

Nobelpreis für Chemie 2010

Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen in der organischen Synthese

Ein wichtiges Werkzeug für die Herstellung neuer Medikamente und Werkstoffe

Brigitte Koliander

Einleitung

In der organischen Chemie geht es immer wieder darum, Synthesewege für neue organische Verbindungen zu entwickeln. Beispielsweise, weil in Lebewesen eine bis dahin unbekannte Substanz entdeckt wurde, die für medizinische Zwecke geeignet scheint und nun in größeren Mengen benötigt wird. Oder weil neue Stoffe benötigt werden, und die ChemikerInnen von einem Stoff mit einer bestimmten Molekülstruktur genau die erwünschten Eigenschaften erwarten. Solche neuen Stoffen können sein: Antibiotika, gegen die es noch keine Resistenzen gibt; organische Leuchtdioden, die Licht bestimmter Wellenlänge abgeben; wirksame Medikamente im Einsatz gegen Krebserkrankungen.

Organische Synthesen

Auf die grundlegende Frage „*Wie stellt man ganz bestimmte organische Stoffe gezielt her?*“ fanden die drei Chemienobelpreisträger neue Antworten.

Der Laie fragt vielleicht: „*Was ist daran so schwierig?*“

Schwierigkeit Nummer 1:

Organische Moleküle sind recht kompliziert aufgebaut

Organische Stoffe besitzen Moleküle, die aus einem Grundgerüst aus C-Atomen aufgebaut sind. An diesem Grundgerüst hängen H-Atome und manchmal auch weitere funktionelle Gruppen (z. B. OH-Gruppen, NH₃-Gruppen...). Diese Moleküle können aus Hunderten bis Tausenden von Einzelatomen bestehen.



Styrol

Abb. 1
Molekül des Stoffes Styrol (Ethenylbenzen) als Beispiel einer relativ einfachen organischen Verbindung

Dipl.-Ing. Mag. Brigitte Koliander, AECC Chemie.
E-Mail: Brigitte.Koliander@univie.ac.at



Ei-ichi Negishi

Akira Suzuki

Richard Heck

Richard Fred Heck

geb. 15. August 1931 in Springfield, Massachusetts, promovierte 1954 an der University of California, Los Angeles (UCLA) bei Saul Winstein. Danach ging er zu Vladimir Prelog an die ETH Zürich. Zurück an der UCLA vertiefte er seine Untersuchung der Nachbargruppen-Effekte. 1956 folgte eine Tätigkeit bei Hercules Powder Co. in Wilmington, Delaware, sowie 1971 an der University of Delaware, wo er sich mit der Organopalladium-Chemie beschäftigte. Dabei entdeckte er die heute so wichtige Heck-Reaktion. Heck ging 1989 in den Ruhestand und wohnt heute auf den Philippinen.

Ei-ichi Negishi

geb. 14. Juli 1935 in Shinkyo/Xinjing, Mandschukuo heute Changchun, Volksrepublik China) erhielt den Ph.D. an der University of Pennsylvania 1963. Er arbeitete einige Jahre für das Pharmaunternehmen Teijin. 1966 wurde er Assistant Professor an der Brown University und kam über Syracuse 1979 an die Purdue University, wo er seitdem lehrt. Seine Hauptarbeitsgebiete sind palladium- oder nickelkatalysierte Kupplungsreaktionen. Werden bei der Kupplungsreaktion Zink-, Aluminium- oder Zirkonium-Organometallverbindungen eingesetzt, so spricht man von einer Negishi-Kupplung.

Akira Suzuki

geb. 12. Sept. 1930 in Mukawa, Hokkaido, wurde 1959 an der Hokkaido-Universität in Sapporo promoviert. Von 1963 bis 1965 arbeitete er als Postdoktorand in Herbert Charles Browns Gruppe an der Purdue University. Von 1973 bis 1994 war er Professor in der Abteilung Angewandte Chemie der Hokkaido-Universität, um Chemieprofessor an der Okayama-Universität und 1995 an der Kurashiki-Universität zu werden. Gastprofessuren führten ihn 1988 an die University of Wales und 2001 an die Purdue University. Suzuki arbeitet auf dem Gebiet der organischen Chemie, genauer untersucht er Organoborverbindungen und deren Anwendungen in Synthese und Organometallchemie. Später untersuchte er die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Organoborverbindungen. Dabei entdeckte er die Suzuki-Kupplung.

Quellen: http://de.wikipedia.org/wiki/Akira_Suzuki
http://de.wikipedia.org/wiki/Richard_F._Heck
http://de.wikipedia.org/wiki/Ei-ichi_Negishi

Schwierigkeit Nummer 2:

Atome sind so winzig klein

Will man organische Stoffe chemisch nachbauen, so erweist sich das als relativ komplizierte Aufgabe. Nahezu unmöglich ist es, die Atome selber herzunehmen, beispielsweise Kohlenstoffatome und Wasserstoffatome – und daraus Schritt für Schritt so ein neues Molekül herzustellen. Es geht einfach nicht, wie im Molekülbaukasten die Atome einzeln herzunehmen und zu großen Molekülen zusammenzubauen – dazu sind die Atome viel zu klein und die Handhabung einzelner Atome ist viel zu schwierig.

Eine andere Idee, die schon einmal ein guter Anfang ist, ist folgende: Man nimmt einen Stoff, dessen Moleküle einen Teil der benötigten Struktur haben, man nimmt einen zweiten, der einen weiteren Teil dieser Struktur einbringt und lässt diese beiden Stoffe miteinander reagieren.

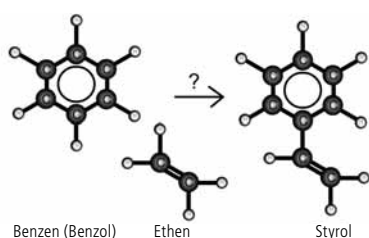


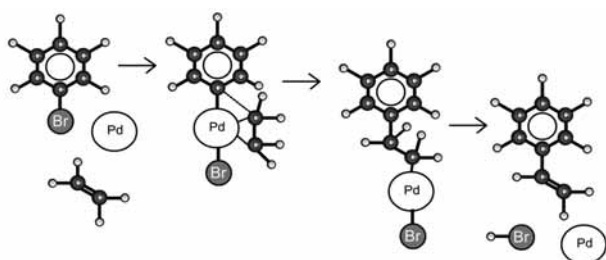
Abb. 2: Fragestellung für ChemikerInnen

Schwierigkeit Nummer 3:

Die Grundgerüste der organischen Verbindungen sind bei Raumtemperatur oft sehr stabil

Die Kohlenstoffatome in den organischen Molekülen haben ihr aufgefülltes Elektronenoktett in der äußersten Schale und keinen Grund, mit anderen Kohlenstoffatomen Bindungen einzugehen. Wenn sich etwas verändert, dann eher an den Seitengruppen oder an den Mehrfachbindungen. Das bedeutet: Mischt man einfach die beiden Stoffe, dann passiert entweder gar nichts, oder es finden chemische Reaktionen statt, die gar nicht gewünscht waren. Will man an den Grundgerüsten etwas verändern, z.B. zwei kleinere C-Ketten zu einer längeren Kette zusammenhängen, so geht das meist nicht, indem man die Stoffe, die diese „Kettenstücke“ als Moleküle besitzen, einfach zusammenmischt.

Palladiumkatalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen in der organischen Synthese

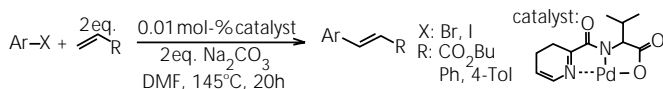


Quellen: http://static.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/Sciback_2010.pdf
http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/info_publ_eng_2010.pdf

Für fortgeschrittene ChemikerInnen:

Aus der aktuellen Literatur einige Andeutungen, unter welchen Bedingungen diese Reaktionen ablaufen und wie die Katalysatoren wirklich aussehen (das elementare Palladium entsteht erst im ersten Reaktionsschritt und wird auch im Lauf der Reaktion oxidiert und reduziert).

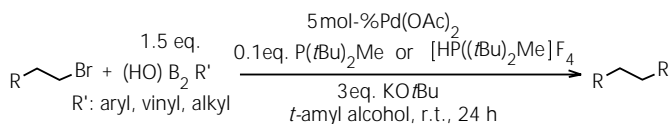
Heck-Reaktion



Trifunctional *N,N,O*-terdentate amido/pyridyl carboxylate Pd(II) complexes were highly active and stable phosphine-free catalysts for Heck and room-temperature Suzuki reactions with high turnover numbers.

M. L. Kantam, P. Srinivas, J. Yadav, P. R. Likhar, S. Bhargava, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 4882-4885

Suzuki-Reaktion



Boronic Acids: New Coupling Partners in Room-Temperature Suzuki Reactions of Alkyl Bromides. Crystallographic Characterization of an Oxidative-Addition Adduct Generated under Remarkably Mild Conditions

J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hill, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 13662-13663.

Anwendungen

Hier kommt noch einmal ein Blitzlicht auf einige wichtige Stoffe, die mit diesen neuen Synthesewerkzeugen hergestellt werden können.

Discodermolid ist ein Giftstoff des Meeresschwammes *Discodermia dissoluta* aus der Karibik. Wie sich zeigte, hemmt diese Substanz Krebszellen. Mit Hecks, Negishis und Suzukis Hilfe kann dieser Stoff nun aus Grundstoffen synthetisch hergestellt werden.

Ähnliches bei **Palytoxin**. Diesen Giftstoff bilden Anemonen- und Korallenarten. Künstlich hergestellt wird derzeit seine medizinische Potenz getestet. Die Hoffnung, neue Antibiotika gegen multiresistente Bakterien zu finden, wird von Varianten des bekannten Wirkstoffs Vancomycin gestützt. Auch sie werden mit palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen hergestellt.

Ein technisches Beispiel: Die **Suzuki-Kupplung** schafft preisgünstige organische Leuchtdioden für dünne Displays und Bildschirme. Erst mit ihr wurde sattes Blau möglich.

Diese Beispiele zeigen, dass auch Grundlagenforschung, wie sie diese drei Chemiker betrieben haben, zu Fortschritten in Medizin und Technik führen kann und dass der von den drei Nobelpreisträgern entwickelte Syntheseweg vielfältig anwendbar ist.