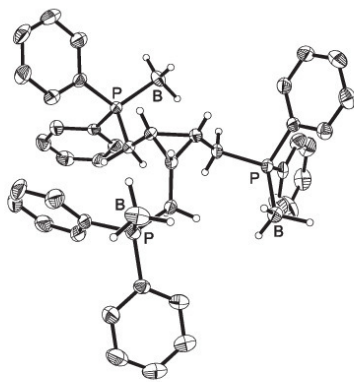




Heiko Schill (Autor)
**Zur Synthese von *cis*-1,2,3-trisubstituierten
Cyclopropanen und ihrer Anwendung als TriCYP-
Liganden in Pd-katalysierten Reaktionen**

Heiko Schill

**Zur Synthese von *cis*-1,2,3-tri-
substituierten Cyclopropanen und
ihrer Anwendung als TriCYP-Liganden
in Pd-katalysierten Reaktionen**



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2195>

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

A. Einleitung

“The most exciting phrase to hear in science, the one that heralds new discoveries, is not ‘Eureka!’ but ‘That’s funny...’”

*Isaak Asimov, Biochemiker und Schriftsteller,
1920–1992*

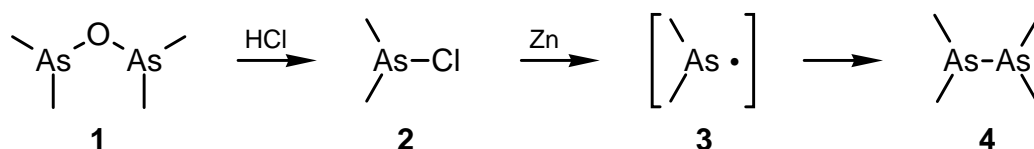
Die Geschichte der metallorganischen Chemie begann nicht weit von Göttingen vor rund 175 Jahren in Kassel. Dort wurde FRIEDRICH WÖHLER 1831 Lehrer an der neugegründeten „höheren Gewerbeschule“, und stellte unter anderem Diethyltellur her.^[1] WÖHLER verfolgte diese Entdeckung zunächst nicht weiter und wechselte 1836 nach Göttingen auf den vakanten Lehrstuhl für Chemie.

Sein Nachfolger in Kassel wurde der Privatdozent ROBERT WILHELM BUNSEN, der sich der Untersuchung der CADET’schen Flüssigkeit widmete, einer übelriechenden und giftigen Substanz, die LOUIS CLAUDE CADET DE GASSICOURT schon 1760 erhalten hatte, als er bei seiner Suche nach Geheimtinten Arsenik As_2O_3 und Kaliumacetat zusammen zur Rotglut erhitzte. BUNSEN isolierte ohne Rücksicht auf seine Gesundheit eine pyrophore Verbindung aus diesem Gemisch, der er die Zusammensetzung $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{As}_2\text{O}$ zuschrieb und die er „Kakodyloxyd“ (wahrscheinlich von „κακός“ = stinkend und altlt. „odos“ = Geruch) nannte. Heute weiß man, daß es sich bei dieser Verbindung um Bis(dimethylarsanyl)oxid (**1**) handelte.

Zu jener Zeit war noch nichts über die modernen Konzepte der chemischen Bindung, der Valenz oder Bindigkeit und der Konstitution von organischen Verbindungen bekannt. Stattdessen wurde die Theorie von JÖNS JACOB BERZELIUS, bei dem es sich um einen der bekanntesten Chemiker seiner Zeit han-

delte, allgemein anerkannt und verbreitet, nach der organische Verbindungen gleich ihren anorganischen Gegenstücken aus verschiedenen geladenen Unter-einheiten bestünden. So sollte zum Beispiel ein Alkohol aus einer Alkyl-Ein-heit und einer Alkohol-Einheit zusammengesetzt sein. Ein Ziel vieler Chemi-ker jener Zeit bestand in der Isolierung dieser als „Radikale“ bezeichneten Einheiten, die den Metallen in der Anorganik gleichen sollten. Jedoch schei-terten alle Versuche, die in dieser Richtung unternommen wurden.

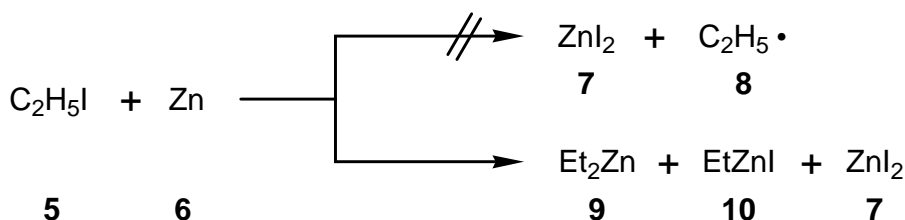
BUNSEN beschrieb die Darstellung und Analyse des „Kakodylradikals“ und behauptete damit, die Theorie BERZELIUS bewiesen zu haben.^[2] Viele seiner Zeitgenossen schlossen sich dieser Überzeugung an. In einer trick-reichen abgeschmolzenen Apparatur, die mit Kohlendioxid als Schutzgas gespült worden war, erhitze BUNSEN 2 und aktivierte Zinkspäne und erhielt so ein farbloses Öl, welches sich an der Luft spontan entzündete. In bewun-dernswerter Weise gelang ihm die Isolierung, Reinigung und Analyse die-ser Verbindung, die er für das „Kakodylradikal“ hielt. Wie man heute weiß, erhielt er stattdessen Tetramethyldiarsan (4), das aus der Dimerisierung der freien Radikale 3 stammte (Schema 1).



Schema 1. Darstellung des vermeintlichen „Kakodylradikals“ 4 durch BUN-SEN.^[2]

Auch wenn BUNSEN damit die Darstellung eines freien Radikals nicht gelungen war, so gelang ihm die Synthese und Beschreibung weiterer metall-organischer Verbindungen aus der Kakodylreihe. Seine Bekanntheit führte damit bereits im 19. Jahrhundert Schüler aus der ganzen Welt nach Deutsch-land, die in seinem Labor arbeiten wollten.

Einer dieser Schüler war EDWARD FRANKLAND, ein Engländer, der nach der Methode seines Mentors die Darstellung des freien Ethylradikals versuchen wollte. Dazu ließ er Zink auf Iodethan (5) unter Luftausschluß einwirken.^[3] Anstelle des erwarteten Ethyls 8 erhielt er Diethylzink (9) und Ethylzinkiodid (10) (Schema 2). Diese Methode wird noch bis heute zur Darstellung von metallorganischen Verbindungen verwendet.



Schema 2. Darstellung der ersten Zink-organischen Verbindungen nach FRANKLAND.

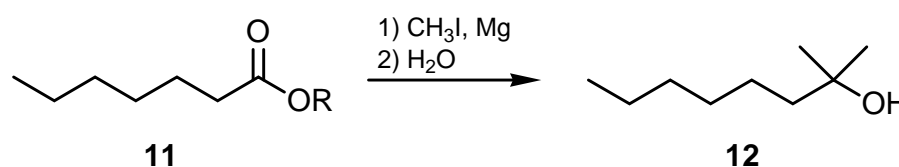
FRANKLAND gelang wenige Jahre später auch die Synthese der ersten Quecksilberorganyle, die lange Zeit als vielseitig verwendbare Reagenzien zur Gewinnung anderer Metallorganyle durch Alkylübertragung dienten, durch die Einwirkung von Quecksilberamalgam auf Alkylhalogenide.^[4] Er prägte auch den Begriff „metallorganisch“.

In den folgenden Jahren nach 1849 wurde eine Vielzahl von Hauptgruppenorganyle durch verschiedene Forscher dargestellt und beschrieben. Wichtige Namen, die in diese Periode gehören, sind unter anderem LÖWIG und SCHWEIZER, die im Jahr 1852 die Darstellung von Et_4Pb , Et_3Sb und Et_3Bi publizierten,^[5] HALLWACHS und SCHAFARIK, die 1859 über die Synthese von RAlI_2 und R_2AlI berichteten,^[6] und WANKLYN, der 1866 mit Et_2Mg erstmals eine Magnesium-organische Verbindung beschrieb.^[7]

LUDWIG MOND, ein früherer Schüler BUNSENS, entdeckte 1890 zufällig das Nickeltetracarbonyl bei der Einwirkung von Kohlenmonoxid auf feinverteiltes Nickelpulver.^[8] Die farblose und extrem flüchtige Flüssigkeit erhielt auf-

grund ihrer hohen Toxizität bald den Spitznamen „liquid death“. Bis in die heutige Zeit wird der von ihm danach entwickelte MOND-Prozeß zur Gewinnung von Reinstnickel angewendet. Obwohl SCHÜTZENBERGER bereits 1868 mit $[\text{Pt}(\text{CO})\text{Cl}_2]_2$ den ersten bekannten Carbonylkomplex überhaupt dargestellt hatte, war $\text{Ni}(\text{CO})_4$ der Startpunkt, von dem aus die systematische Erforschung der Übergangsmetallcarbonyle begann. Nickeltetracarbonyl war zudem die erste metallorganische Verbindung, die in großem Maßstab für industrielle Anwendungen hergestellt wurde.

Ein weiterer Meilenstein in der metallorganischen Chemie wurde mit den Arbeiten von PHILIPPE BARBIER gelegt, der 1899 die Reaktion von Iodalkanen mit Magnesium zu den Alkylmagnesiumiodiden publizierte (Schema 3).^[9]

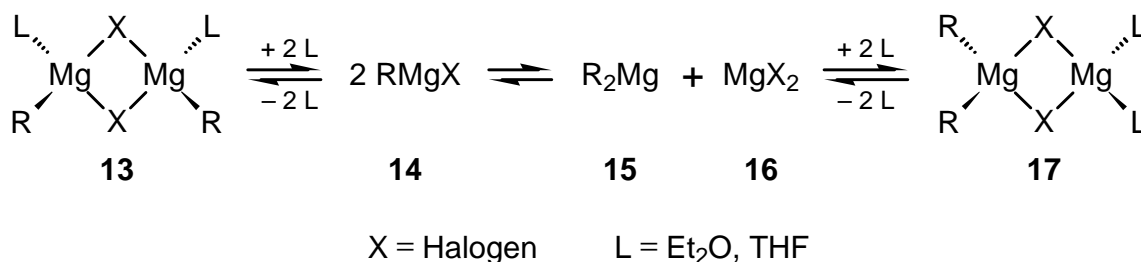


Schema 3. Die erste publizierte GRIGNARD-Reaktion nach BARBIER.^[9]

Die Reaktion wurde von seinem Schüler VICTOR GRIGNARD zunächst während dessen Doktorarbeit und dann in eigener Verantwortung weiter ausgebaut.^[10] Die Alkylmagnesiumhalogenide werden heute nach ihm GRIGNARD-Verbindungen genannt und entwickelten sich schnell zu wichtigen und sehr vielseitigen Werkzeugen in der organischen Synthesechemie. In der heutigen Zeit werden sie auch großtechnisch angewandt.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts begann das Zeitalter der modernen Metallorganik. 1909 gelang WILLIAM J. POPE mit der Darstellung von Trimethylplatiniodid Me_3PtI die Synthese des ersten σ -Übergangsmetallorganyls.^[11] WILHELM SCHLENK stellte 1917 die ersten Organolithium-Verbindungen mittels Transalkylierung her.^[12] Er studierte neben den Organometallverbindun-

gen des Lithiums auch die des Magnesiums und formulierte 1929 das später nach ihm benannte SCHLENK-Gleichgewicht, nach dem in Lösungen von GRIGNARD-Verbindungen verschiedene Magnesium-Spezies nebeneinander vorliegen (Schema 4).^[13]



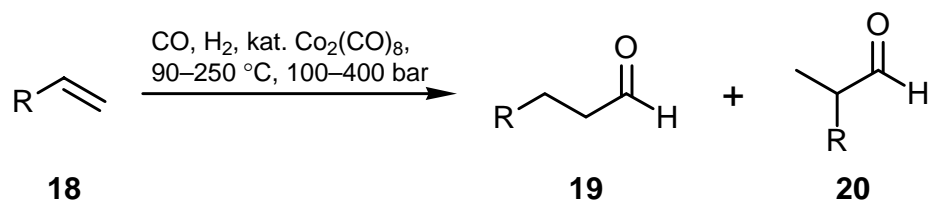
Schema 4. Das SCHLENK-Gleichgewicht.

KARL ZIEGLER vereinfachte um 1930 die Synthese der wertvollen Lithiumorganyle und ermöglichte so die breitere Anwendung dieser vielseitigen Reagenzien.^[14]

Zum Ende der 30er Jahre des letzten Jahrhunderts vollzog sich ein wichtiger Wandel. Obwohl seit damals und noch bis heute ständig neue Organometallverbindungen dargestellt und charakterisiert wurden, begann sich daneben ein neues Feld der Organometallchemie zu etablieren. Die Metallorganyle schafften den Sprung aus den Labors in industrielle Prozesse. Außerdem wurden die ersten Verfahren vorgestellt, in denen die Metallorganyle als Zwischenstufen oder als Katalysatoren eine wesentliche Rolle spielten.

Ein katalytisches „Verfahren zur Herstellung sauerstoffhaltiger Verbindungen“ wurde von OTTO ROELEN 1938 zum Patent angemeldet.^[15] Es handelt sich bei dem mittlerweile allgemein „Hydroformylierung“ genannten Prozeß um ein bis heute wichtiges Verfahren zur Gewinnung linearer **19** und verzweigter Aldehyde **20** aus Alkenen **18** in Gegenwart von Synthesegas (CO + H₂) (Schema 5). Der ursprüngliche Katalysator war Octacarbonyldico-

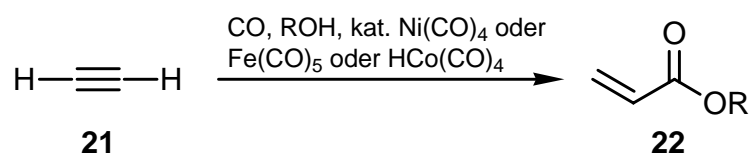
balt, welches in situ vermutlich zum Hydridokomplex $\text{HCo}(\text{CO})_3$, der eigentlich katalytisch aktiven Spezies, reagiert.



Schema 5. Die Hydroformylierung nach ROELEN zur Gewinnung von Aldehyden.

Vor allem die linearen Aldehyde **19** sind begehrte Rohstoffe und werden im 100 000 Tonnen-Maßstab hergestellt. In modernen Varianten der Hydroformylierung werden heute Rhodiumkomplexe mit Phosphanliganden eingesetzt, die höhere Selektivitäten und Standzeiten als die zuvor verwendeten Cobalt-Komplexe aufweisen.

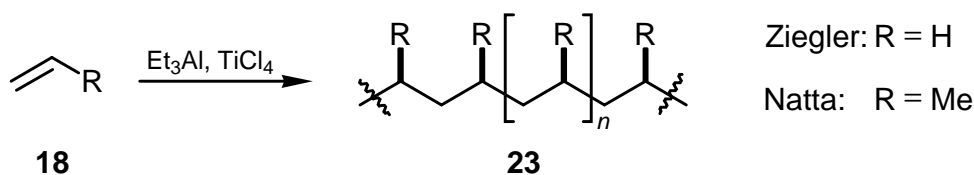
Ab 1939 forschte WALTER REPPE an Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen von Alkinen. Das vielleicht wichtigste Beispiel für diesen Reaktionstyp stellt die Synthese von Acrylsäureestern **22** aus Ethin (**21**), Kohlenmonoxid und Alkoholen dar (Schema 6).^[16,17] Über diesen Prozeß werden heute Acrylate im 100 000 Tonnen-Maßstab pro Jahr hergestellt.



Schema 6. REPPE-Carbonylierung zur Darstellung von Acrylsäureestern.

In den Jahren 1954 und 1955 gelangen KARL ZIEGLER die Polymerisation von Ethen (**18**, $\text{R} = \text{H}$)^[18] und GUILIO NATTA die Polymerisation von Pro-

pen (**18**, R = Me)^[19] bei Normaldruck unter der Einwirkung eines Gemisches von Triethylaluminium und Titantetrachlorid als Katalysator. Dieser später nach seinen Entdeckern ZIEGLER-NATTA-Verfahren benannte Prozeß liefert Polyethylen und Polypropylen, die gegenüber den bis dahin bekannten Polymeren höhere Festigkeiten und bessere Werkstoffeigenschaften aufwiesen (Schema 7).

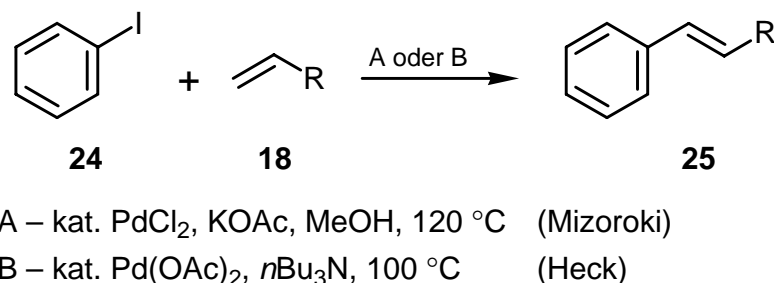


Schema 7. ZIEGLER-NATTA-Polymerisation von Alkenen.

In den folgenden Jahrzehnten wurden eine Vielzahl von verschiedenen katalytischen Prozessen sowohl im Labor- als auch im industriellen Maßstab entwickelt. Unter den industriell angewandten Verfahren finden sich neben der Hydroformylierung und der REPPE-Carbonylierung vor allem heterogene und homogene Varianten der Hydrierung, z. B. unter Verwendung des sogenannten WILKINSON-Katalysators oder chiral modifizierter Katalysatoren zur enantioselektiven Hydrierung, sowie Oxidationen, wie z. B. der WACKER-Prozeß, SHARPLESS-Epoxidierungen und -dihydroxylierungen und viele andere Verfahren.

Zu Beginn der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts begann eine neue Art von C-C-Verknüpfungsreaktion in den Laboratorien für Aufsehen zu sorgen. Quasi gleichzeitig arbeiteten die Gruppen um TSUTOMU MIZOROKI und RICHARD F. HECK an der Olefinierung von Arylhalogeniden. Zunächst wurden solche Umsetzungen von HECK unter Verwendung von Organoquecksilber-, Organozinn- oder Organoblei-Verbindungen sowie stöchiometrischen Mengen an Palladiumchlorid beschrieben.^[20] Schließlich aber veröffentlicht-

ten beide Gruppen kurz nacheinander katalytische Varianten dieser Reaktion (Schema 8).^[21,22]



Schema 8. Olefinierung von Iodbenzol (**24**) nach MIZOROKI und HECK.

Das allgemeine Interesse an der später HECK-Reaktion genannten Umsetzung blieb zunächst relativ gering. Trotzdem baute HECK seine Methode in den folgenden Jahren systematisch zu einer breit anwendbaren und sehr vielseitigen Methode zur Olefinierung von Aryl- und Vinylhalogeniden aus.

Etwa zu derselben Zeit wurden mit den sogenannten „Kreuzkupplungen“, d.h. der Kupplung eines Aryl- oder Vinylhalogenids mit einer Organometallverbindung, andere Palladium-katalysierte C-C-Verknüpfungen gefunden und stetig weiterentwickelt. Ihre heutige Bedeutung läßt sich sofort an der großen Zahl an Namensreaktionen absehen, die für Reaktionen dieses Typs geprägt wurden: TAMAOKI, KUMADA und CORRIU führten die Kupplung zwischen Vinyl- oder Arylhalogeniden und Magnesiumorganyle unter Verwendung von Nickelkomplexen 1972 ein,^[23,24] NEGISHI benutzte 1977 Zinkorganyle, aber auch Aluminium- oder Zirkoniumorganyle.^[25] STILLE untersuchte ab 1978^[26] die von KOSUGI et al. schon 1977 publizierten Kreuzkupplungen mit Organozinnderivaten^[27] so gründlich und erschöpfend, daß sie heute seinen Namen tragen. SUZUKI nutzte ab 1979 Bororganyle^[28] und SONOGASHIRA kuppelte ab 1980 Alkine und organische Halogenide unter Kupfer-Cokatalyse.^[29]

Auch wenn nach den ersten Berichten über diese Reaktionen teilweise noch keine Phosphane als Liganden zugesetzt worden waren, erkannte man sehr bald, daß Phosphanliganden die Reaktionen entscheidend beschleunigen können. Im Laufe der Jahre wurden für viele Anwendungen in zum Teil sehr langwierigen Optimisierungsreihen Liganden entwickelt, die die Ausbeuten zum Teil erheblich verbesserten oder die Reaktionen überhaupt erst ermöglichten. Auch die stereochemische Induktion bei der Umsetzung prochiraler Edukte konnte erst durch die Anwendung von chiralen Liganden gelingen.

Nach einem „Dornröschenschlaf“ während dessen nur sporadisch über die Mechanismen und die Anwendungsbreite der Palladium-katalysierten C-C-Verknüpfungsreaktionen geforscht wurde, begann in der Mitte der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts schließlich der unaufhaltsame Aufstieg dieser Reaktionen, die sich mittlerweile zu vielseitigen Standardwerkzeugen in der organischen Chemie entwickelt haben. Neben der Entwicklung von enantioselektiven Varianten,^[30,31] wurden die Reaktionen auch auf die Knüpfung von C-N-, C-O- und anderen Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen ausgedehnt.^[32,33] Eine ganze Reihe von hervorragenden Übersichtsartikeln behandelt zwar meist nur Teilaspekte des gigantisch gewachsenen Gebiets,^[30,31,33–42] doch es existieren auch mindestens zwei vollständige Übersichten.^[40,43]

Trotz dieser gewaltigen Fortschritte, die in den letzten Jahrzehnten erreicht wurden, und der schon selbstverständlichen Anwendung in den Forschungslabors werden die Übergangsmetall-katalysierten Bindungsknüpfungen in der Industrie aus verschiedenen Gründen erst in wenigen Fällen eingesetzt.^[41,44,45]

Einer dieser Gründe ist der Preis für Palladium und Palladiumverbindungen. Seit der generellen Einführung der Abgaskatalysatoren in PKW sind die Preise für Palladium in zuvor ungeahnte Höhen gestiegen und steigen noch weiter an, da ein Großteil des weltweit verfügbaren Palladiums von