

# **Zirconium und Titan in der organischen Synthese (Teil II)**

Vortrag von Falco-Magnus Meyer

Inhalt:

Einleitung .....	2
1 Zirconium katalysierte Reaktionen von Alkenen.....	2
2 Chirale Zirconiumkatalysatoren für die enantioselektive Synthese.....	5
3 Titan(II) Alkoxide .....	10
4 Zusammenfassung.....	12
5 Literatur.....	13

## Einleitung

---

Während sich Palladium, Kupfer und Nickel katalysierte Reaktionen in der organischen Synthese etabliert haben, hat die Chemie des Zirconium und des Titans mit einigen wenigen Ausnahmen, zum Beispiel als Schwarz-Reagenz oder als Ziegler-Natta Katalysator bei Polymerisationsverfahren, noch keine breite Anwendung gefunden.

Die Erforschung der frühen Übergangsmetalle Zirconium und Titan hat jedoch in den letzten Jahren stark zugenommen.[1] Die Synthese von organometallischen Komplexen dieser Metalle hat gezeigt, dass sie vielseitig einsetzbar sind.

So können stereospezifische Kupplung von Alkenen durch Organozirconium-Komplexe katalysiert werden. Chirale Analoga dieser Komplexe finden Anwendung in der asymmetrischen organischen Synthese.

Mit der Entwicklung einfacher handhabbarer Organotitan-Komplexe, die der Chemie der Organozirconium-Komplexe ähneln, ist ein breites Anwendungsspektrum dieser frühen Übergangsmetalle entstanden.

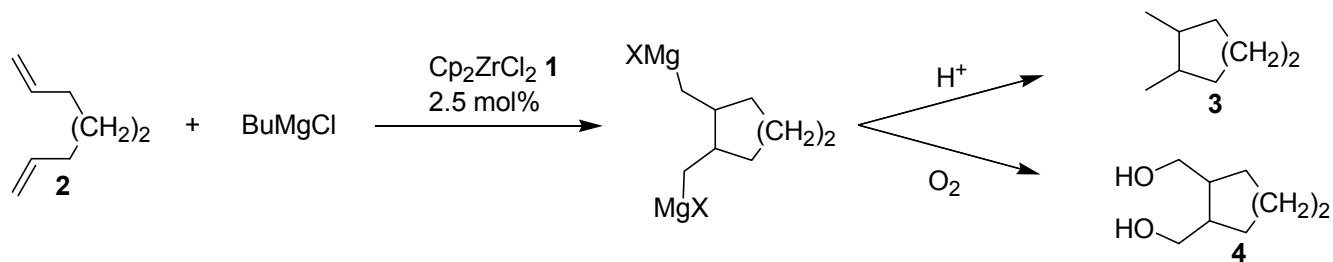
## 1 Zirconium katalysierte Reaktionen von Alkenen

---

Der Einsatz von Zirconiumkomplexen in stöchiometrisch Mengen ist bereits bekannt und findet Anwendung in der synthetischen Organischen Chemie. Studien haben ergeben, dass Zirconiumkomplexe zur reduktiven Kupplung von Alkenen mit Magnesiumreagenzien auch in katalytischen Mengen verwendet werden können.[2]

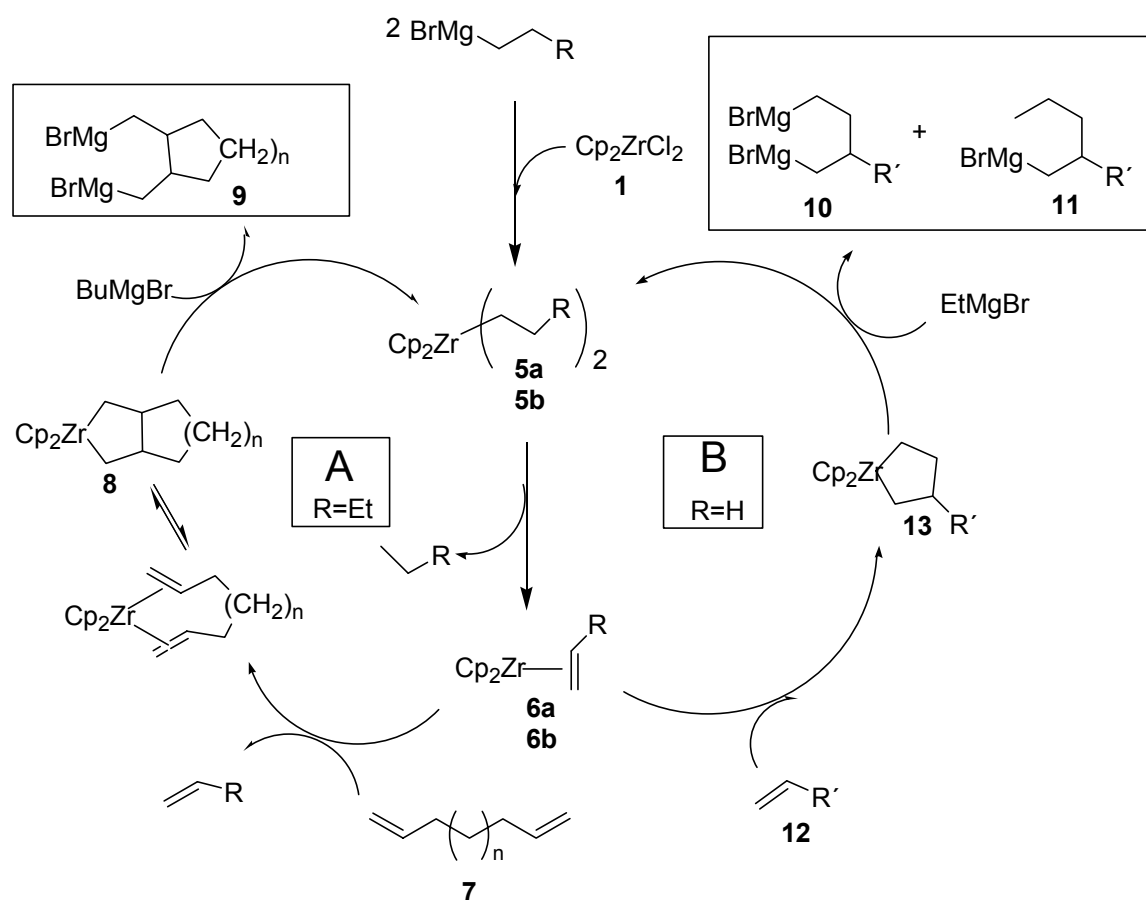
Zirconocene, hergestellt aus Zirconocendichlorid (**1**) und Butyllithium, sind hochwirksame stöchiometrische Reagenzien für den regio- und stereoselektiven reduktiven Ringschluss von nichtkonjugierten Dienen.[2] In der Gegenwart von  $\text{Bu}_2\text{Mg}$  oder  $\text{BuMgX}$  kann diese Ringschlussreaktion von Dienen mit katalytischen Mengen an Zirconiumkomplexen durchgeführt werden. So entsteht bei der Reaktion von 1,7-Octadien (**2**) mit  $\text{BuMgCl}$  (1.5 eq.) in Gegenwart von 2.5 mol% Zirconocendichlorid (**1**) nach saurer Aufarbeitung 1,2-Dimethylcyclohexan (**3**) (90-100%, 82:18 *cis:trans*).

Oxidative Aufarbeitung ergibt das Diol (1,2-bis(Hydroxymethyl)cyclohexan) (**4**) (siehe Schema 1.1).



**Schema 1.1 Ringschluss von nichtkonjugierten Dienen**

Bei der Reaktion von terminalen Alkenen stellte sich heraus, dass der Einsatz von BuMgCl zu Produktgemischen führt, jedoch die Verwendung von EtMgBr oder Et<sub>2</sub>Mg unter Zugabe von stöchiometrischen Mengen an Zirconocendichlorid (1) zu einer Reaktion mit hoher Regioselektivität führt.[2] Wie in dem Schema 1.2 ersichtlich ist, können mono- als auch difunktionalisierte Produkte entstehen. Dabei hat die Wahl der Reaktionsbedingungen einen großen Einfluss. So führt die Verwendung von THF als Lösungsmittel nur zum monofunktionalisiertem Produkt. Der vorgeschlagene Mechanismus kann folgendermaßen dargestellt werden:



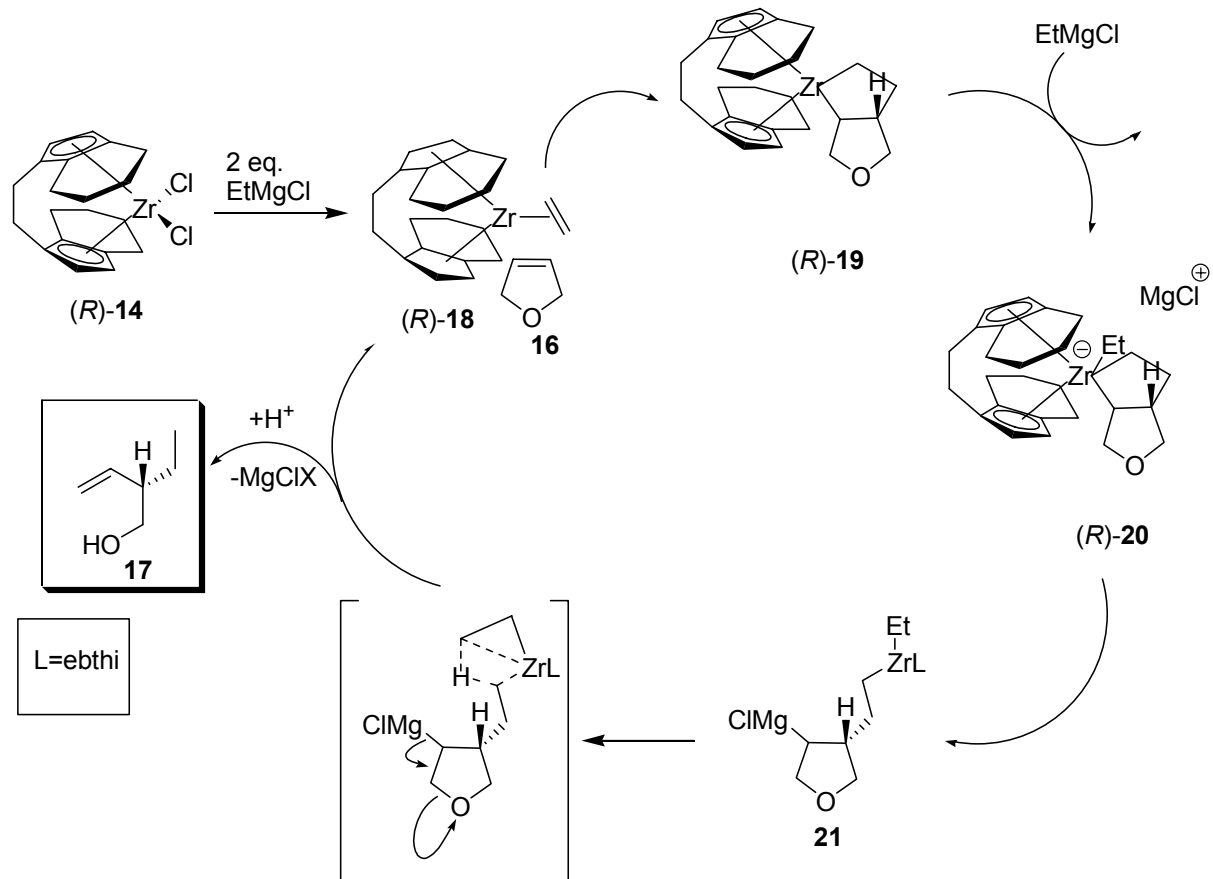
**Schema 1.2 Mechanismus der Reaktion von Dienen und terminalen Alkenen**

In Teil A des Mechanismus ist dargestellt, wie sich das Dibutylzirconocen (**5a**) durch die Reaktion von Zirconocendichlorid (**1**) mit BuMgBr bildet. Durch Eliminierung von Butan entsteht das Zirconocen-Buten-Addukt (**6a**). Dieses so entstandene Zirconiumcarben kann nun mit seiner freien Valenz mit den  $\pi$ -Elektronen des Diens **7** wechselwirken. In dem nächsten Schritt wird das Buten durch das Dien **7** ersetzt und es bildet sich ein Metallzyklus **8**. Die Transmetallierung von Metallzyklus und BuMgBr ergibt das Produkt **9** und das regenerierte Dibutylzirconocen (**5a**).

In Teil B des Mechanismus ist dargestellt, wie sich die Alkan Produkte **10** oder **11** in der Gegenwart von EtMgBr bilden. Dabei reagiert das Diethylzirconocen (**5b**) zum Zirconium-Ethen-Komplex (**6b**) (ist wie das Zirconocen-Buten-Addukt in Teil A eine Zirconiumcarben Spezies). Aufgrund der unterschiedlichen Reaktivitäten zwischen EtMgBr und BuMgBr ist das Zirconium-Buten-Addukt (**6a**) substitutionslabiler als das Zirconium-Ethen Addukt (**6b**). Das bedeutet, dass das Ethen noch nicht aus dem Komplex verdrängt ist wenn die Kupplung mit dem terminalen Alken (**12**) erfolgt. Dabei bildet sich das substituierte Zirconacyclopentan (**13**), welches dann durch Transmetallierung zu den Dimagnesium- **10** oder Monomagnesium-Produkten **11** (abhängig von den Reaktionsbedingungen) führt.



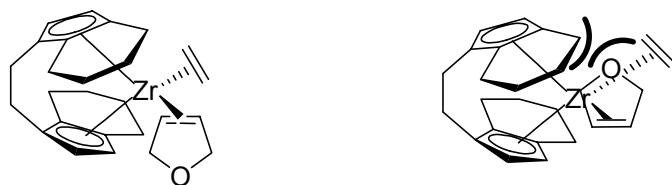
Der vorgeschlagene Mechanismus ist in Schema 2.1 dargestellt. Die asymmetrische Carbomagnesierung wird durch die Bildung des chiralen Zirconocene-Ethen-Komplex (*R*)-**18** aus ((*ebthi*)ZrCl<sub>2</sub>) (*R*)-**14** und EtMgCl eingeleitet. Die Kupplung von Alken **16** und (*R*)-**18** führt zu dem Metallacyclopentan **19**. Dieser reagiert dann mit EtMgCl zum Zirconat **20**, welches durch einen Zr-Mg Metallaustausch zu **21** umgesetzt wird. Durch anschließende  $\beta$ -Hydrideliminierung und intramolekulare Magnesium Alkoxid Eliminierung entsteht das Produkt **17** unter Regenerierung von (*R*)-**18**.



**Schema 2.1 Mechanismus der enantioselektiven Alkylierung von Furan**

Warum haben (*ebthi*)Zr katalysierte Reaktionen ein so hohes Maß an Enantioselektivität bezüglich der Bildung einer neuen C-C Bindung? Es ist wahrscheinlich, dass der Grund für die hohe Enantioselektivität die Minimierung von ungünstigen sterischen Wechselwirkungen zwischen Komplex und Heterocycclus ist.[3]

Wie die Abbildung 2.2 zeigt ist die alternative Möglichkeit der Addition mit starker sterischer Abstoßung zwischen Alken und der Cyclohexylgruppe des chiralen Liganden verbunden.



**begünstigt**


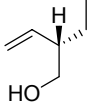

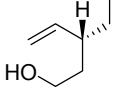
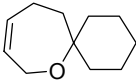
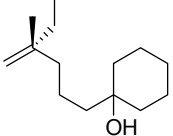
**nicht begünstigt**

**Abbildung 2.2 Wechselwirkungen zwischen Komplex und Heterocyclus**

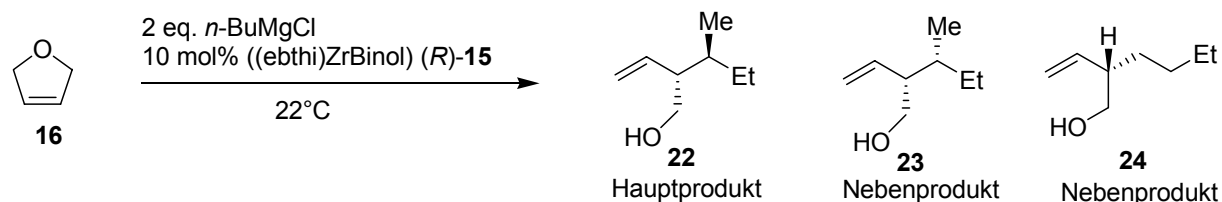
Hingegen ergibt sich bei der Reaktion von terminalen Alkenen bei gleichen Reaktionsbedingungen geringe oder keine Enantioselektivität. Das lässt sich durch die Abwesenheit eines Alkenylsubstituenten (des Kohlenstoffatoms, das die Bindung mit dem Zr eingeht) begründen, und somit sterische Wechselwirkungen eine nicht so bedeutende Rolle spielen.

Weitere folgende Edukte können zu den in Tabelle 2.1 dargestellt Produkten umgesetzt werden.

**Tabelle 2.1**

<b>Edukt</b>	<b>Produkt</b>	<b>ee (%)</b>	<b>Ausbeute (%)</b>
		<b>&gt;97</b>	<b>65</b>
		<b>95</b>	<b>73</b>
		<b>92</b>	<b>75</b>

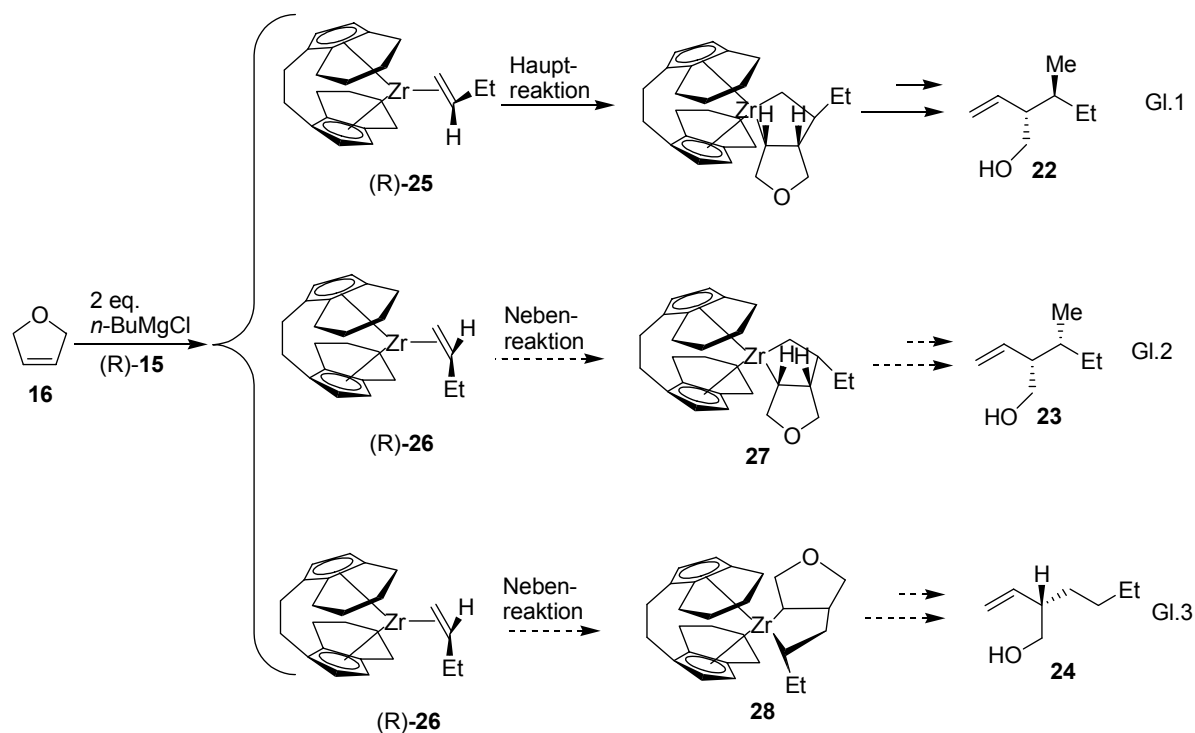
Alkylierungen mit längerkettigen Alkylmagnesiumverbindungen (*n*-BuMgCl) haben Ausbeuten von 35-40%, jedoch entstehen verschiedene Regio- und Diastereoisomere.[1] Dieses ist am Beispiel von Furan dargestellt.



### Beispiel 2.2 Alkylierung von Furan mit *n*-BuMgCl

Mit 2,5-Dihydrofuran (**16**) als Edukt entsteht eine Mischung aus verzweigten **22**, **23** und *n*-Alkyl **24** Produkten.

Diese Beobachtungen lassen sich mit Hilfe der in Schema 2.2 dargestellten Reaktionsgleichungen erklären.



### Schema 2.2 Reaktionsmöglichkeiten der Alkylierung von Furan mit *n*-BuMgCl

Das Schema kann mit zwei Aussagen zusammengefasst werden:

1) Der Zirconium-Alken Komplex kann in zwei diastereomeren Formen auftreten (*R*)-**25** *syn* (bezüglich Cyclohexyl- und Ethylgruppe) und als (*R*)-**26** *anti*. Diese Intermediate können dann zu den verschiedenen diastereomeren Produkten **22** und **23** weiterreagieren (Gleichung 1 und 2). Beispiel 2.2 zeigt, dass die Addition beschrieben durch Gleichung 1 bevorzugt wird.

Mechanistische Studien haben ergeben, dass weder das *anti* noch das *syn* (ebthi)Zr-Alken Isomer ((*R*)-**25**) und ((*R*)-**26**) bevorzugt gebildet werden, jedoch das *syn* Metallocene-Alken-Diastereomer reaktiver ist.

2) Die Gleichungen 2 und 3 zeigen, dass Carbomagnesierung zum verzweigten Produkt **23** als auch zum *n*-Alkylprodukt **24** führen kann. Das verzweigte Isomer **23** entsteht wenn das Alkene Edukt **16** von der höher substituierten Seite des Zirconocen-Alken-Komplex (*R*)-**26** eingeführt wird (Gleichung 2). Verläuft die Reaktion hingegen an der niedriger substituierten Seite des Zirconocen-Alken-Komplex (*R*)-**26** entsteht das *n*-Alkylprodukt **24** (Gleichung 3). Die beiden isomeren Metallacyclopentane **27** und **28** stehen in Konkurrenz zueinander und bilden dann die beiden isomeren Produkte **23** und **24**.

### 3 Titan(II) Alkoxide

---

Die Herstellung von divalenten Titan Komplexen und deren Einsatz in der Organischen Chemie hat in den vergangenen Jahren großes Interesse geweckt. Wie auch bei den Zirconium-Komplexen wurden auch Equivalente für divalente Titan Komplexe entwickelt. Einer dieser Komplexe ist das  $(\eta^2\text{-Propen})\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$  (**29**) welches aus  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (**30**) und zwei Equivalenten  $i\text{-PrMgX}$  in situ hergestellt wird und als „ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ “-Carben-Equivalent verwendet wird.[1]

Weitere Ti(II) Verbindungen und deren Darstellung sind in Tabelle 3.1 gezeigt.

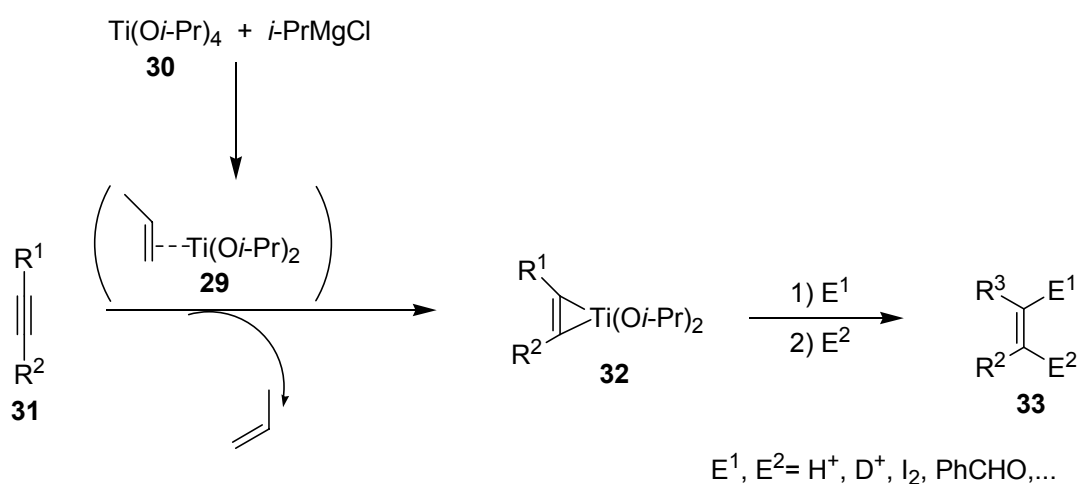
**Tabelle 3.1**

Ti(II) Reagens:	Darstellbar durch:
„ $\text{TiCp}_2$ “	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 + \text{Na}$ oder $\text{Mg}$
$\text{  -TiCp}_2$	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 + 2\text{EtMgBr}$
$\text{  -Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$	$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4 + 2 i\text{-PrMgCl}$

Da sich der  $(\eta^2\text{-Propen})\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ -Komplex (**29**) aus den im Vergleich zu anderen Reagenzien günstigen Ausgangskemikalien  $i\text{-PrMgX}$  und  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (**30**) herstellen lässt, ist er von ökonomischer Bedeutung. Des weiteren enthält der Komplex keine speziellen Liganden wie Cyclopentadienylgruppen oder Phosphine, sondern nur Propen- und Isopropoxygruppen, die in einer späteren wässrigen Aufarbeitung mit der wässrigen Phase abgetrennt werden können und so die Isolierung des Produktes erleichtern.[1] Aus diesen Gründen ist  $(\eta^2\text{-Propen})\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$  (**29**) ein praktisch gut einsetzbares divalentes Titan-Reagens in Hinsicht auf large-scale Synthesen.

Während der Reaktion eines internen Alkins **31** mit  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (**30**) und zwei Äquivalenten  $i\text{-PrMgCl}$  (die aktive Titan(II) Spezies entsteht in situ) entsteht das  $(\eta^2\text{-Alkin})\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$  (**29**) durch den Austausch des koordinierten Propen mit dem entsprechenden Alkin **31**.

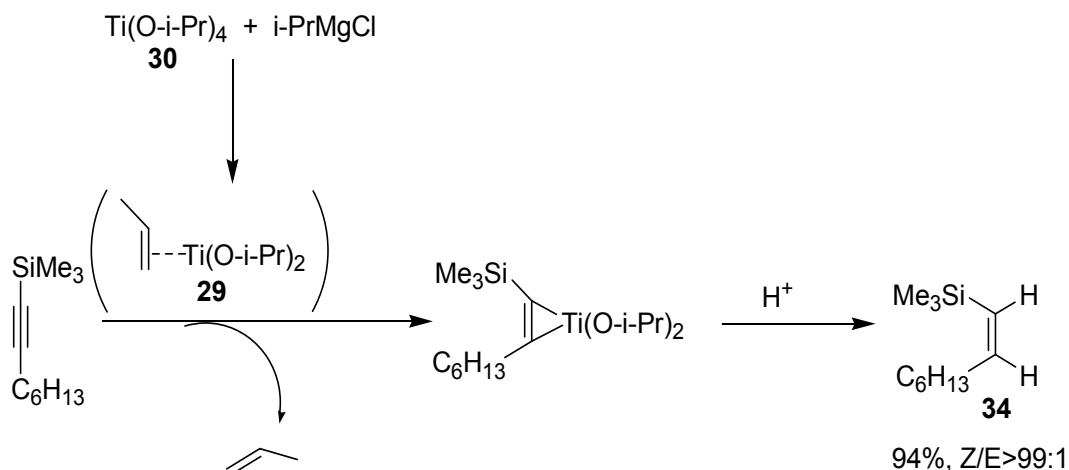
Entscheidend für das Gelingen der Reaktion ist die Alkylgruppe des Grignard-Reagens ( $n\text{-PrMgX}$ ,  $s\text{-BuMgX}$  und  $t\text{-BuMgX}$  reagieren nicht). Der entstandene Alkin-Komplex **32** kann, wie in Schema 3.1 gezeigt, mit Elektrophilen weiter zum Alken **33** reagieren. Damit bietet diese Reaktion die Möglichkeit einer „Ein-Topf-Reaktion“ zur Herstellung von di-, tri- und tetrasubstituierten Alkenen aus Alkinen.[1] Der Vorteil dieser Methode liegt neben den oben erwähnten günstigen Ausgangsverbindungen in der einfachen Laborarbeit (kein Schutzgas).



**Schema 3.1** Reaktion des divalenten Titan-Reagens mit einem Alkin

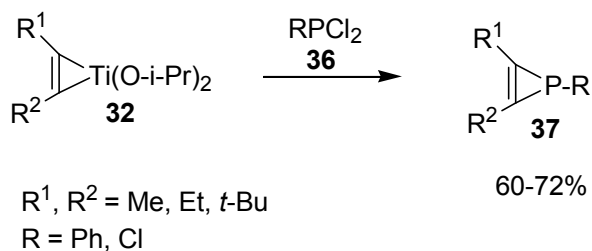
Bei der Hydrolyse des Titan-Acetylen-Komplex **32** entsteht in situ ausschließlich das entsprechende *cis*-Alken. Folglich ist diese Reaktion eine gute „Ein-Topf-Methode“ zur Herstellung von *cis*-Alkenen aus Alkinen als Alternative zur Hydrierung von Alkinen mit Lindlar-Katalysatoren und  $\text{H}_2$ .

So wird diese Reaktion wie in Beispiel 3.1 gezeigt zur Herstellung von *cis*-Vinylsilanen **34**.



### Beispiel 3.1 Herstellung von *cis*-Vinylsilanen

Die Reaktion von Acetylen-Titan-Komplexen **32** mit Dichlorphosphinen (**36**) führt zu Phosphirane **37** wie in Schema 3.2 gezeigt. Bei der gleichen Reaktion mit einem  $\text{Cp}_2\text{Ti}$ -Acetylen-Komplex verläuft die Reaktion nur langsam und mit geringen Ausbeuten.[1]



### Schema 3.2 Herstellung von Phosphirane

## 4 Zusammenfassung

Die Arbeiten diverser Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass Zirkonium katalysierte Reaktionen durch ihre hohen Ausbeuten, ihrer exzellenter Selektivitäten über ein großes Potential in der organische Chemie verfügen.[2]

Eine vielversprechende Anwendung ist der katalytische Einsatz von Zirkonium zum Aufbau von Kohlenstoffringsystemen, die sich durch Metallaustausch auf Magnesium, besonders gut weiter funktionalisieren lassen.

Der Einsatz von chiralen Zirkonium-Katalysatoren stellt ein gutes Hilfsmittel im Bereich der asymmetrischen Synthese dar. So bieten chirale Zirkonium-Katalysatoren die Möglichkeit

enantioselektive Reaktionen durchzuführen, bei denen andere chiralen Katalysatoren nicht effektiv sind.

In der Industrie könnten Titan Reagenzien Aufgrund der geringeren Kosten, der einfacheren Handhabung eine Alternative zu den Zirconium Reagenzien bietet.

## 5 Literatur

---

- [1] Marek, I., „Titanium and Zirconium in Organic Synthesis“, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [2] Knight, K.S.; Waymouth, R.M., J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 6268.
- [3] Didiuk, M.T.; Johannes, C.W.; Morken, J.P., Hoveyda, A.H., . Am. Chem. Soc. **1995**, 117, 7097.