

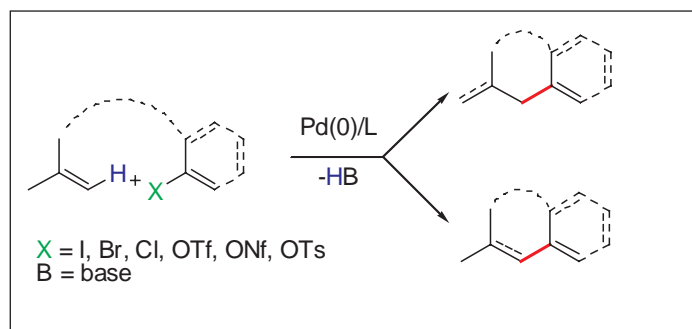
Den palladiumkatalyserede Heck-reaktion

I tre artikler beskrives de væsentligste palladiumkatalyserede reaktioner til brug i organisk syntese. Denne første artikel beskriver Heck-reaktionen, dens mekanisme og eksempler på anvendelse i totalsyntese

Af Thomas Jensen, Kemisk Institut, DTU og Peter Fristrup, California Institute of Technology (Caltech)

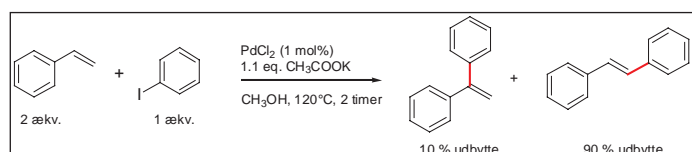
Lige siden den organiske syntese kemi tog sine første spæde skridt, har reaktioner, der danner C-C-bindinger spillet en central rolle for, hvilken retning syntese kemien har taget. Et par eksempler på reaktioner, som har muliggjort konstruktionen af komplekse molekulære skeletter er Diels-Alder-processen og Wittig-reaktionen. I starten af 70'erne blev der gjort en række opdagelser inden for overgangsmetalkatalyse, som har ledt til flere syntesemetoder, der giver mulighed for at danne carbon-carbon-bindinger mellem højt funktionaliserede fragmenter. Faktisk har disse overgangsmetalkatalyserede reaktioner haft en gennemgribende indflydelse på, hvordan moderne organisk syntese planlægges og udføres. Blandt disse metoder indtager palladiumkatalyserede krydskoblingsreaktioner [1], og herunder Suzuki- [2], Stille- [3] og Heck-reaktionerne en central rolle. Her beskrives, hvordan Heck-reaktionen er gået fra blot at være et kuriøst eksempel på palladiums alsidige organometaliske kemi til en veletableret syntesemetode.

Heck-reaktionen kan bredt defineres som den palladiumkatalyserede kobling mellem alkenyl- eller arylhalider/pseudo-halider og alkener. Det resulterer i koblingsprodukter, hvor et hydrogenatom fra alkenen formelt er blevet substitueret, figur 1.



Figur 1. Heck-koblingen (den stiplede linje repræsenterer den intramolekylære version).

De første eksempler på den palladiumkatalyserede kobling af aryl- og alkenylhalider med alkener blev rapporteret næsten samtidig af Mizorokis [4] og Hecks [5] forskningsgrupper, figur 2, hvorfor reaktionen undertiden benævnes Mizoroki-Heck.



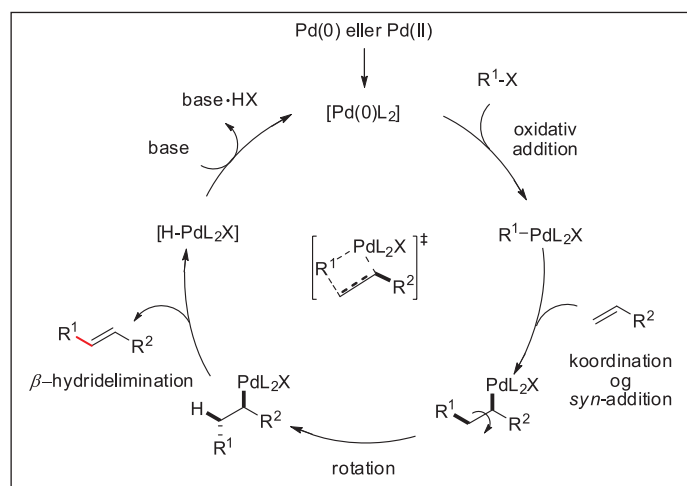
Figur 2. Et af eksemplerne på den palladiumkatalyserede Heck-reaktion, som blev rapporteret af Mizoroki i 1971.

I de følgende år udviklede især Hecks forskningsgruppe reaktionen og demonstrerede dens brede anvendelighed [6].

Mekanisme for Heck-reaktionen

Den generelt accepterede mekanisme for Heck-reaktionen involverer fem trin, figur 3, dog skal den aktive 14-elektron palladium(0)-specie først genereres. Dette kan enten ske direkte fra et palladium(0)-kompleks *in situ*, eksempelvis fra [Pd(PPh₃)₄] ved tab af to PPh₃-ligander [7]. Alternativt kan der benyttes et palladium(II)-kompleks (f.eks. Pd(OAc)₂), men i dette tilfælde må en forudgående reduktion af Pd(II) til Pd(0) finde sted [1].

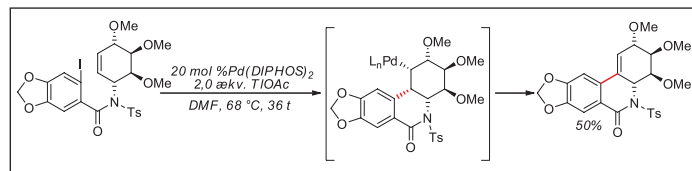
I det første trin af den katalytiske cyklus adderer det koordinativt umættede palladium(0)-kompleks oxidativt til et alkenyl- eller arylhalid, og der dannes et σ -alkenyl- eller σ -arylpalladium(II)-kompleks. Hastigheden af den oxidative addition er: X = I > OTf > Br >> Cl, og dette gælder typisk også for hele reaktionen, da det normalt er den oxidative addition, som er det hastighedsbestemmende trin. Det mere elektrofile palladium(II)-kompleks kan koordinere en alken ved samtidig ligandudskiftning (ikke angivet på figuren) [7].



Figur 3. Mekanisme for Heck-reaktionen.

Den efterfølgende *syn*-addition af σ -alkenyl- eller σ -arylpalladiumbindingen til C=C-dobbeltbindingen kan finde sted, hvis alkenyl (aryl)- og alkenligand er orienteret *cis* til hinanden på palladiumkomplekset. *Syn*-additionen menes at gå via et firleddet *transition state*, som er vist i centrum af den katalytiske cyklus (figur 3). I det næste trin frigives produktet ved β -hydridelimination. β -hydrideliminationen forekommer typisk først efter rotation omkring den tidligere dobbeltbinding, idet et β -hydrogen skal være orienteret *syn*-periplant ift. palladium. Der er dog blevet observeret *anti*-elimination i visse tilfælde,

f.eks. har McIntosh og Weinreb [8] rapporteret en usædvanlig intramolekylær Heck-cyklisering i forbindelse med syntesestudier af (+)-lycoricidinanaloger, figur 4.

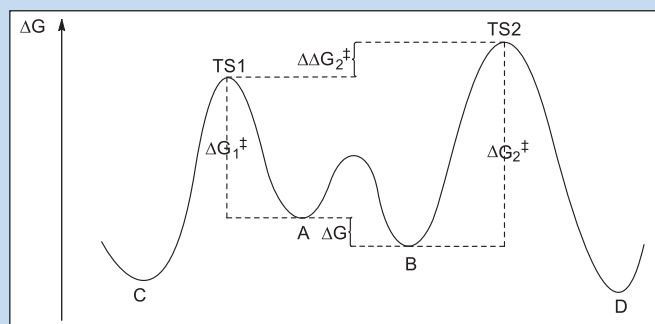


Figur 4. Anti-elimination i intramolekylær Heck-cyklisering [8].

Da β -hydrideliminationen er irreversibel, og der oftest kræves en *syn*-elimination af PdH resulterer Heck-reaktionen i højere *E:Z* ratio end forventet ud fra en simpel termodynamisk ligevægt. Dette scenario er velkendt inden for mekanismer i metalorganisk kemi og kaldes for Curtin-Hammett-princippet, se boks nedenfor [9].

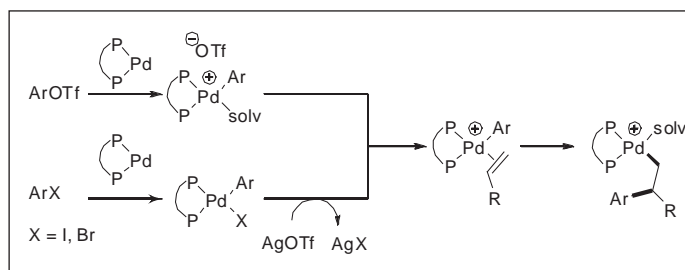
Curtin-Hammett-princippet

Curtin-Hammett-princippet foreskriver, at produktfordelingen for en reaktion, der kan give flere forskellige produkter bestemmes udelukkende af de relative energier for de mest energikrævende *transition states*. Den relative stabilitet af intermediater tidligere i reaktionsforløbet er uden indflydelse. I figuren nedenfor er A og B de to intermediater, som er i ligevægt. Ligevægten går via en barriere med lav energi relativt til de to produktdannende *transition states* (TS1 og TS2). I Heck-reaktionen vil A og B således være to rotamerer af det intermediære Pd- σ kompleks, og reaktionen vil primært finde sted via den favoriserede *syn*-elimination (TS1) og give (*E*)-alkenen som produkt (C). At (*E*)-alkenen typisk er mere termodynamisk stabil end (*Z*)-alkenen (D) er sagen uvedkommende.



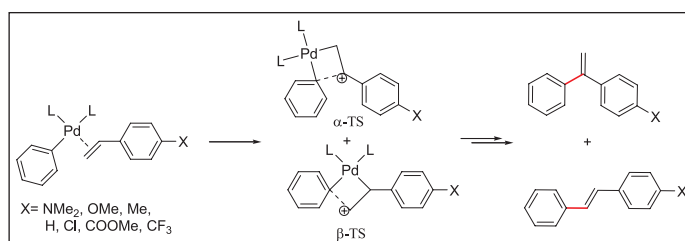
Energiforskellen mellem TS1 og TS2 (henholdsvis *syn*- og *anti*-elimination) er normalt væsentligt større end energiforskellen mellem produkterne C og D ((*E*)- og (*Z*)-alkenen), hvilket gør Heck-reaktionen mere favorabel end konkurrerende syntese-metoder til fremstilling af (*E*)-alkener [10].

Den ovenfor angivne mekanisme illustrerer de generelt accepterede trin i Heck-reaktionen. Afhængig af ligander, *leavinggrupper*, palladiumkilder og additiver kan Heck-reaktionen følge forskellige mekanismer. Således er det blevet foreslået, at Heck-reaktionen forløber via en kationisk mekanisme, hvis koblingen involverer aryltriflater eller hvis der tilsættes Ag(I)-/Tl(I)-salte til reaktionsblandingen [11,12], figur 5. Den oxidative addition bliver i dette tilfælde efterfulgt af enten triflatdissociation eller halidudskiftning vha. Ag(I)- eller Tl(I)-salte. Dissociation af halid/triflat (X) favoriseres yderligere ved bidentate ligander. Det frigiver en koordinationsplads, hvorfor alkenen kan koordinere til palladium og addere til Pd-Ar-bindingen.



Figur 5. Kationisk reaktionsmekanisme for Heck-reaktionen.

I tilfælde, hvor der ikke er tilsat Ag(I)- eller Tl(I)-additiver, og der samtidig anvendes mono-dentate phosphin-ligander, forløber reaktionen sandsynligvis via en neutral mekanisme, hvor halidet forbliver koordineret til palladium under hele reaktionen. Den kationiske Heck-reaktion er undersøgt ved et Hammett-studium, hvor hastigheden af reaktionen mellem phenyltriflat og en serie para-substituerede styrener blev målt (figur 6).



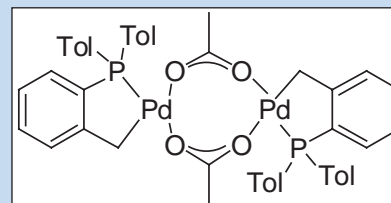
Figur 6. Hammett-studium af den kationiske Heck-reaktion.

Reaktionen var hurtigere for elektron-donerende substituer (f.eks. OMe), da disse stabiliserer dannelsen af positiv ladning i transition state for addition. Denne effekt kunne kun observeres for substitution i α -positionen, da det kun er her para-substituenten er i direkte konjugation med den positive ladning [13].

Jagten på den aktive specie

I 1995 rapporterede Herrmann og Beller, at palladacyklen vist i figur 7, er en meget effektiv katalysator i simple Heck-reaktioner [14]. Med denne katalysator blev der opnået *turnover numbers* (TON) på 200.000, og dette startede en intensiv udforskning af palladacykler som katalysatorer.

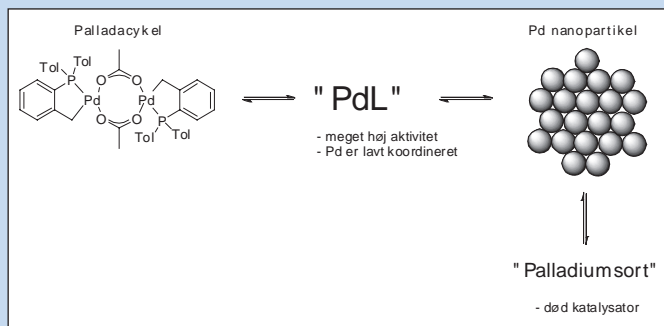
Det er blevet populært at udføre Heck-reaktionen ved brug af palladium-nanopartikler. Ligesom for palladacyklerne er det svært at forestille sig, hvordan induktion af regio- eller enantioselektivitet skal finde sted, men reaktionerne med Pd-nanopartikler har flyttet grænserne for hvor højt *turn over number* (TON), der kan opnås.



Figur 7. Palladacyklen rapporteret af Herrmann og Beller i 1995.

Det er disse enkelte Pd(0)-atomer som katalyserer Heck-reaktionen uhyre effektivt. Undervejs i reaktionen kan reservoiret også tænkes at "opsnappe" Pd(0) efter hver katalytisk cyklus, hvorved dannelsen af kolloider og slutteligt "palladium sort" forhindres (figur 8).

En anden tilgang til opnåelsen af meget høje TONs har været rettet mere direkte mod at øge mængden af ligand-frit Pd(0) i opløsning. Teoretiske beregninger har vist, at når



Figur 8. Både palladacykler og Pd-nanopartikler er prækatalysatorer der ved opvarmning frigiver små mængder, meget aktivt Pd(0).

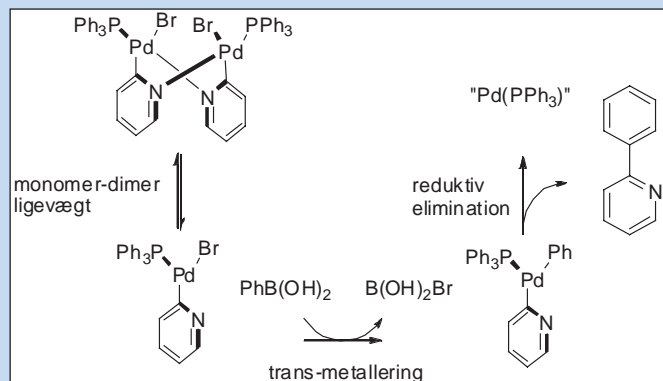
Pd(0) kun er stabiliseret af en enkelt PPh₃-ligand sænkes barrieren for oxidativ addition betragteligt [15]. Selvom både palladacykler og Pd-nanopartikler kun spiller en indirekte rolle for katalysatorens effektivitet gennem at påvirke "PdL"-koncentrationen og samtidig forhindre udfældning af "palladium sort", har forskningen alligevel ført til stadig mere effektive katalysatorsystemer.

Direkte syntese af "PdL"

En elegant løsning, der giver mere direkte adgang til "PdL", er blevet vist af [16], der har konstrueret den dimere prækatalysator, så den netop frigiver Pd(PPh₃) i første turnover af en Suzuki-kobling (figur 9).

I deres eksempler anvendes den dimere prækatalysator til en Suzuki-kobling i mængder på 0.2 mol%, hvilket gør at mængden af biproduktet 2-phenylpyridin, der dannes ved aktivering af prækatalysatoren, kan negligeres.

De Vries *et. al.* er kommet med en meget enklere løsning end både palladacykler og nanopartikler, nemlig, at noget



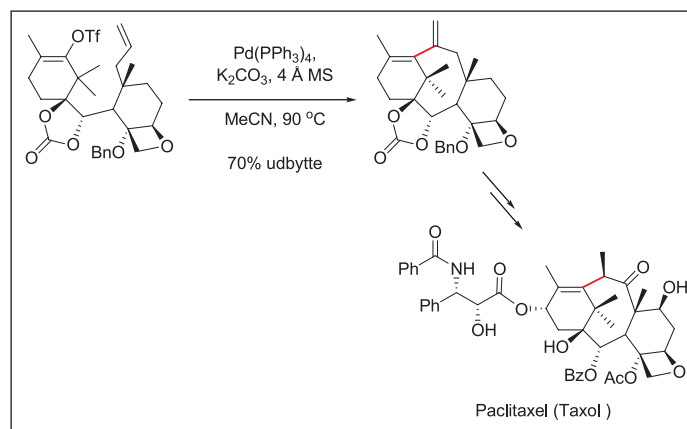
Figur 9. Prækatalysatoren konstrueret af Beeby *et al.* hvor Pd(PPh₃) frigives i første turnover af en Suzuki-kobling.

så simpelt som Pd(OAc)₂ bliver uhyre aktivt, når katalysatormængden mindskes. De har opnået resultater for en Heck-reaktion identisk med resultaterne opnået med Beller og Herrmanns palladacykel (figur 7), og angiver at så længe katalysatormængden er mindre end 0.1 mol%, kan dannelsen af først kolloider (=nanopartikler) og dernæst "Pd sort" undgås [17].

Anvendelser af Heck-reaktionen

Heck-reaktionen er blevet anvendt i syntesen af paclitaxel (det aktive stof i lægemidlet Taxol), figur 10. Taxol er et anticancerlægemiddel, der virker ved at fremme polymerisering af mikrotubuli og derved forhindre den ukontrollerede celledeling i kræftceller. Kombinationen af Taxols interessante biologiske egenskaber, den lave naturlige tilgængelighed af stoffet og dets unikke diterpenskelet ansporede til forskning i fremstilling af Taxol. I 1994 lykkedes det Holtons forskningsgruppe fra

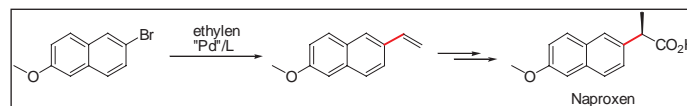
Florida State University at fremstille den første syntetiske prøve af Taxol [18].



Figur 10. Heck-reaktion som nøgletrin i Danishefskys syntese af Taxol.

I 1996 rapporterede Danishefsky, hvordan Heck-reaktionen kunne danne den centrale 8-leddede ring af Taxol via en 8-*exo-trig* cyklisering, figur 10 [19].

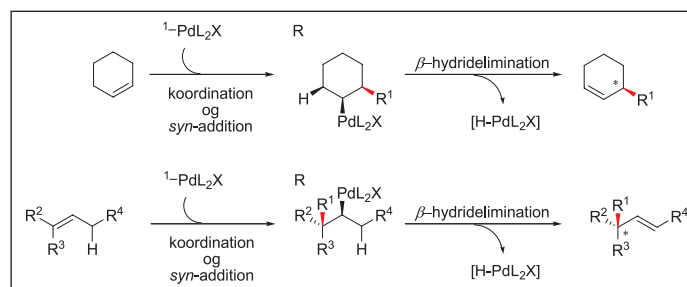
Et eksempel på industriel anvendelse af Heck-koblingen er Albemarle's fremstilling af det smertestillende stof Naproxen, figur 11. 2-Brom-6-methoxynaphthalene reageres med ethylen under tilstedeværelsen af en homogen palladiumkatalysator. Det giver 2-methoxy-6-vinylnaphthalen, som er et intermediat i den industrielle fremstilling af Naproxen [20].



Figur 11. Albemarle's fremstilling af Naproxen.

Asymmetrisk Heck

Katalytiske asymmetriske reaktioner, hvor chiral information overføres fra en lille mængde chiralt materiale i katalysatoren til en stor mængde prochiralt substrat er blandt de mest anvendelige syntesemetoder. En Heck-reaktion, hvor et aryl- eller alkenylhalid kobles med en alken, danner ikke nødvendigvis et nyt chiralt center. Med cykliske alkenere kan man, da β -hydride-elimineringen forløber via *syn*-elimination, danne et nyt stereocenter. Det samme gør sig gældende, hvis der anvendes tri- og tetrasubstituerede alkenere som koblingspartnere, figur 12.

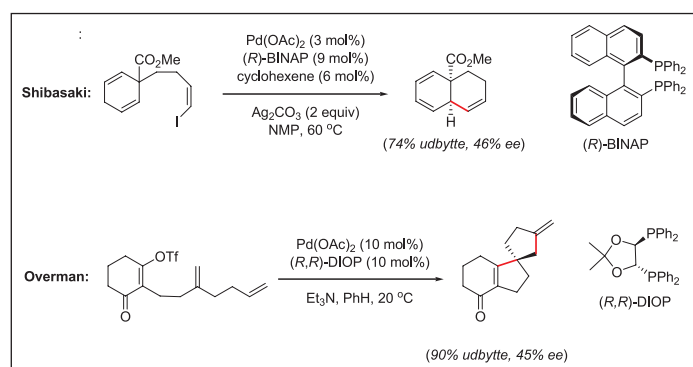


Figur 12. Tilfælde hvor Heck-koblingen leder til dannelse af et nyt stereocenter.

I 1989 rapporterede Shibasaki [21] og Overman [22] uafhængigt af hinanden, asymmetriske, intramolekulære Heck-reaktioner til enantiosektiv syntese af hhv. tertiære og kvarternære stereocentre, figur 13.

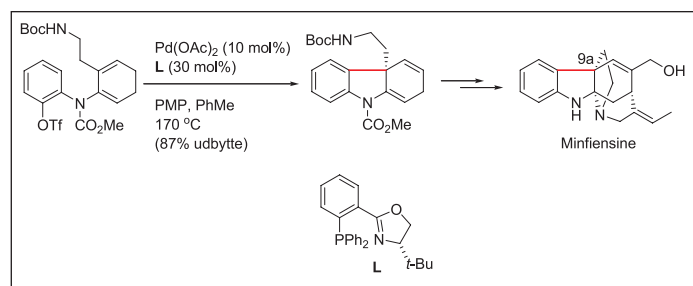
Indledningsvis var det kun muligt at opnå beskeden enantio-

kontrol, men senere er det blevet muligt at opnå *ee* over 90% ved dannelsen af tertiære og kvarternære stereocentre [23].



Figur 13. De to asymmetriske, intramolekylære Heck-reaktioner opdaget i 1989 af Shibasaki og Overman.

Siden er der blevet gennemført utallige totalsynteser med den asymmetriske Heck-reaktion som nøgletrin. Et eksempel er Overmans syntese af plantealkaloidet Minfiensine, figur 14. En central udfordring i syntesen af Minfiensine er det kvarternære stereocenter ved C9a. Det blev vist, at Heck-cykliseringen forløb i godt udbytte med fremragende *ee* under tilstedeværelsen af phosphinoxazolinliganden **L**. Dannelsen af det centrale stereocenter ved C9a vha. Heck-koblingen tillod Overman *et al.* at sætte de resterende stereocentre i Minfiensine og fuldende syntesen af naturproduktet.



Figur 14. Den asymmetriske Heck-reaktion som er et nøgletrin i Overmans syntese af Minfiensine. Nederst er vist den chirale ligand (**L**), som benyttes i reaktionen.

Heck-reaktion har flyttet grænserne for, hvad der kan lade sig gøre inden for organisk syntese, og det er forventeligt at der kommer yderligere udviklinger og effektiviseringer. Som eksempel på et underudviklet område kan nævnes Heck-reaktioner, der involverer ikke-aktiverede, dvs. sp^3 -hybridiserede alkylhalider [24].

E-mail-adresser

Thomas Jensen: thje@kemi.dtu.dk

Peter Fristrup: peter.fristrup@gmail.dk

Referencer

- U.V. Mentzel, D. Tanner, J. E. Tønder, "Palladiumkatalyserede krydskoblinger", *Dansk Kemi*, 2007, 87, nr. 9, s. 38-41.
- U.V. Mentzel, D. Tanner, J. E. Tønder, "Den palladiumkatalyserede Suzuki-kobling", *Dansk Kemi*, 2007, 87, nr. 10, s. 29-31.
- U.V. Mentzel, D. Tanner, J. E. Tønder, "Den palladiumkatalyserede Stillekobling", *Dansk Kemi*, 2007, 87, nr. 12, s. 29-31.
- Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 581.
- Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* 1972, 14, 2320.
- Heck, R. F. *Adv. Chem. Res.* 1979, 12, 146
- Bräse, S.; de Meijere, A. I *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A.; Diederich, F., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

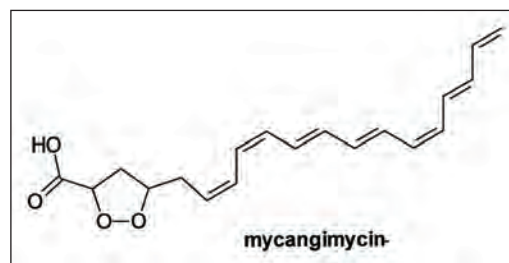
- Mcintosh, M. C.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4823.
- Carey F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2000, kapitel 4.
- Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* 2000, 100, 3009-3066.
- Cabri, S.; Candiani, I.; DeBernardinis, S.; Francalanci, F.; Penco, S.; Santi, R. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5796.
- Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1417.
- Fristrup, P.; Le Quement, S.; Tanner, D.; Norrby, P.-O. *Organometallics* 2004, 23, 6160.
- Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Oefele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1844.
- Ahlquist, M.; Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P.-O. *Organometallics* 2006, 25, 2066-2073.
- Beeby, A.; Bettington, S.; Fairlamb, I. J. S.; Goeta, A. E.; Kapdi, A. R.; Niemelä, E. H.; Thompson, A. L. *New J. Chem.* 2004, 28, 600.
- de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* 2003, 5, 3285.
- Holton, R. A.; Kim, H. B.; Somoza, C.; Liang, F.J.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizedh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 1599.
- Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2843.
- Wu, T.-C (Albermarle). U. S. Patent 5,315,026, 1994.
- Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4738.
- Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5846.
- Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* 2003, 103, 2945.
- Kirmansjah, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 129, 11340.

Nyt om...

....Biller samarbejder med bakterier

En bille *Dendroctonus frontalis*, der lever på fyrretræer i USA, og som er et alvorligt skadedyr udnytter en bakterie i opdrættet af sine larver. Larverne lever af svampe af *Entomocorticium*-slægten, denne svamp lever imidlertid i konkurrence med en anden svamp

Ophiostoma minus. Når billen laver de gange i fyrretræerne, hvor de lægger deres æg, inficerer de samtidig gangene med en bakterie, som de er bærer af. Denne bakterie producerer et fungicid mycangimycin, som virker på den skadelige svamp, men ikke på larvernes fødesvamp.



Carl Th.

Bacterial Protection of Beetle-Fungus Mutualism, *Science* 322 side 63; Beetle Bacteria Wield an Antifungal Agent, *Chemical & Engineering Chemistry*, October 6, 2008, side 47.