I ALLGEMEINER TEIL

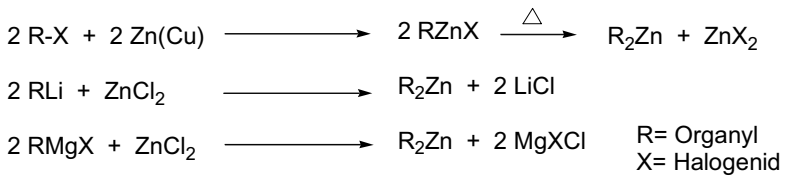
1 EINLEITUNG

1.1 Zink und seine allgemeine Bedeutung für die organische Synthese

Zink ist ein Element der 2. Nebengruppe, das aufgrund seiner abgeschlossenen 3d-Schale und seiner Elektronenkonfiguration $[Ar]3d^{10}4s^2$ in seinen Eigenschaften den Erdalkalimetallen, insbesondere dem Magnesium, ähnelt.[1] In ihrem chemischen Verhalten ähneln Organozinkverbindungen den Magnesiumorganylen und sind entsprechend Nukleophile und Lewissäuren.[2]

Zudem ist Zink im menschlichen Körper als ein essentielles Spurenelement für den Stoffwechsel und für das menschliche Wachstum unentbehrlich; desweiteren hat es eine vorbeugende Wirkung gegen ansteckende Krankheiten wie beispielsweise Malaria und Pneumonie.[3,4] In über 300 Enzymen des menschlichen Körpers wie Oxidoreduktasen, Transferasen, Hydrolasen, Lyasen, Isomerasen und Ligasen ist Zink ein wichtiger Bestandteil.[5] So haben zum Beispiel jene Zinkenzyme eine große Bedeutung, die auf die Spaltung von C-N-Bindungen organischer Amide spezialisiert sind. Andere Zinkenzyme katalysieren die Spaltung von Phosphatbindungen, die Hydrolyse von CO_2 und die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden oder Ketonen.[6,7]

Als erstes Zinkorganyl wurde Diethylzink von *Frankland* durch eine Direktsynthese bereits 1849 dargestellt.[8,9]



Schema 1.1: Darstellungsmöglichkeiten von Zinkorganylen

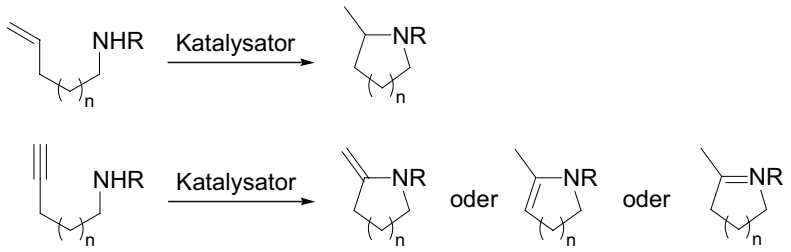
[1] E. Riedel, *Anorganische Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin, **1999**.
[2] C. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie*, Teubner, Stuttgart, **1990**.
[3] G. Parkin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 699.
[4] M. Hambidge, N. Krebs, *J. Pediatr.* **1999**, *135*, 661.
[5] Review: H. Vahrenkamp, *Dalton Trans.*, **2007**, 4751.
[6] B. L.Vallee, D. S. Auld, *Matrix Metalloproteinases Inhib., Proc. Matrix Metalloproteinase Conf.* **1992**, 5.
[7] D. O´Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435.
[8] E. Frankland, *Liebigs Ann.* **1849**, *71*, 171.
[9] N. Krause, *Metallorganische Chemie*, Spektrum, **1996**.

Auch heute noch werden Zinkorganyle durch die Direktsynthese aus organischen Halogenverbindungen und dem elementaren Zink hergestellt. Weiterhin können Zinkorganyle durch Salzmetathese hergestellt werden. Als Edukte dienen hier *Grignard*-Reagenzien, aber auch Organolithium-, -quecksilber-, oder -aluminiumverbindungen, deren Umgesetzung mit $ZnCl_2$ zu den entsprechenden Organozinkverbindungen der Art R_2Zn führt (Schema 1.1). Organozinkverbindungen haben meist eine monomere, lineare Struktur, die zusammen mit ihrer vergleichsweise geringen Polarität dazu führt, dass es sich meist um leichtflüchtige, pyrophore Verbindungen mit niedrigen Schmelz- und Siedepunkten handelt.[10] Im Vergleich zu Lithiumorganylen und *Grignard*-Reagenzien haben Zinkorganyle eine wesentlich geringere Reaktivität. Damit gehen eine höhere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und die Möglichkeit stereoselektiver Additionsreaktionen in der organischen Synthese einher.
Die Anwendungsmöglichkeiten von Zinkorganylen in der synthetischen Chemie, insbesondere für Additionsreaktionen, und das Wissen über die biologische Bedeutung von Zinkenzymen führte dazu, Zinkkomplexe zu synthetisieren, die in der labortechnischen Katalyse Anwendung finden können.
Bereits 1969 wurde von *Inoue et al.* ein heterogenes $ZnEt_2/H_2O$-Gemisch für die Copolymerisation von CO_2 und Propylenoxid entwickelt.[11] Seitdem wurde eine Reihe an Katalysatoren auf Zinkbasis für Copolymerisationsreaktionen synthetisiert.[12] Die Anwendung von Zink in der Katalyse der Hydroaminierung war bisher auf heterogene Katalysatorensysteme limitiert, die als intercalierte Zinksalze in Zeolithen oder Tonen vorliegen.[13,14]

[10] P. Knochel, *Science of Synthesis* **2004**, *3*, 5.
[11] S. Inoue, H. Koinuma, T. Tsuruta, *J. Polym. Sci. Polym. Lett.* **1969**, *7*, 287.
[12] D. J. Darensbourg, M. W. Holtcamp, *Macromolecules* **1995**, *28*, 7577.
[13] G. V. Shanbhag, S. B. Halligudi, *J. Molec. Catal. A* **2004**, *222*, 223.
[14] V. Neff, T. E. Mueller, J. A. Lercher, *Chem. Commun.* **2002**, *8*, 906.

1.2 Hydroaminierung

Bei der Stoffklasse der Amine handelt es sich um eine wichtige Verbindungsklasse, die als Feinchemikalien, medizinische Wirkstoffe oder chirale Zwischenstufen Verwendung finden. Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung, Wege zu finden, auf denen ihre Darstellung ökologisch und ökonomisch günstig verläuft. Normalerweise werden Amine über Mehrstufenreaktionen dargestellt, aus denen eine Reihe an Abfall- und Nebenprodukten resultieren. Die direkte Addition einer N-H-Bindung an eine C-C-Mehrfachbindung, also die Hydroaminierung, bietet von daher eine gute Alternative nach den obigen Gesichtspunkten (Schema 1.2).



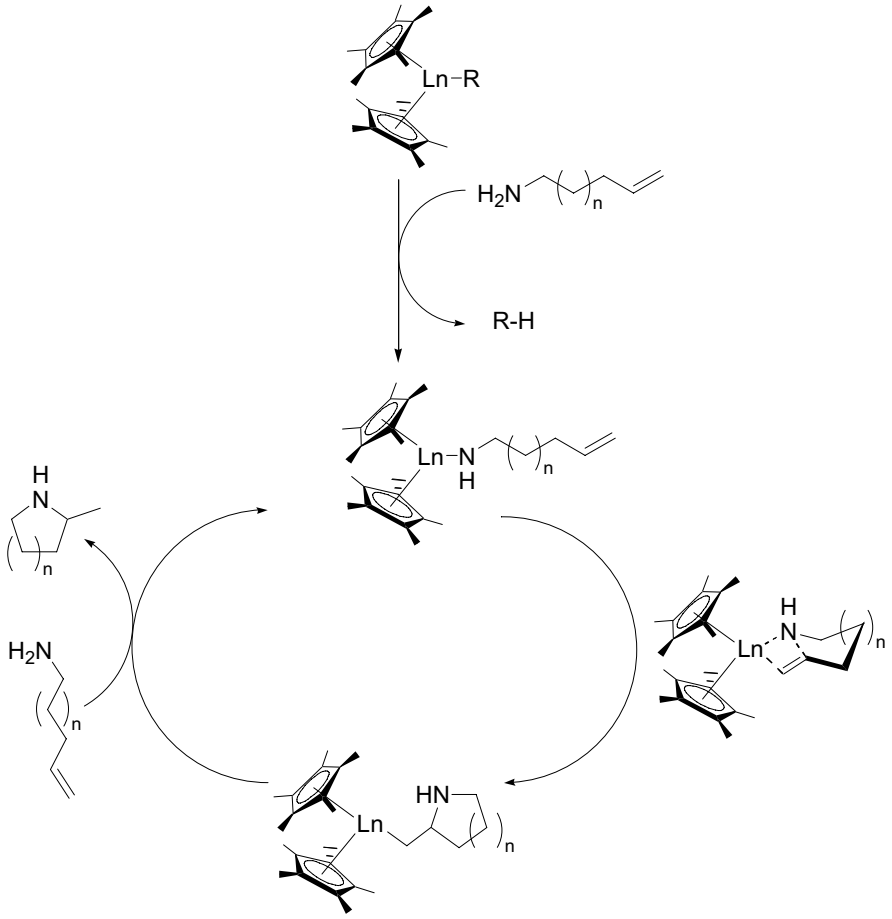
Schema 1.2: Intramolekulare Hydroaminierung von Aminoolefinen und -alkinen

Die Hydroaminierung kann durch Alkali- und Erdalkalimetallverbindungen, durch Verbindungen der frühen Übergangsmetalle (dritte und vierte Nebengruppe,[15,16,17,18, 19]sowie Lanthanoide[20] und Actinoide[21]) sowie Verbindungen der späten Übergangsmetalle (z. B. Münzmetalle und achte Nebengruppe)[22, 23] katalysiert werden. Eine protonenkatalysierte Hydroaminierung ist prinzipiell auch möglich, in der Praxis allerdings auf Substrate mit Vinylareneinheiten oder gespannten Doppelbindungen begrenzt.[24,25]

Bei den Alkali- und Erdalkalimetallen werden für die katalytische Hydroaminierung Metallalkyle (z.B. Butyllithium),[26] Metallamide,[27] Metallhydride[28] und elementare Metalle[29]

[15] I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 935.
[16] F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104.
[17] D. Riegert, J. Collin, A. Meddour, E. Schulz, A. A. Trifonov, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2514.
[18] D. K. Gribkov, K. C. Hultzsch, F. Hampel, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3748.
[19] M. C. Wood, D. C. Leitch, C. S. Yeung, J. A. Kozak, L. L. Schafer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 358.
[20] S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673.
[21] B. D. Stubbert, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6149.
[22] A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6042.
[23] F. E. Michael, B. M. Cochran, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4246.
[24] B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471.
[25] L. L. Anderson, J. Arnold, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14542.
[26] A. Ates, C. Quinet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *9*, 1623.
[27] G. P. Pez, J. E. Galle, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1917.
[28] B. W. Howk, E. L. Little, S. L. Scott, G. M. Whitman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1899.

(*in situ* zu Metallamiden) verwendet. Bei frühen Übergangsmetall- und Lanthanoid-Katalysatoren waren Organolanthanoid-Komplexe der Art Cp^*_2LnR (mit $Cp^*= \eta^5\text{-}C_5Me_5$, Ln = La, Nd, Sm, Y, Lu und R= H, Alkyl) die ersten, die auf eine effektive Katalyse der intramolekularen Hydroaminierung nicht-aktivierter Olefine erfolgreich getestet wurden.[30] Der Mechanismus der Lanthanoid-katalysierten Hydroaminierung wurde durch *Marks*[20] aufgeklärt und von *Tobisch*[31,32,33] theoretisch betrachtet. Schema 1.3 stellt den Mechanismus der Katalyse am Beispiel des Typs Cp^*_2LnR dar. Im ersten Schritt findet eine Aktivierung des Stickstoffatoms durch den Präkatalysator Cp^*_2LnR unter Abspaltung von Wasserstoff bzw. eines Alkans statt.[34]

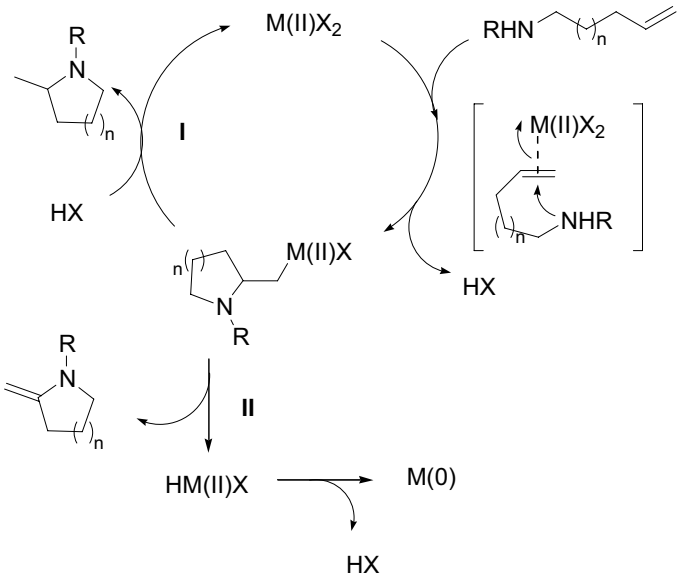


Schema 1.3: Mechanismus der Lanthanoid-katalysierten intramolekularen Hydroaminierung nach Marks[20,31,32,33]

[29] R. Wegler, G. Pieper, *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 1.
[30] M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4108.
[31] S. Tobisch, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11979.
[32] S. Tobisch, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6372.
[33] S. Tobisch, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2520.
[34] H. C. Aspinall, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1807.

Dabei bildet sich eine Metallamidspezies. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt verläuft über ein zyklisches Intermediat. Dabei erfolgt die Insertation der Doppelbindung in die Ln-N-Bindung und es resultiert eine Alkylmetallspezies. Durch Addition eines weiteren Aminoolefins kommt es zur Abspaltung des zyklischen Produktes und Rückgewinnung der aktiven Katalysatorspezies.

Bei der katalysierten Hydroaminierung durch die späten Übergangsmetalle wie beispielsweise Kupfer,[35] Palladium,[36] Platin,[37] Gold,[38,39] Quecksilber[40] oder Thallium[41] wird im Gegensatz dazu zunächst die Doppelbindung des Aminoolefins durch Anlagerung an das Metallzentrum aktiviert (Schema 1.4).



Schema 1.4: Hydroaminierung unter Aktivierung der Doppelbindung mit späten Übergangsmetallen[42]

Der Alkylmetallkomplex wird im nächsten Schritt unter Protolyse der M-C-Bindung in das gewünschte Produkt umgebaut und der katalytische Kreislauf beginnt durch Rückgewinnung der ursprünglichen Metallspezies von vorn. In einer möglichen Konkurrenzreaktion findet eine β-H-Eliminierung des Alkylmetallkomplexes unter Bildung eines Enamins und einer Hydridometallspezies statt, die wiederum durch reduktive Eliminierung zum elementaren Metall reagiert.

[35] E. D. Edstrom, Z. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7039.
[36] E. W. Stern, M. L. Spector, *Proc. Chem. Soc. London* **1961**, 370.
[37] A. Panunzi, A. D. Renzi, G. Paiaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3488.
[38] X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747.
[39] C. Brouwer, C. He, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1744.
[40] J. Barluenga, A. M. Bayon, J. Perez-Prieto, G. Asensio, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5053.
[41] M. B. Gasc, A. Lattes, J. J. Perie, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703.
[42] L. S. Hegedus, in *Comp. Org. Synth., 4* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 551.

Tabelle 1.1 gibt eine Übersicht über die Vor- und Nachteile bekannter Metallkatalysatoren für die Hydroaminierung wieder. Während die Komplexe der frühen Übergangsmetalle und der Lanthanoide einerseits die Hydroaminierung bereits mit geringer Katalysatorbeladung und niedrigen Temperaturen (teilweise bei Raumtemperatur) katalysieren, sind sie andererseits aufgrund ihrer Oxophilie stark empfindlich gegenüber Feuchtigkeit und Luft und haben nur eine geringe Toleranz gegenüber polaren funktionellen Gruppen. So können z. B. Ethergruppen des Substrats irreversibel an das Metallzentrum koordinieren, so dass dadurch die Anwendungsmöglichkeiten dieser Metallkatalysatoren eingeschränkt sind.

Tabelle 1.1: Vor- und Nachteile verschiedener Metalle für die Hydroaminierungskatalyse

	Alkali- und Erdalkalimetalle	***Frühe Übergangsmetalle und Lanthanoide***	***Späte Übergangsmetalle***
Vorteile	• preiswert	• hohe Aktivitäten • geringe Katalysator-beladung • relativ niedrige Reaktionstemperaturen	• hohe Selektivität • breite Toleranz gegenüber polaren funktionellen Gruppen
Nachteile	• meist hohe Temperaturen und Drücke für hohe Umsätze Luftempfindlichkeit • durch hohe Basizität und Nukleophilie • Einschränkung des Substratspektrums	• extreme Empfindlichkeit gegenüber Luft und Feuchtigkeit • geringes Substratspektrum	• teuer • giftig • geringe Aktivität

Die späten Übergangsmetalle sind wesentlich weniger aktiv in der Katalyse, was einerseits den Vorteil der höheren Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen am Substrat mit sich bringt. Andererseits werden sie in der Reaktion oftmals stöchiometrisch eingesetzt, was sich gerade bei giftigen und allergenen Metallverbindungen wie z. B. denen des Nickels oder teuren wie z. B. denen des Platins als Nachteil erweist.[43]

Bei den preiswerten Alkali- und Erdalkalimetallverbindungen sind schließlich meistens hohe Drücke und Temperaturen notwendig. Zusätzlich schränken ihre hohe Basiziät und Nukleophilie das Substratspektrum und damit ihren Einsatz für die Katalyse ein. Eine Ausnahme bilden das von *Hill et al.* synthetisierte β-Diketiminatocalciumbis(trimethylsilyl)-amid $[\{HC(C(Me)_2N\text{-}2,6\text{-}i\text{Pr}_2C_6H_3)_2\}\text{-}Ca\{N(SiMe_3)_2\}(THF)]$, [44] die chiralen Diamidobi-

[43] L. Fadini, A. Togni, *Chem. Commun.* **2003**, *1*, 30.
[44] M. R.Crimmin, I. J. Casely, M. S. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2042.

naphthyldilithiumsalze von *Hultzsch et al*[45] und $[\{AT(iPr)\}Ca\{N(SiMe_3)_2\}(THF)]_2$ (AT(*i*Pr) = 2-(isopropylamino)-troponat) und $[\{ATI(iPr)_2\}Ca\{N(SiMe_3)_2\}\text{-}(THF)_2]$ ($ATI(iPr)_2$ = *N*-isopropyl-2-(isopropylamino)troponiminat)[46] von *S. Datta* aus unserer Arbeitsgruppe. Die Katalysen mit diesen Komplexen laufen bei 60 °C, teilweise sogar bei Raumtemperatur mit sehr guten Ausbeuten ab.

[45] P. H. Martínez, K. C. Hultzsch and F. Hampel, *Chem. Commun.* **2006**, 2221.
[46] S. Datta, P.W. Roesky, S. Blechert, *Organometallics* **2007**, *26,* 4392.