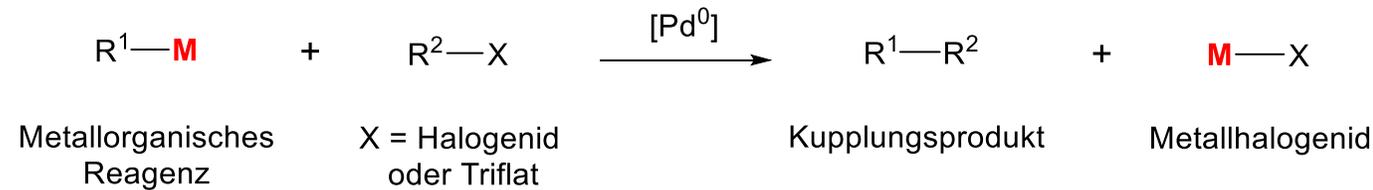
Nicht auf Li-Intermediate beschränkt!
Iterativ durchführbar!

3.2 Pd-vermittelte Kupplungsreaktionen in der Synthese von Aromaten und Alkenen



Kreuzkupplungsreaktionen

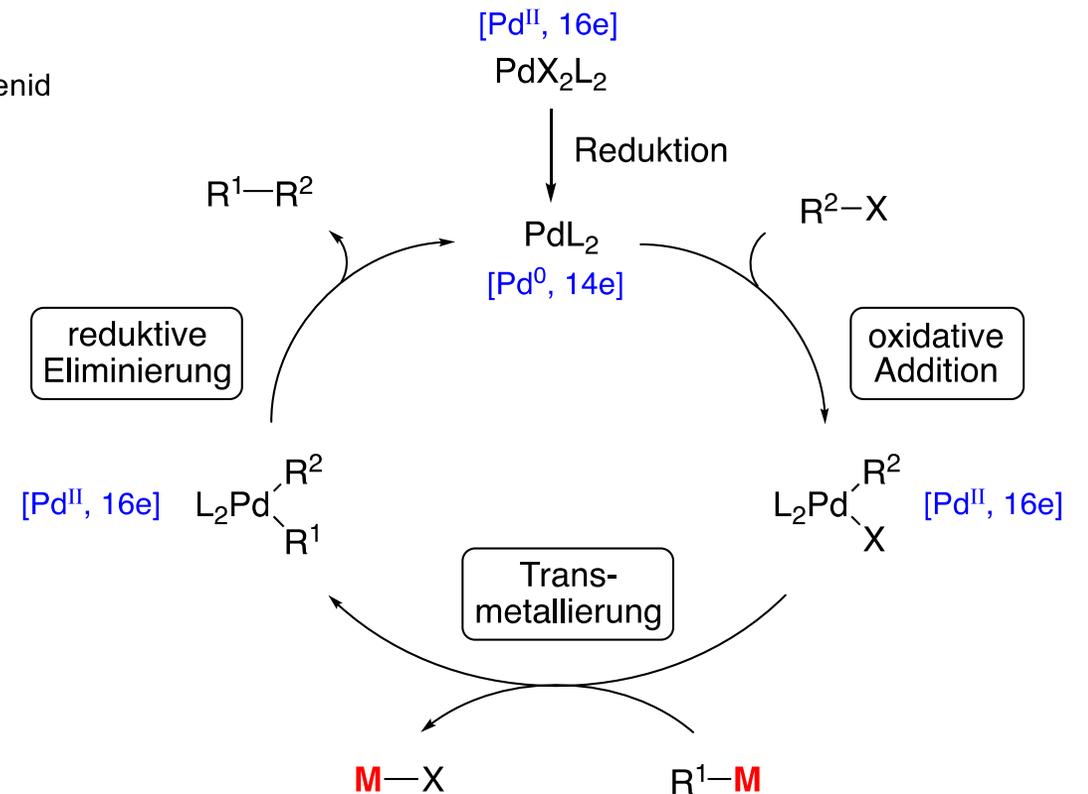
Reaktionen zur C-C, C-H, C-N, C-O, C-S, C-P, oder C-M Bindungsbildung:



Reaktion zwischen einem aromatischen Halogenid (= Elektrophil) und einem Metallorganyl (= Nukleophil) in Gegenwart eines Metallkatalysators.

- M** = ZnHal Negishi-Reaktion (Nobelpreis 2010)
- M** = B(OH)₂ Suzuki-Reaktion (Nobelpreis 2010)
- M** = SnR₃ Stille-Reaktion
- M** = MgHal Kumada-Reaktion (mit Ni-basierten Katalysatoren)

Mechanismus (allgemein):

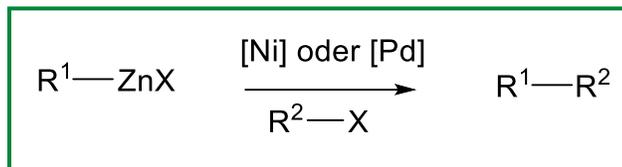


Negishi-Kreuzkupplung (Nobelpreis 2010)



https://de.wikipedia.org/wiki/Negishi-Kupplung#/media/Datei:Ei-ichi_Negishi_3.jpg

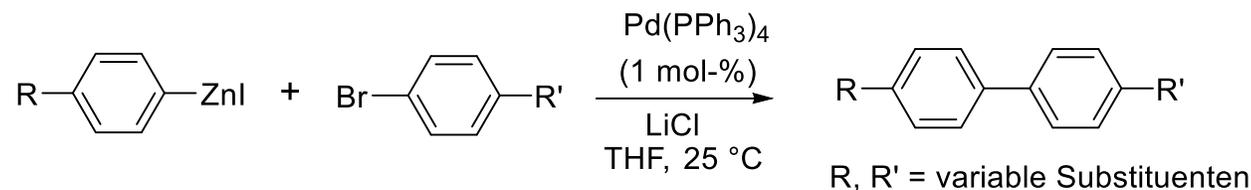
- Milde Reaktionsbedingungen
- Hohe FG-Kompatibilität
- Geringe Toxizität der Zn-Organyle
- Alternative Metalle neben Pd



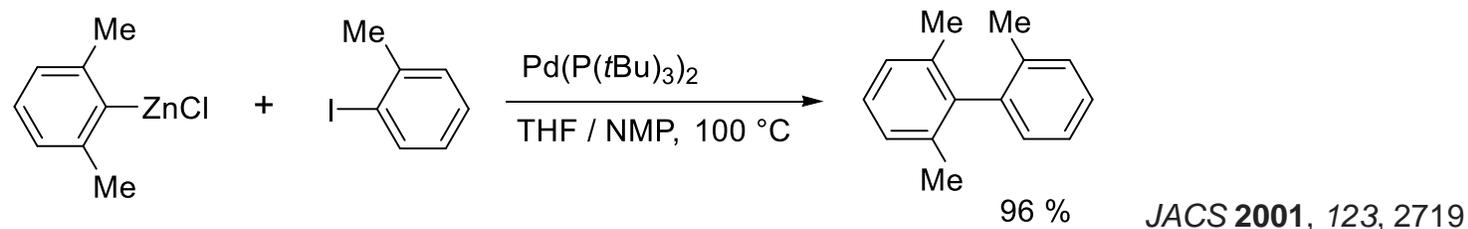
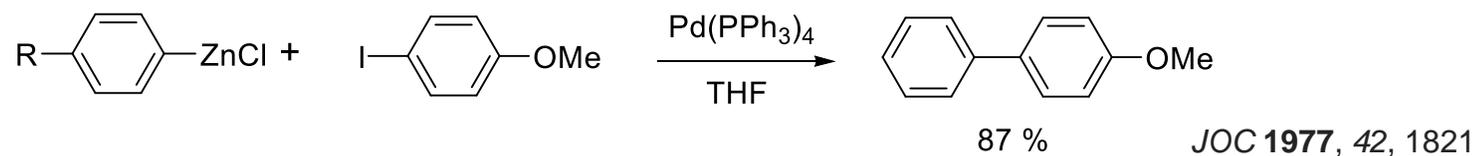
R¹ = Alkyl, Alkenyl, Aryl, Allyl, Benzyl

R² = Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Allyl, Benzyl

Review: *ACS Catal.* **2016**, 6, 1540



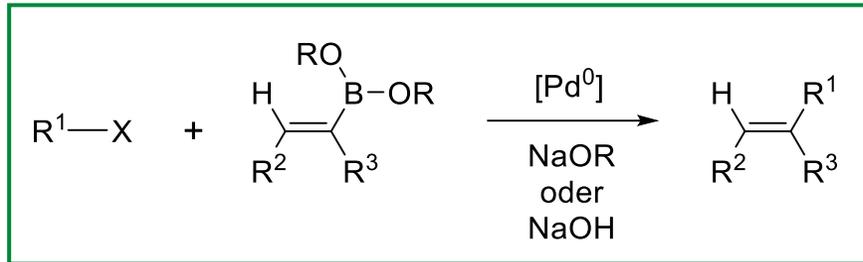
Beispiele:



Suzuki-Reaktion (Nobelpreis 2010)

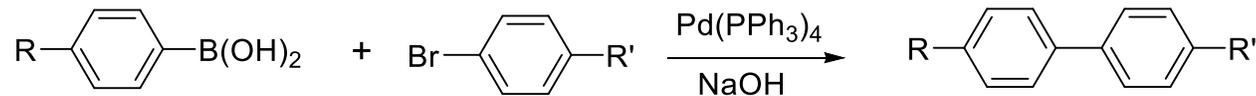


https://de.wikipedia.org/wiki/Akira_Suzuki#/media/Datei:Nobel_Prize_2010-Press_Conference_KVA-DSC_7383.jpg

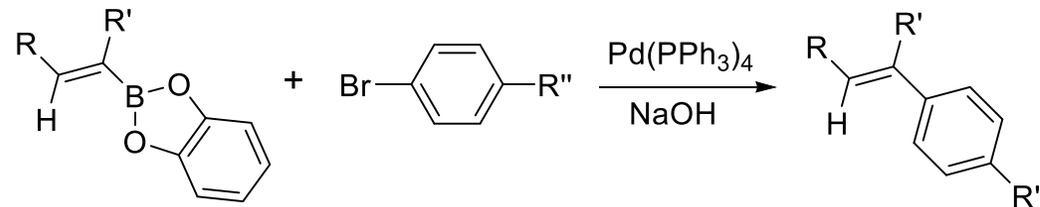


Wichtig zur Synthese von Natur- und Wirkstoffen!

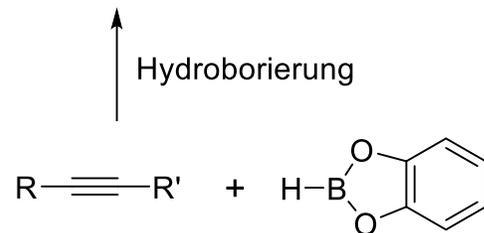
Review: *ACIE* **2001**, 40, 4544



Kreuzkupplung Aromaten

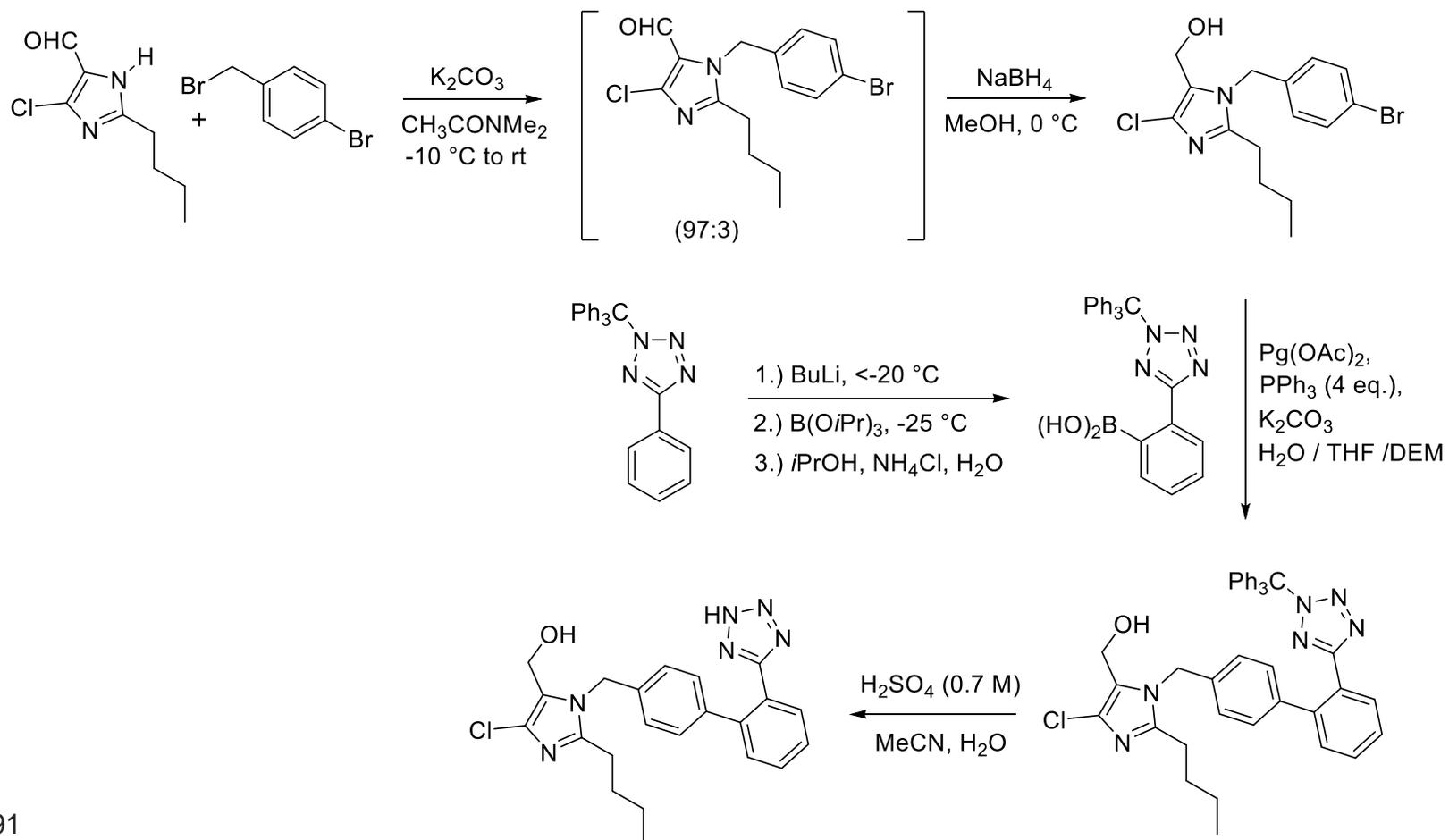


Aromaten-Alken-Kupplung



- Breite Anwendbarkeit
- Kompatibilität mit verschiedenen FGs
- Geringe Toxizität der B-Organyle
- Eine der bevorzugten MedChem-Transformationen

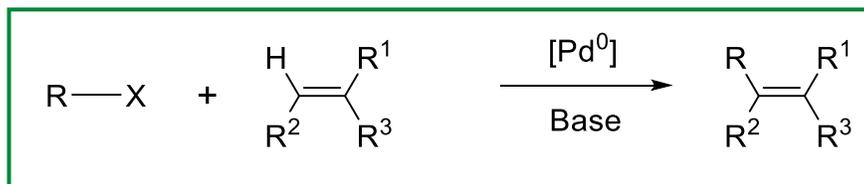
Beispiel: Synthese von Losartan



Heck-Reaktion (Nobelpreis 2010)



https://de.wikipedia.org/wiki/Richard_F_Heck#/media/Datei:Richard_Fred_Heck.jpg

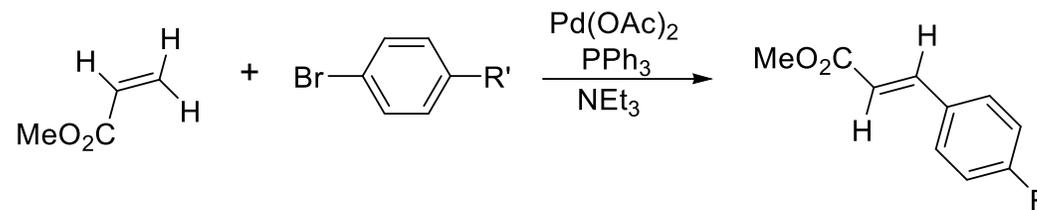


Wichtig für Reaktionskaskaden und in der Naturstoffsynthese!

Review: *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945

Kupplung eines Halogenids mit Alken-sp²C-H in Gegenwart einer Base und eines Pd-Katalysators

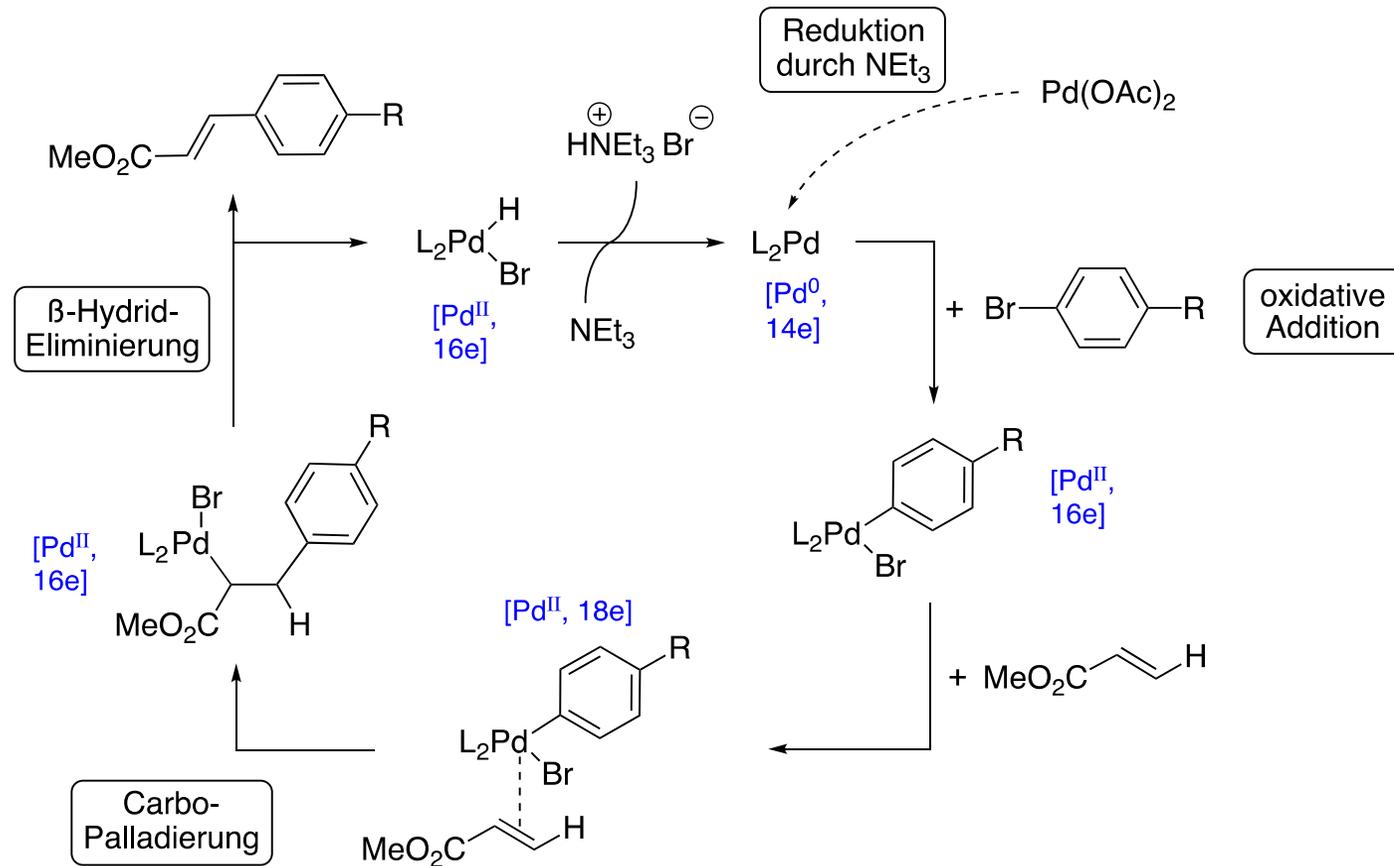
- Pd-katalysierte direkte Olefinierung von Arylhalogeniden zur Herstellung von Arylolefinen
- Enge Verwandtschaft zur Suzuki-Reaktion, aber keine klassische Kreuzkupplung



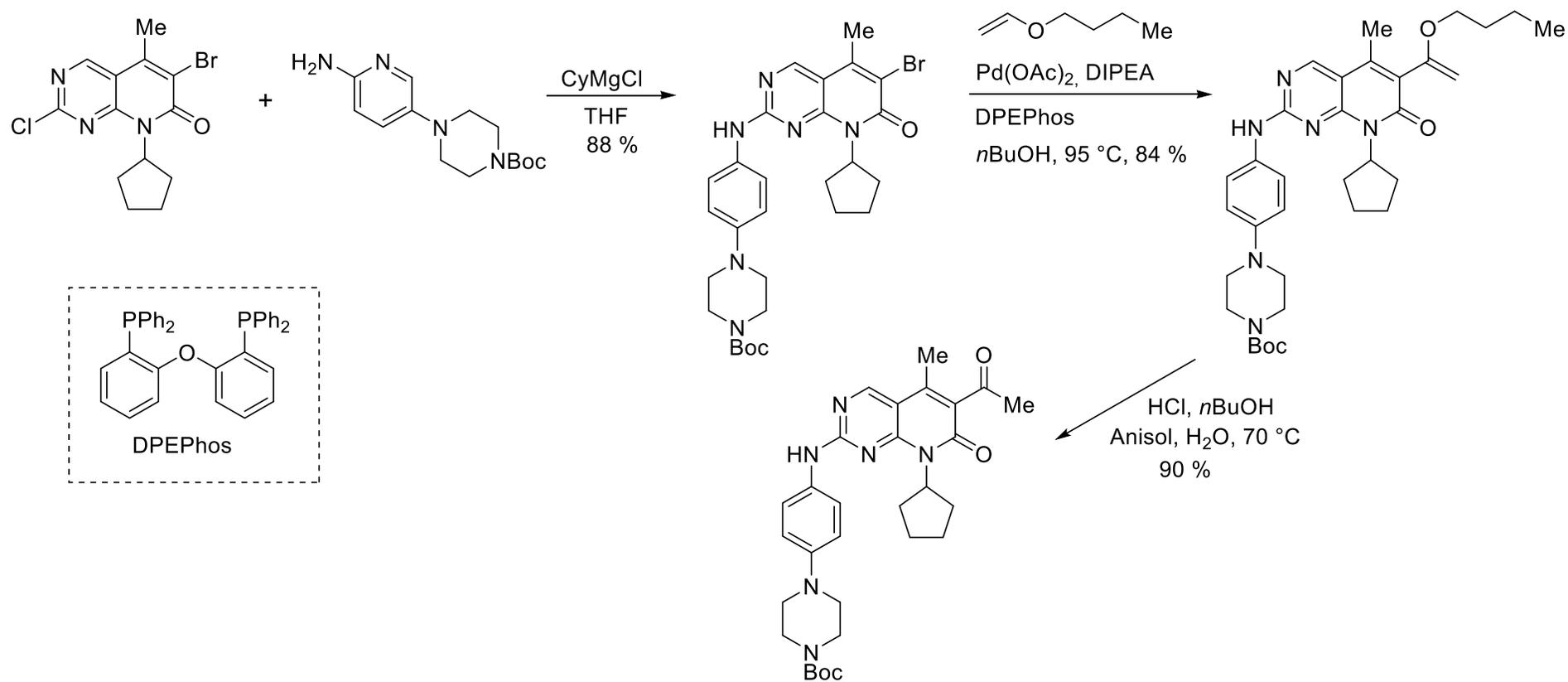
- Zum Teil Zusatz von Ag⁺ (kationischer Mechanismus)
- Bildung unterschiedlicher stereoisomerer Produkte, je nachdem ob die Doppelbindung akzeptor- oder donorsubstituiert ist
- Benötigt relativ hohe Reaktionstemperaturen

Heck-Reaktion (Nobelpreis 2010)

Mechanismus:

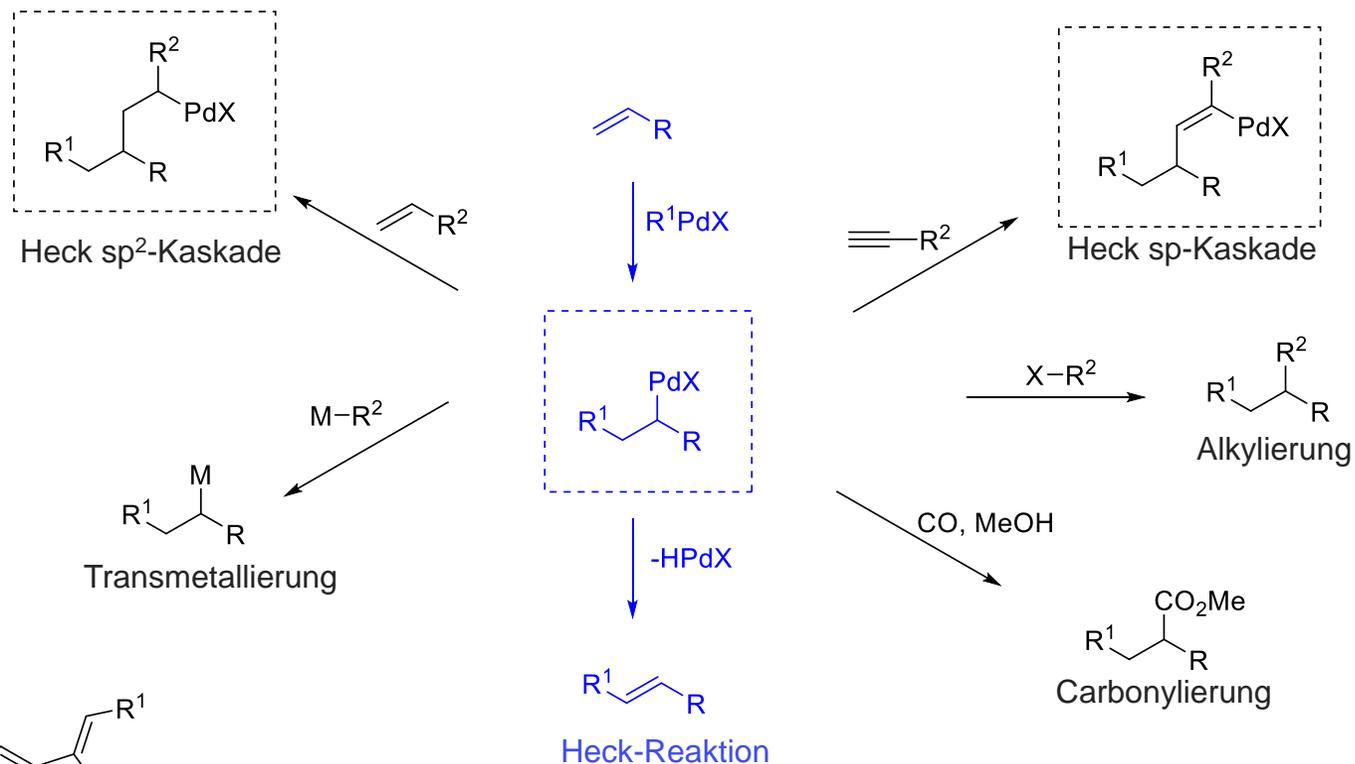
I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

Beispiel: Synthese von Palbociclib (Ibrance™)

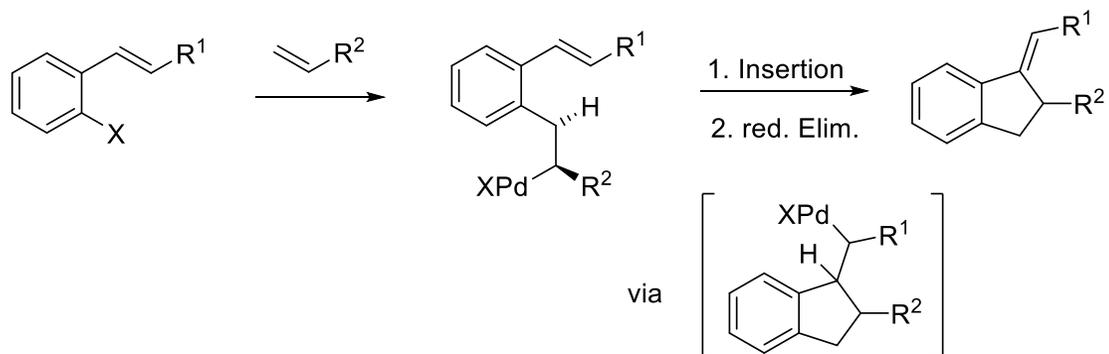


Domino- / Kaskadenreaktionen:

Ohne β -Hydrid-Eliminierung öffnen sich neue Reaktionspfade:



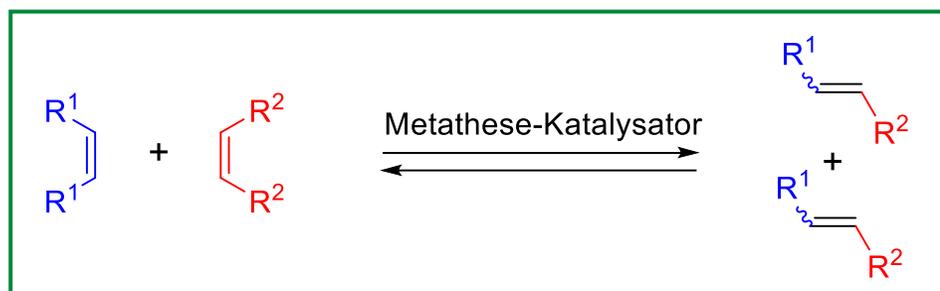
Beispiel für Heck-Kaskade über sp²-Zentren:



3.3 Olefin-Metathese

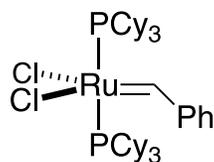


Olefin-Metathese: • Metallcarben-katalysierter gegenseitiger intermolekularer Austausch von Alkylidengruppen zweier (Nobelpreis 2005) miteinander reagierender Alkene (führt zu statistisch verteilten Produktgemischen).

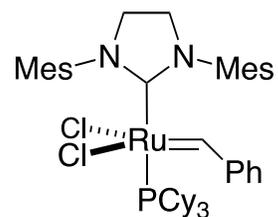


https://de.wikipedia.org/wiki/Robert_Grubbs#/media/Dat ei:Robert_H._Grubbs_portrait-2.jpg

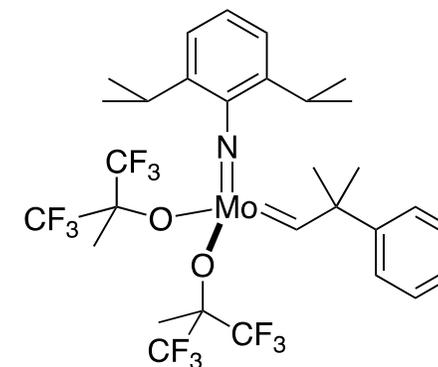
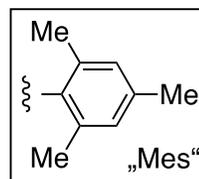
Wichtige Katalysatoren



Grubbs I



Grubbs II



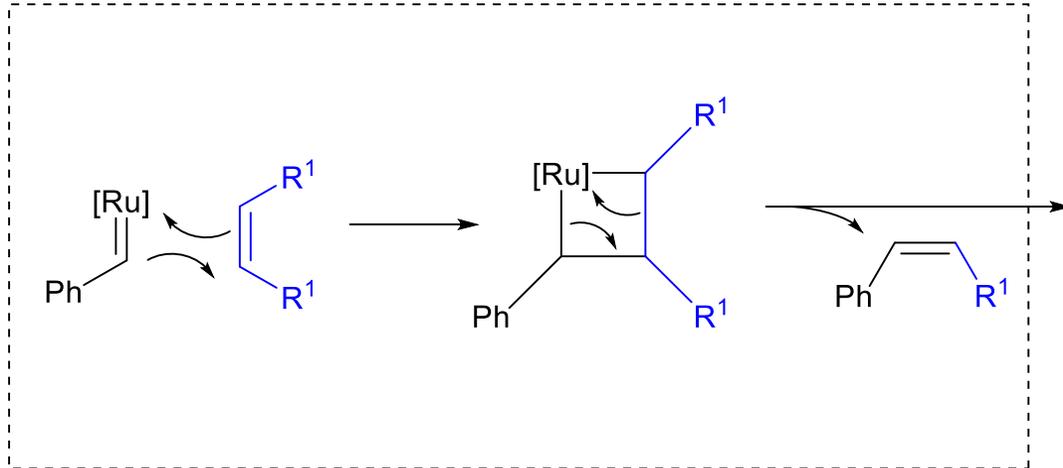
Schrock



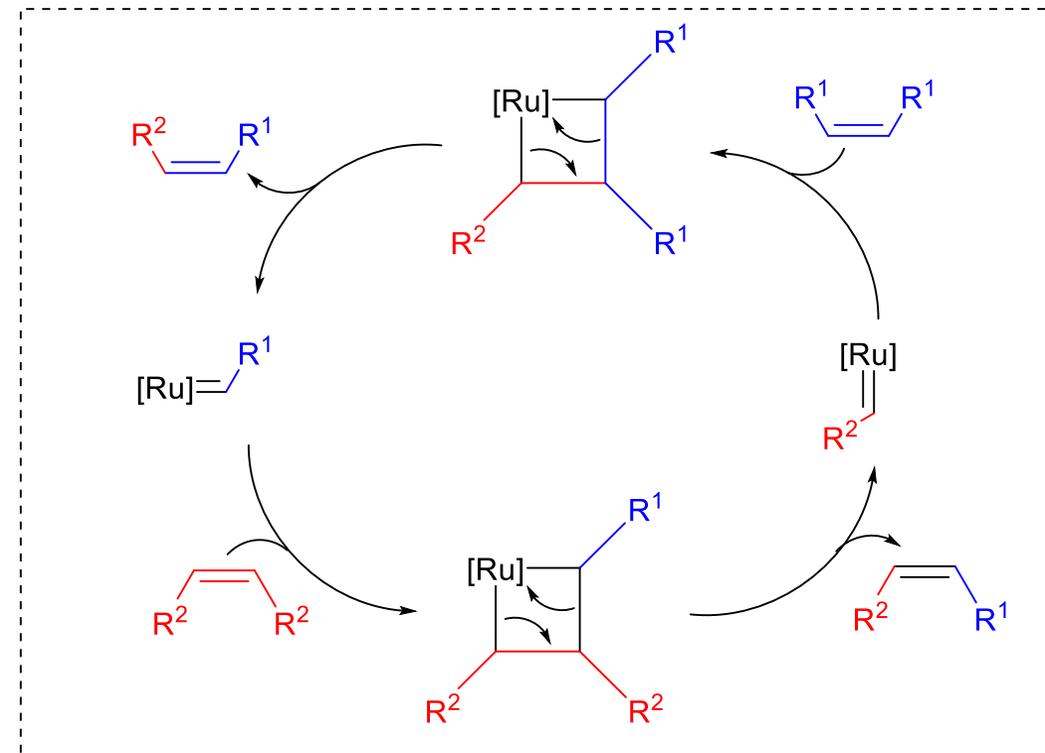
https://de.wikipedia.org/wiki/Richard_R._Schrock#/media/Datei:R._Schrock_2012.jpg

Mechanismus

Initiierung

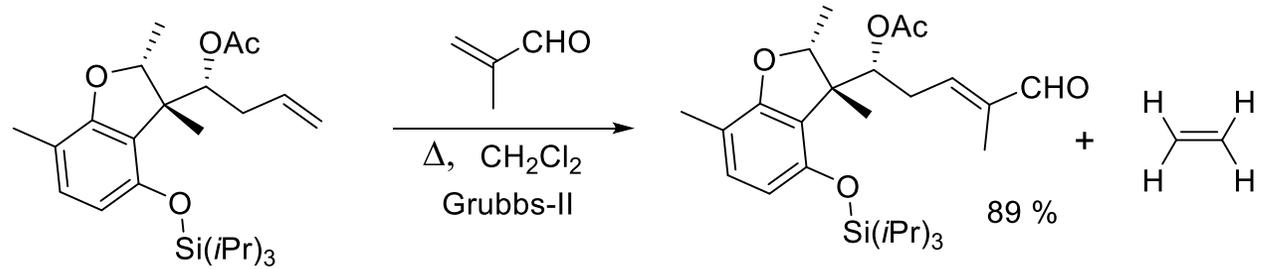


Katalysezyklus

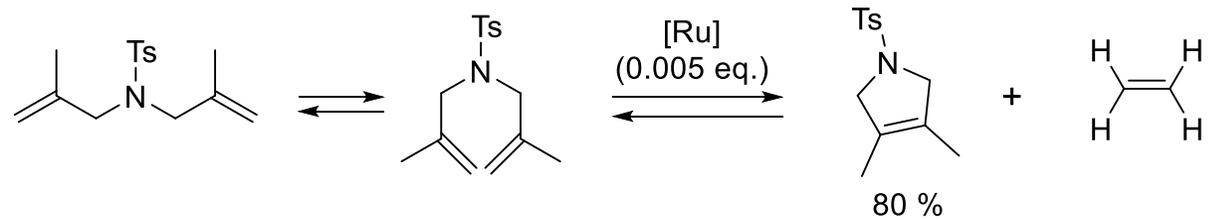


Varianten:

Kreuz-Metathese

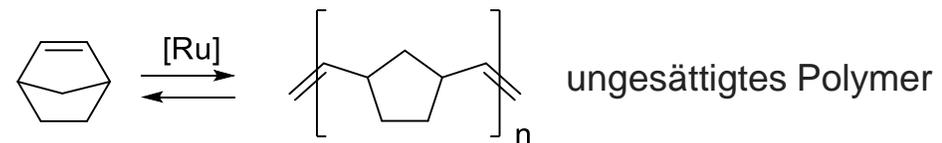


Ringschluss-Metathese

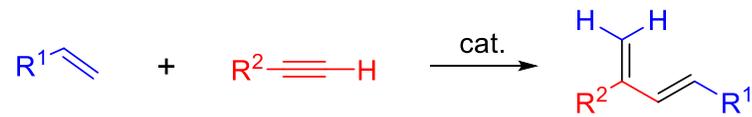


Ring-öffnende Metathese-Polymerisation (ROMP)

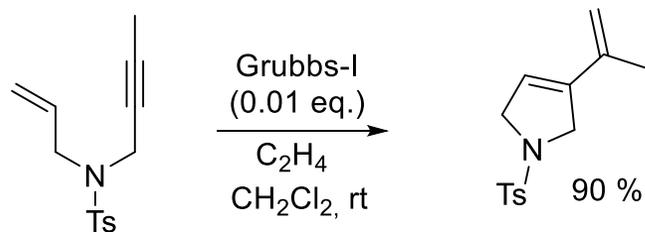
Triebkraft der Reaktion ist die Verminderung der Ringspannung.



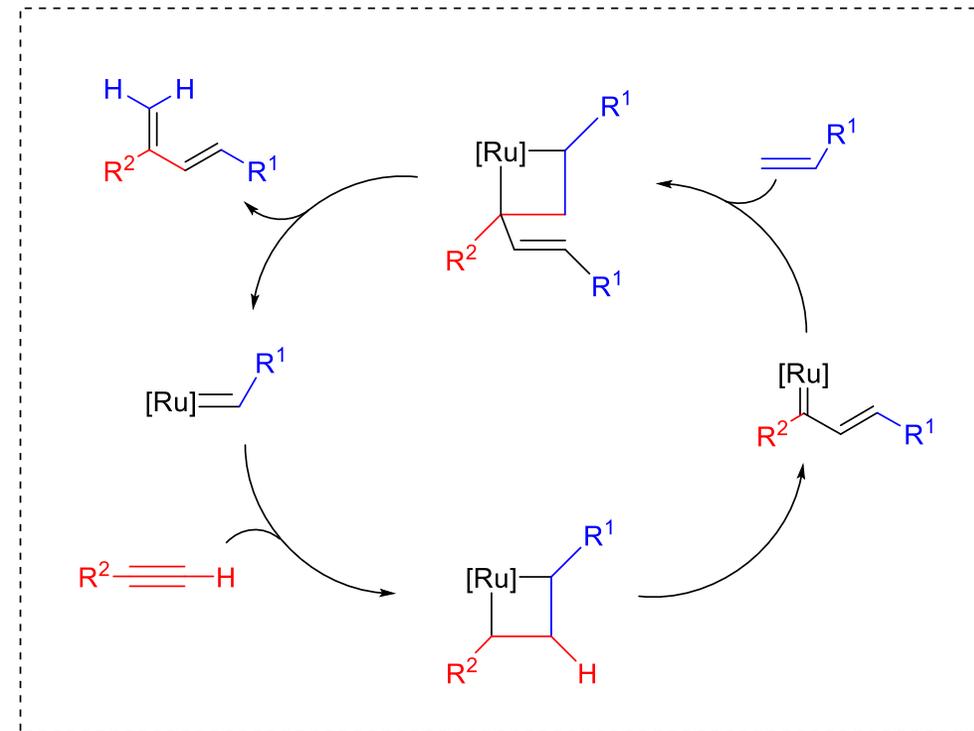
Enin-Metathese



Enin-Ringschluss-Metathese



Katalysezyklus



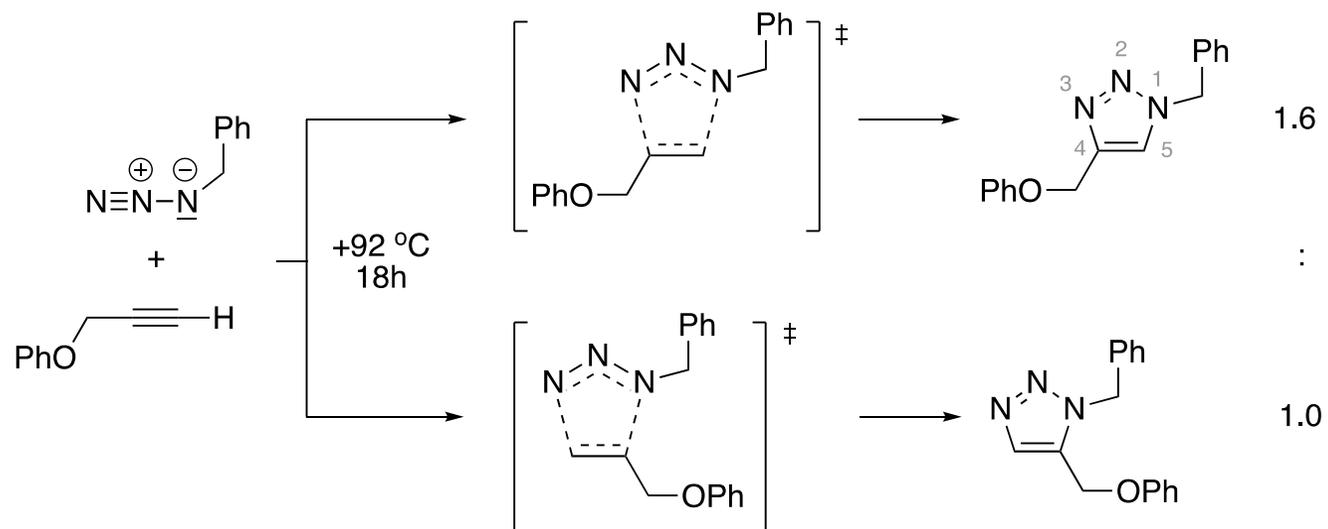
3.4 Huisgen-Click-Reaktion



Huisgen-Reaktion von Diazoalkanen (1,3-Dipolare Cycloaddition):

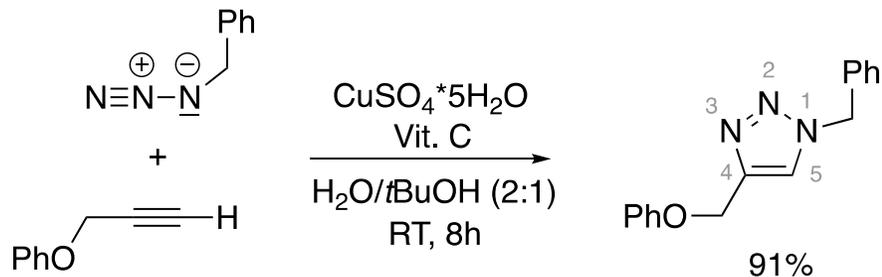


https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/2f/Rolf_Huisgen.JPG

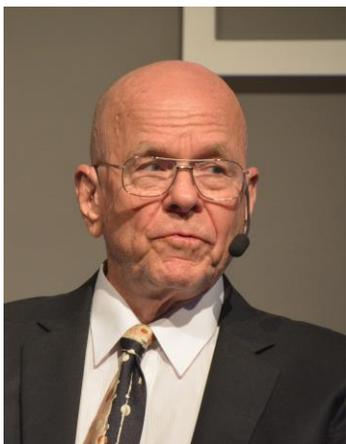


- Unter thermischen Bedingungen wird ein Gemisch von 1,4- und 1,5-regioisomeren 1,2,3-Triazolen erhalten.

Cu-vermittelte Huisgen-Reaktion (Click-Reaktion, (CuAAC):



(Nobelpreis 2022)

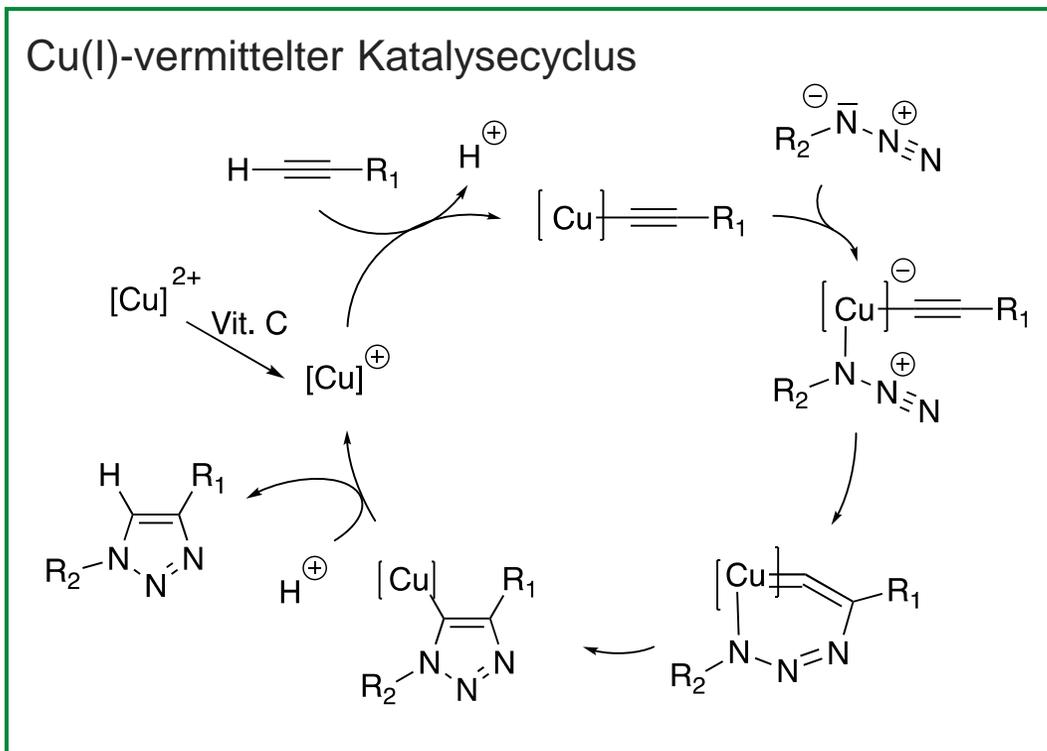


https://de.wikipedia.org/wiki/Barry_Sharpless#/media/Dat ei:Barry_Sharpless_02.jpg



https://de.wikipedia.org/wiki/Morten_P._Meldal#/media/D atei:MortenMeldal23.jpg

Review:
Chem. Rev. **2021**, 121, 6697



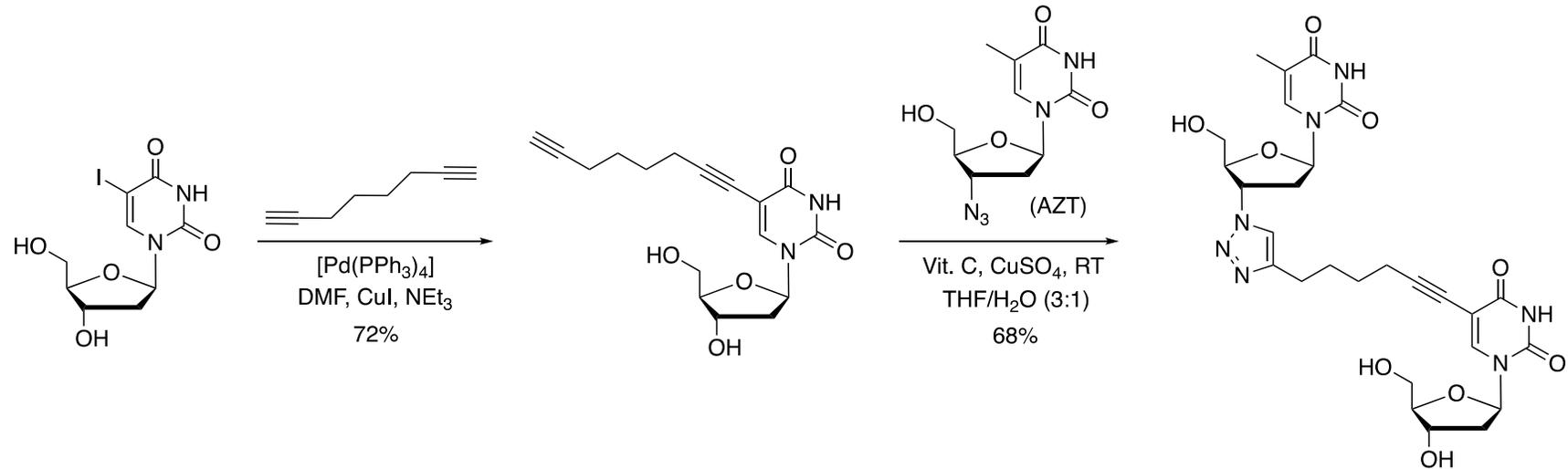
- Mildere Bedingungen und regioselektiver Verlauf, wobei hauptsächlich 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazole entstehen

Bioorthogonale Huisgen-Click-Reaktion:

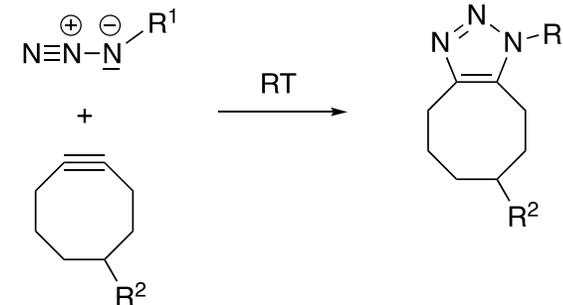
(Nobelpreis 2022)



https://de.wikipedia.org/wiki/Carolyn_Bertozzi#/media/Datei:Carolyn_Bertozzi_IMG_9384.jpg



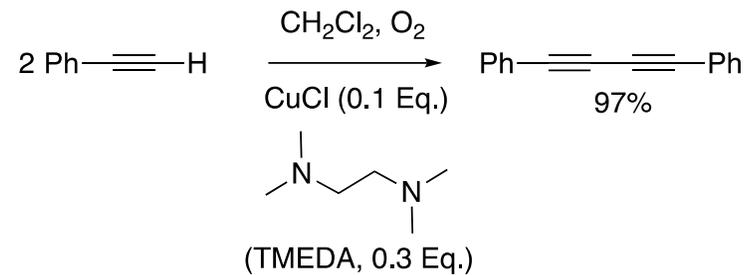
Spannungs-vermittelte Huisgen-Reaktion:



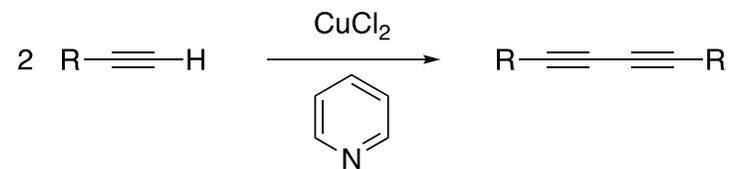
3.5 Oxidative Kupplung von Alkinen



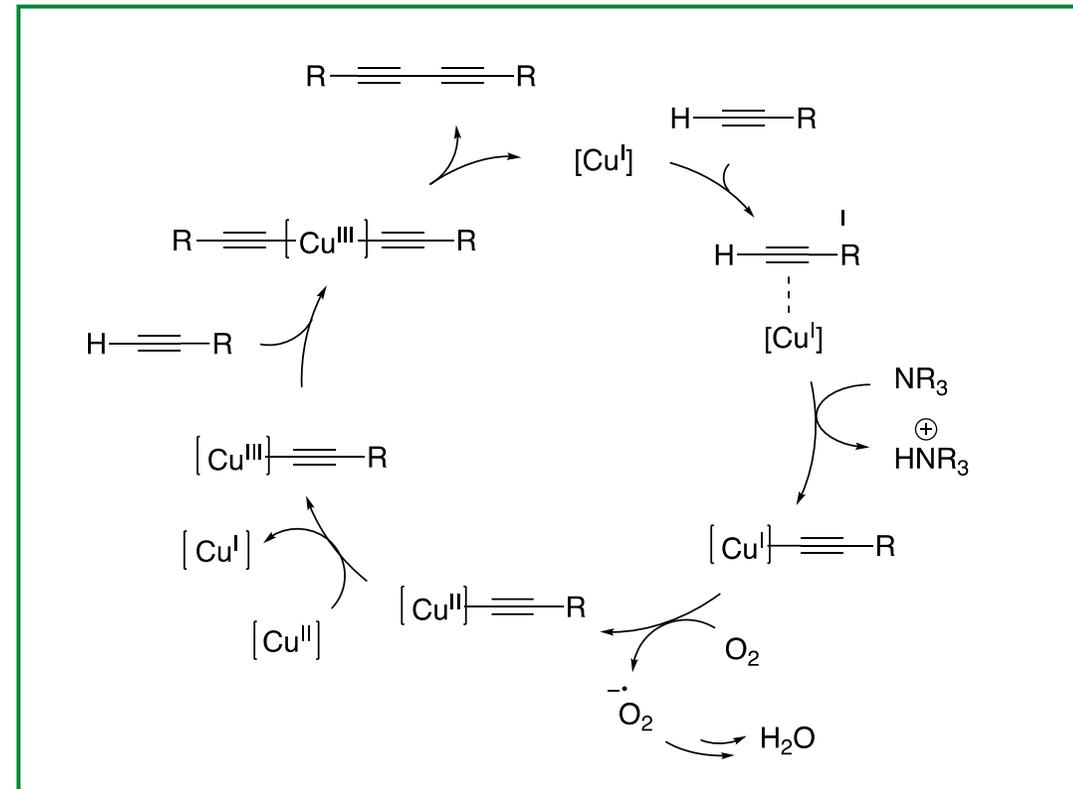
Glaser-Hay-Kupplung:



Eglinton-Kupplung:

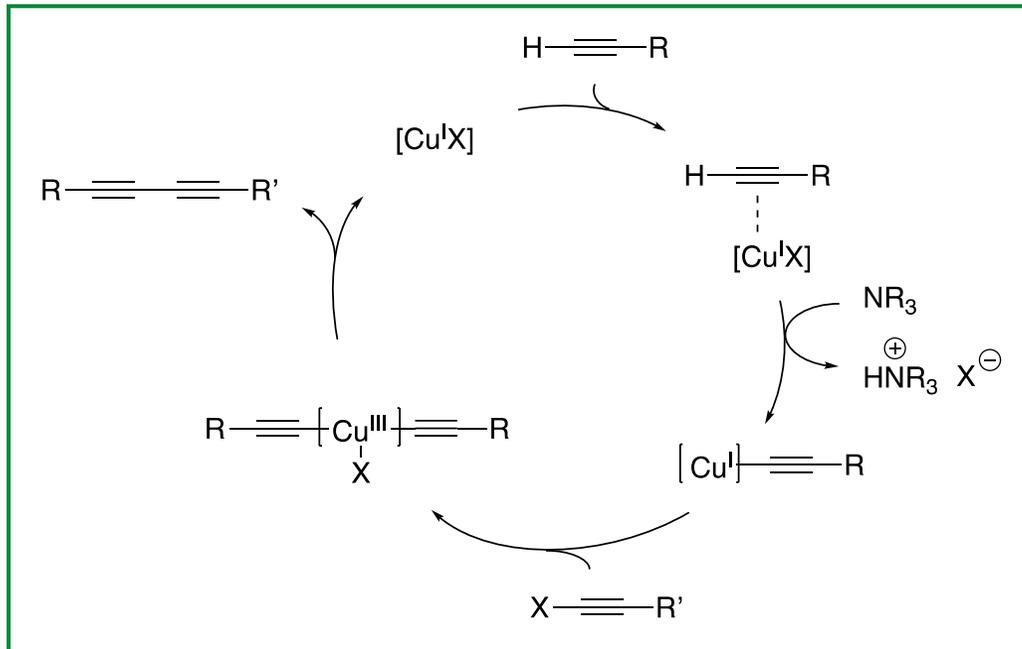
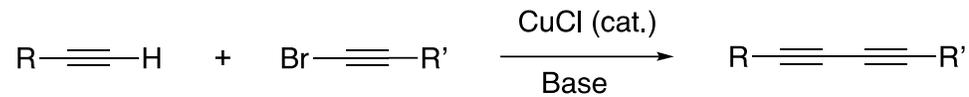


- Verwendung von Kupfer(II)-salzen in stöchiometrischen Mengen, so dass kein Sauerstoff benötigt wird.



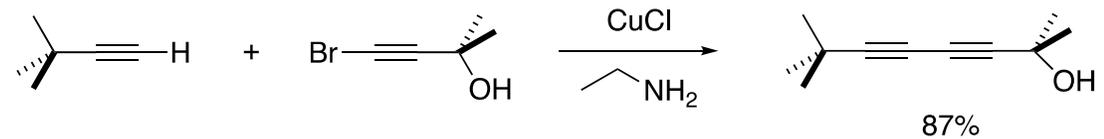
- Kupplung zweier endständiger (terminaler) Alkine unter Zusatz von Basen und in Gegenwart von Kupfersalzen zu symmetrischen Diinen.

Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung:



- Selektive Synthese unsymmetrischer Diene durch Verwendung zweier verschiedener Reste am Alkin und ermöglicht die.

Synthesebeispiel:



(M. Rösner, G. Köbrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 708)