



Klaas Jan Lohmann (Autor)  
**Synthese chiraler thiophenhaltiger Liganden und  
ihre Anwendung in der asymmetrischen  
Übergangsmetallkatalyse**

Jan Klaas Lohmann

---

**Synthese chiraler thiophenhaltiger Liganden  
und ihre Anwendung in der asymmetrischen  
Übergangsmetallkatalyse**

---



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3275>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

## ALLGEMEINER TEIL

### 1 Einleitung

Im Jahr der Chemie 2003 sind sich in der westlichen Welt nur wenige Menschen bewußt, wie stark die chemische Forschung und Industrie zu ihrem Wohlstand beitragen. In vielen Bereichen – von der Pharmazie und Lebensmittelchemie über die Kunststoff- und Farbenchemie bis zum Pflanzenschutz und der Düngemittelproduktion – bildet die moderne Chemie die Grundlage unseres hohen Lebensstandards, was sich in einem dramatischen Anstieg der Lebenserwartung von unter 50 Jahren im Jahre 1900 auf 77 Jahre am Beginn des 21. Jahrhunderts widerspiegelt.

Trotz der enormen auch wirtschaftlichen Bedeutung der chemischen Industrie, sie ist fünftgrößter Arbeitgeber in Deutschland, finden nur gelegentliche Unfälle Aufmerksamkeit in der Öffentlichkeit und es wird ihr generell ein schlechtes Image bescheinigt. So wird ihr nachgesagt, sie verschmutze Luft, Boden und Wasser. Tatsache ist jedoch, dass die chemische Industrie im Bezug auf Emissionen strengen Reglementierungen und ständiger Überwachung unterliegt. Natürlich hat in der Produktion die Forderung nach hohen Ausbeuten und die Vermeidung von Nebenprodukten nicht nur ökologische Gründe, sondern sie folgt auch handfesten ökonomischen Überlegungen: Je mehr Nebenprodukte entstehen, desto kostenintensiver ist deren Abtrennung und Entsorgung, was den zu erzielenden Gewinn schmälert.

Die Katalyse industrieller Prozesse spielt aufgrund atomökonomischer Überlegungen eine Hauptrolle bei der Suche nach möglichst effizienten und umweltschonenden Synthesen.<sup>1</sup> Die heterogene Metallkatalyse hat sich in der Industrie seit mehr als hundert Jahren bewährt. Angefangen mit Prozessen wie z. B. dem Kontaktverfahren zur Synthese von Schwefelsäure über Neuerungen wie z. B. dem Haber-Bosch-Verfahren zur Darstellung von Ammoniak gibt es heute eine große Bandbreite an Prozessen, die durch Metalle katalysiert werden.<sup>2</sup> Der größte Teil der Endprodukte, die heutzutage auf dem Markt erhältlich sind, haben zumindest einen solchen katalytischen Prozess durchlaufen.

In den letzten Jahrzehnten gewinnt auch die homogene Übergangsmetallkatalyse immer mehr an Bedeutung. Probleme wie die schwierige Katalysatorrückgewinnung

und eine unzureichende Lebensdauer der Katalysatoren werden zunehmend gelöst. Das Rhône-Poulenc-Verfahren zur Synthese von Butyraldehyd aus Propen ist ein Musterbeispiel für die industrielle Anwendung der homogenen Katalyse.

Da vor allem für die Synthese von Wirkstoffen meist enantiomerenreine Grundbausteine benötigt werden, ist man bemüht, eine asymmetrische Synthese mit chiralen Liganden durchzuführen, die eine nahezu ausschließliche Bildung eines Enantiomers ermöglicht. Für fast jede Metall-katalysierte Reaktion ist mittlerweile eine asymmetrische Variante verfügbar. Die Chemiker, die maßgeblich an der Erfindung und Entwicklung der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse beteiligt waren, sind unlängst mit dem Nobelpreis ausgezeichnet worden. *Sharpless*,<sup>3</sup> *Noyori*<sup>4</sup> und *Knowles*<sup>5</sup> wurden für ihre bahnbrechenden Beiträge zur asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse mit dem begehrtesten aller Preise belohnt. *Sharpless* wurde für seine Beiträge zur asymmetrischen Oxidation von Alkenen geehrt. Die Osmium-katalysierte *Sharpless*-Bishydroxylierung und die Titan-katalysierte *Sharpless*-Epoxidierung sind vielseitige Synthesemethoden, die bei der Synthese zahlreicher Naturstoffe Verwendung fanden. *Noyori* und *Knowles* wurden für ihre Arbeiten im Bereich der asymmetrischen Reduktionen von Alkenen und Ketonen ausgezeichnet. Während *Noyori* die Bandbreite der Substrate, die asymmetrisch hydriert werden können, durch intensive Katalysatorforschung maßgeblich erweitert hat, brachte *Knowles* die asymmetrische Hydrierung vom Labormaßstab in die industrielle Anwendung. L-DOPA, einem Medikament zur Behandlung der *Parkinsonschen* Krankheit, kann durch seine Forschung mit >95 % *ee* im industriellen Maßstab hergestellt werden.

Enzyme und Mikroorganismen gewinnen derzeit immer mehr an synthetischer Bedeutung: Mit Enzymcocktails lassen sich oftmals ohne aufwendige Schutzgruppenoperationen komplexe Strukturen aufbauen.<sup>6</sup> Solche Enzyme werden auch im industriellen Maßstab zur Racematspaltung verwendet, um chirale Grundstoffe für Pharma- und Pflanzenschutzchemie herzustellen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese chiraler thiophenhaltiger Liganden und ihrem Einsatz in asymmetrischen Palladium-katalysierten Reaktionen. Durch den Einsatz der heterocyclischen Liganden verspricht man sich eine gesteigerte Reaktivität und bessere Selektivität in den untersuchten asymmetrischen Reaktionen.

## 2 Palladium-katalysierte Reaktionen

In den letzten Jahrzehnten hat eine große Vielfalt von Methoden, die unter Palladiumkatalyse neue C-C-Bindungen formen, das Repertoire des organischen Chemikers zum Aufbau komplexer Moleküle bereichert. Ohne die Methoden von *Stille*, *Suzuki*, *Sonogashira*, *Negishi* und *Kumada* scheint die moderne organische Synthesechemie unmöglich.<sup>7</sup> Diese leistungsfähigen Kreuzkupplungsreaktionen zeichnen sich durch hohe Kompatibilität mit zahlreichen funktionellen Gruppen, milden und variierbaren Reaktionsbedingungen und leicht zu handhabenden Katalysatoren aus. Die herausragende Methode von *Heck* und die Palladium-katalysierte allylische Substitution (*Tsuji-Trost*-Reaktion) werden im Folgenden im Detail diskutiert.

### 2.1 Die Heck-Reaktion

Die Palladium-katalysierte Umsetzung von Aryl-, Vinyl- und Benzylhalogeniden oder -triflaten mit Alkenen und Alkinen wurde im Jahre 1968 von *Heck*<sup>8</sup> entdeckt und hat sich seitdem zu einer der wichtigsten katalytischen Methoden der C-C-Verknüpfung in der organischen Chemie entwickelt.<sup>9</sup> Die meist milden Reaktionsbedingungen und die Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen gestatten den Aufbau komplexer Moleküle, was in zahlreichen Naturstoffsynthesen demonstriert werden konnte. Der zunehmende Erfolg der *Heck*-Reaktion ist neben den meist untoxischen Katalysatoren und variierbaren Reaktionsbedingungen auch der permanenten Erweiterung ihrer Anwendbarkeit zu verdanken. So sind heute neben chemo- und regioselektiven auch enantioselektive *Heck*-Reaktionen möglich. Durch die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme gelingt es in zunehmendem Maße, die sonst unreaktiven aber industriell interessanten Chloraromaten einzusetzen.

Der bereits bei der Entdeckung der *Heck*-Reaktion vorgeschlagene Mechanismus wurde durch intensive Forschungsarbeiten erweitert und ergänzt. Allerdings ist es bis heute nicht gelungen, den tatsächlichen Ablauf der Reaktion in allen Teilschritten aufzuklären. So ist die Frage nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der *Heck*-Reaktion noch nicht vollständig geklärt. Der in Abb. 1 dargestellte

Katalysezyklus erlaubt jedoch eine genaue Vorhersage der möglichen Reaktionsprodukte.

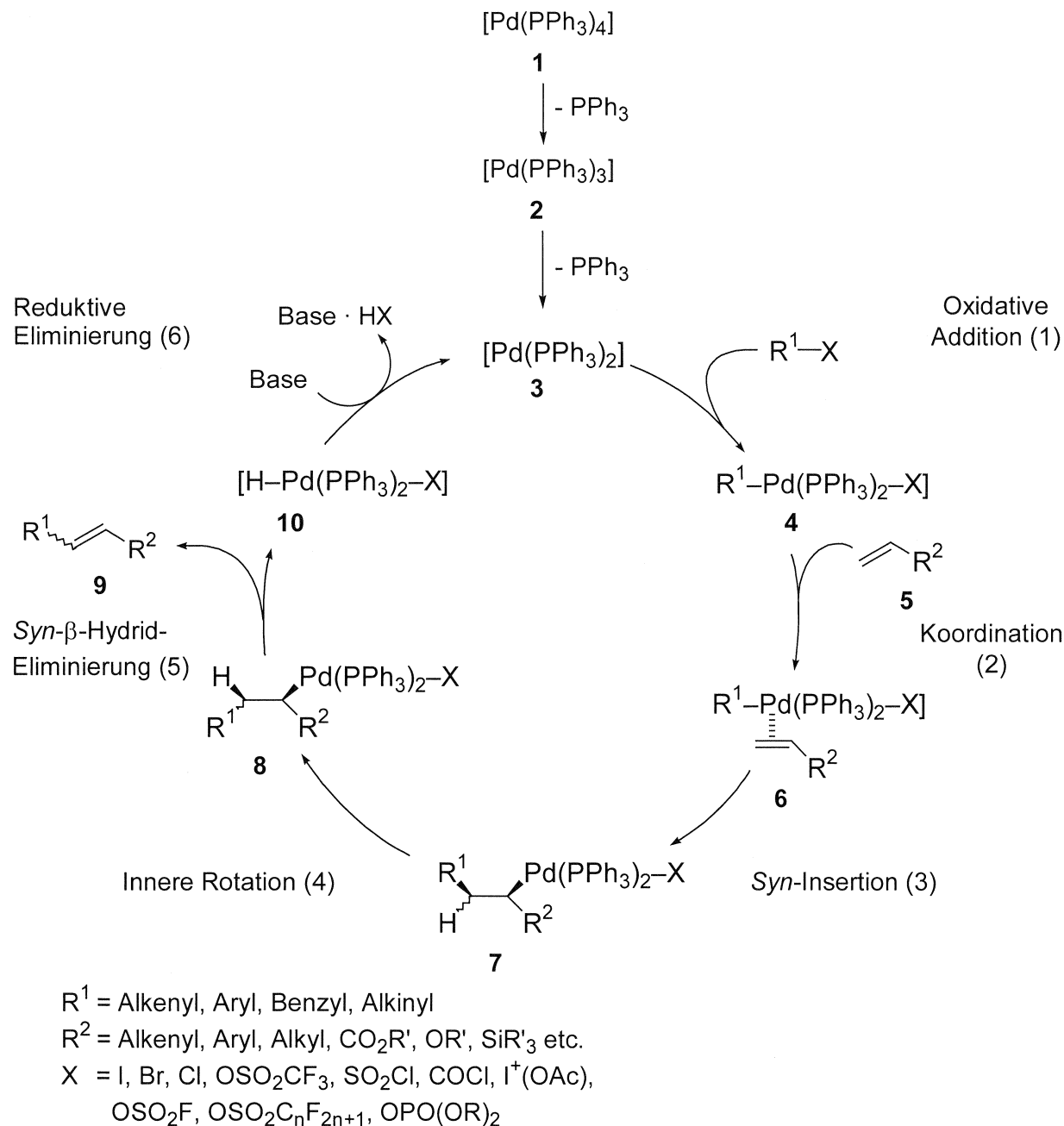
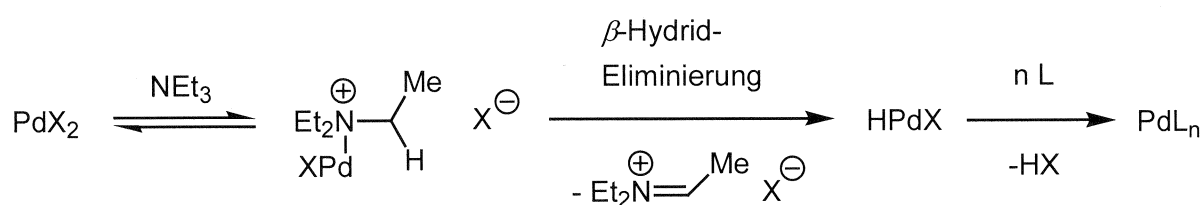


Abbildung 1. Postulierter Katalysezyklus der Heck-Reaktion.

### 2.1.1 Der Katalysator

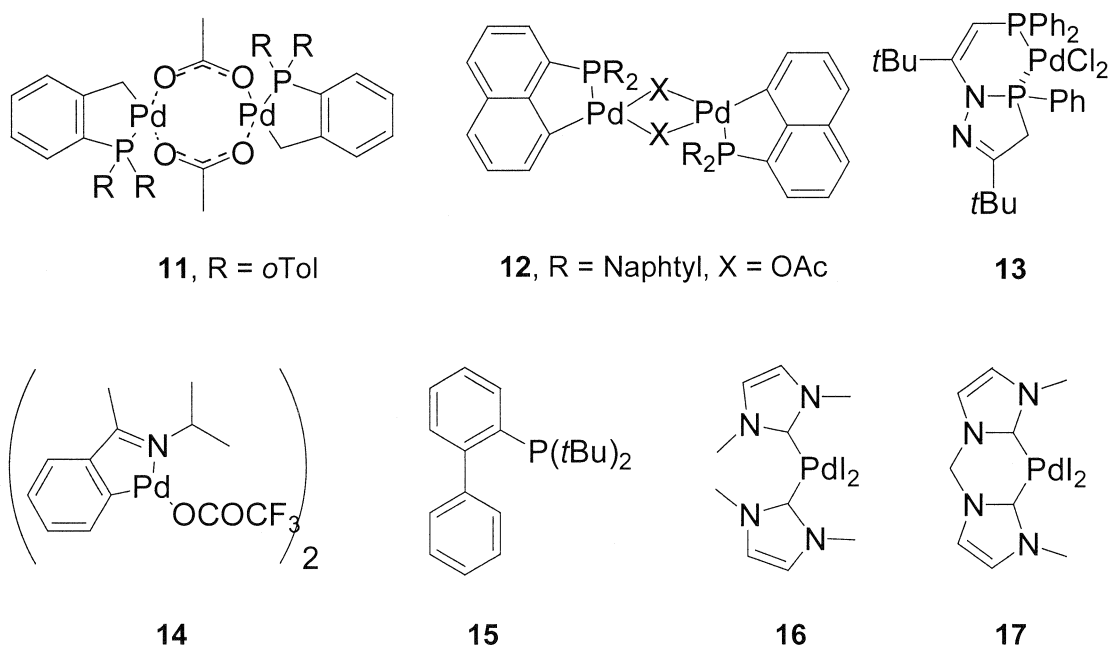
Man nimmt an, dass eine koordinativ ungesättigte 14-Elektronen-Palladium(0)-Spezies **3** den katalytisch wirksamen Komplex darstellt. Eine solche Palladium(0)-Spezies mit freien Koordinationsstellen ist auf verschiedene Weise zugänglich. In dem häufig verwendeten Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) **1** liegt das

Palladium bereits in der Oxidationsstufe Null vor. In Lösung verliert der Komplex nacheinander zwei Liganden und generiert somit die katalytisch aktive Spezies **3**. Diese ist ebenso durch die Verwendung der Palladium(0)-Dibenzylidenaceton-Komplexe  $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$  oder  $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{dba}$  unter Zusatz von Triphenylphosphan zugänglich. Darüberhinaus können auch Palladium(II)-Salze wie  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  oder  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  eingesetzt werden, die vor Eintritt in den Katalysezyklus *in situ* reduziert werden müssen. Diese Reduktion kann durch das Lösungsmittel, die Alkenkomponente,<sup>10</sup> ein als Base zugesetztes Amin<sup>11</sup> (Abb. 2) oder einen Phosphan-Liganden<sup>12</sup> geschehen.



**Abbildung 2.** Reduktion von Palladium(II)-Salzen durch ein tertiäres Amin.

Die oben vorgestellten herkömmlichen Katalysatorsysteme sind allerdings aufgrund der Spaltung der Kohlenstoff-Phosphor-Bindung bei Temperaturen oberhalb von 120 °C nicht stabil. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Palladium-Katalysatoren und Liganden gefunden, die eine größere thermische Stabilität besitzen und durch höhere Umsatzzahlen eine Verringerung der Katalysatormenge erlauben (Abb. 3).



**Abbildung 3.** Neue Palladium-Katalysatoren und Liganden.