

Enantioselektive Metathese

Vortrag im Rahmen des Seminars zum
organisch-chemischen Fortgeschrittenen Praktikum
SS 2006

Georg Platz
Hannover, den 29.05.2006

Inhalt

1. Historie
2. Enantioselektivität bei Metathesen
3. Mechanismus
 - a. allgemeiner Mechanismus einer Metathese
 - b. Chiralität im Mechanismus
 - c. Kinetik der Regioselektivität
4. Katalysatoren
 - a. Molybdän-Katalysatoren
 - b. Ruthenium-Katalysatoren
5. Reaktion
 - a. Zugang zum „cno-face“
 - b. Blockierung des „cno-face“
6. Anwendungen
7. Ausblick der Forschung
8. Literatur

1. Historie

Das Konzept der Metathesen ist erst vor ca. 35 Jahren erforscht worden.



Yves Chauvin fand in 1971 das Konzept der Metathese, er konnte den Mechanismus erklären und hatte somit das Rezept für nachfolgende Forschungen, die darin bestanden die aktuellen Katalysatoren zu entwickeln.

Richard Schrock war der erste, der es geschafft hat im Jahr 1990 einen Metall-Katalysator zu synthetisieren.



Robert Grubbs gelang es im Jahr 1992 einen Metall-Katalysator zu synthetisieren, der an der Luft stabil ist.

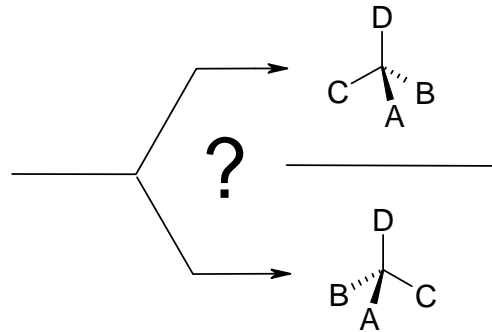
Amir Hoveyda nutzt das Konzept der Methatase, um seine Forschungen in enantioselektiven Methoden und Naturstoffsynthesen zu optimieren.



Die Metathesen finden heute mittlerweile Anwendung in der Industrie insbesondere in der Entwicklung von pharmazeutischen Produkten und speziellen Kunststoffen.

2. Enantioselektivität bei Metathesen

Enantioselektivität beschreibt die Eigenschaft einer Reaktion, bei der zwei mögliche Enantiomere gebildet werden können, dass ein Enantiomer bevorzugt hergestellt wird.



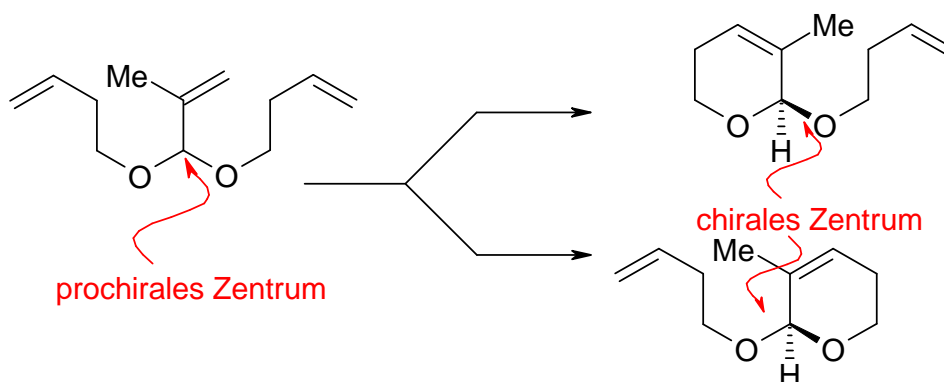
Die Metathese hingegen beschreibt eine Reaktion gemäß den griechischen Begriffen meta (ändern) und thesis (Position), bei der sich die Position von Teilabschnitten zweier Substanzen austauschen: $AB + CD \Rightarrow AC + BD$.



Bei der Metathese-Reaktion befinden sich an der Stelle der „Veränderungen“ Doppelbindungen und somit sind die entsprechenden Kohlenstoffatome sp^2 hybridisiert. Die Frage ist also, wie die Enantioselektivität auf die Metathese Anwendung findet.

Um dies verstehen zu können müssen mehrere Bedingungen erfüllt werden:

1. Das Substrat muss über mehrere Doppelbindungen verfügen, damit eine Intramolekulare Reaktion möglich ist.
2. Es muss ein prochirales Zentrum vorhanden sein, an dem sich zwei identische Reste befinden, die über Doppelbindungen verfügen, die zur Reaktion zur Verfügung stehen.
3. An diesem prochiralen muss ein weiterer Rest gebunden sein, der ebenfalls eine Doppelbindung trägt, sich aber von den beiden anderen Resten unterscheidet.



3. Mechanismus

Allgemeiner Mechanismus einer Metathese:

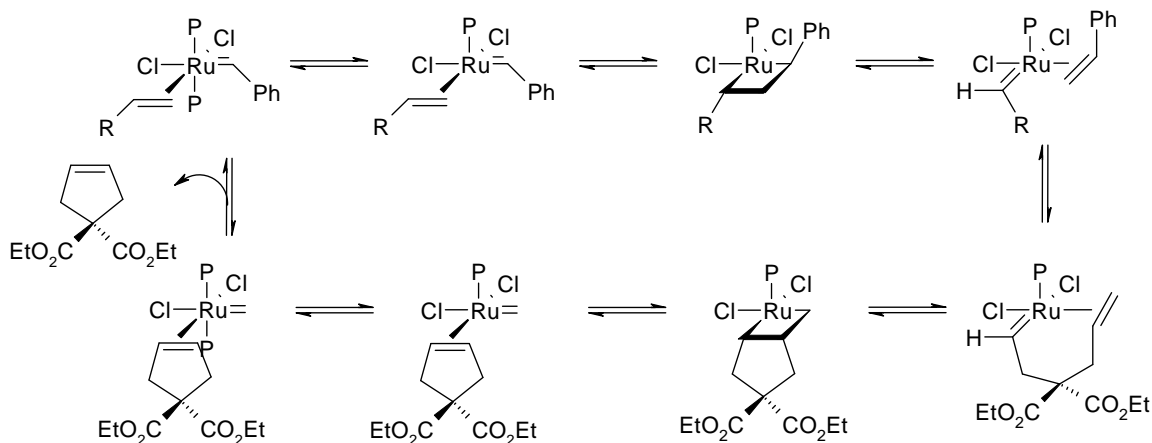
Zunächst findet eine Ligandenaustauschreaktion statt, bei der ein Ligand des Metallkatalysators gegen die organische Substanz ausgetauscht wird (hier: einer der Phosphor-Liganden wird abgespalten).

Im nächsten Schritt wird das Molekül an das Metallzentrum gebunden, indem ein viergliedriger Übergangszustand entsteht. Anschließend wird dann der viergliedrige Übergangszustand wieder aufgelöst, indem ein Kohlenstoffatom auf den zweiten bereits am Metallzentrum gebundenen organischen Rest übertragen wird.

Dieser ist nun nur noch koordinativ gebunden. wird nun durch den, vom Substrat mitgeführten, intramolekularen Liganden in Form der zweiten Doppelbindung verdrängt.

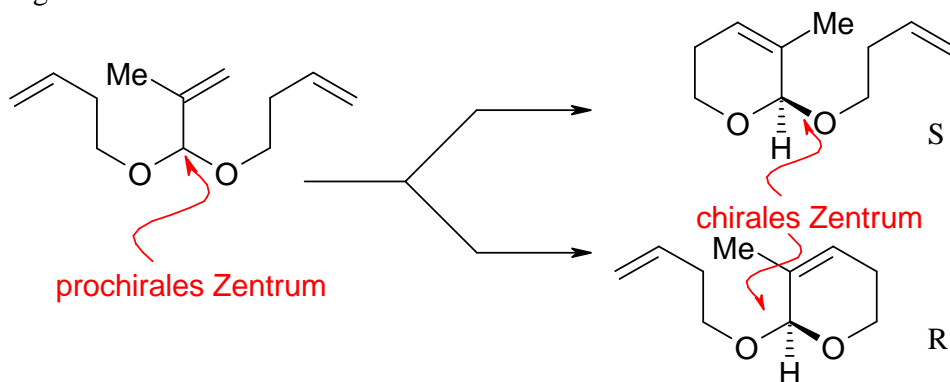
Anschließend finden Reaktionsschritte analog der vorangegangenen Schritte:

Bildung des viergliedrigen Übergangszustandes, Übertragung des Kohlenstoffatoms, umstrukturieren der zunächst kovalenten Bindung in eine koordinative Bindung und abschließend Abspaltung des Produktes.



Chiralität im Mechanismus

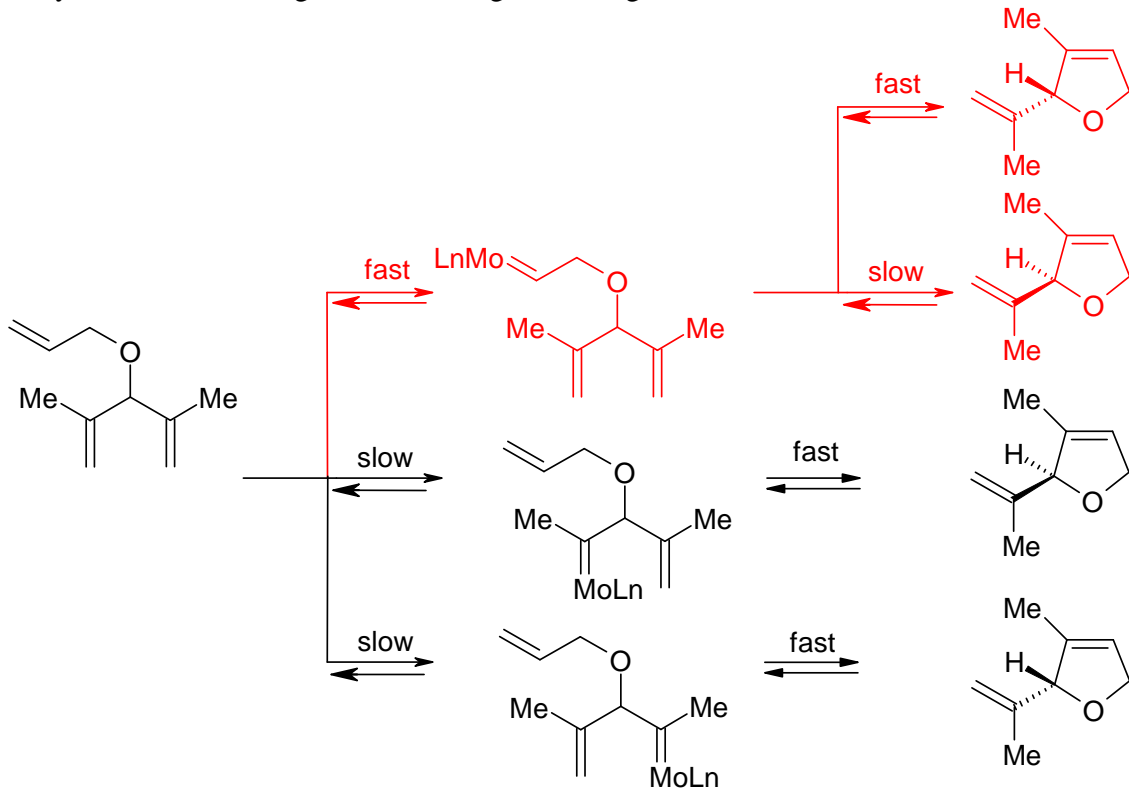
Da das Edukt keine chirale Information enthält, muss die chirale Information innerhalb der Reaktion, also innerhalb des Mechanismus, in das Molekül gebracht werden. Die für die Chiralität entscheidende Information ist also, welche der Doppelbindungen miteinander reagieren werden.



In diesem Beispiel sind die Bildngen der beiden möglichen „Sechsring-Varianten“ sehr viel wahrscheinlicher als die Bildung eines Neunringes, durch die Verknüpfung der beiden identischen Reste miteinander.

Kinetik der Regioselektivität

Nun bleibt allerdings noch die Frage, durch welchen Einfluss die Bildung eines der beiden Enantiomere dem anderen bevorzugt abläuft. Dabei spielt die Kinetik der möglichen Reaktionen bzw. Teilreaktionen eine wichtige Rolle. Für die folgende Reaktion hat die Analyse der Geschwindigkeiten diese Ergebnisse ergeben:

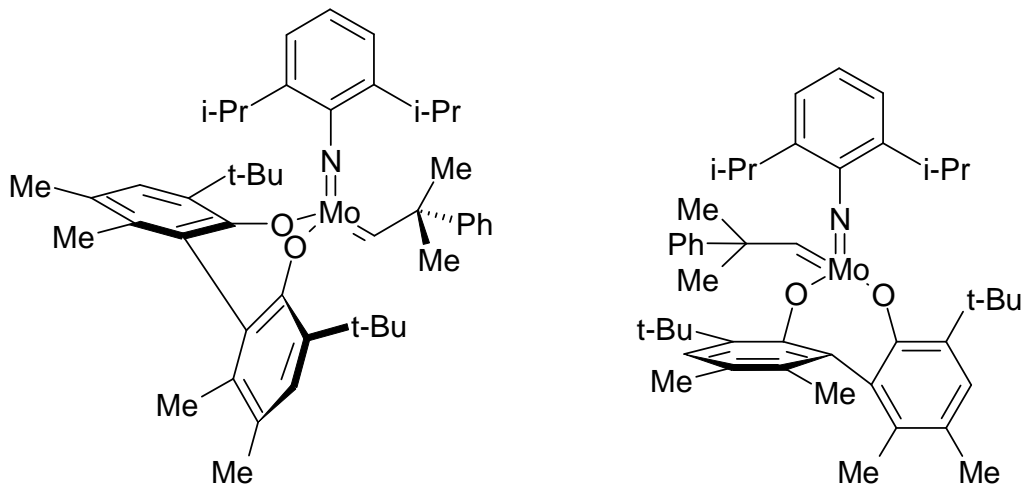


Der rot markierte Reaktionsverlauf zeigt die Hauptreaktion, da hier die höchsten Geschwindigkeiten erzielt werden. Die sich nun anschließende Frage, inwiefern die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten im Bereich der zweiten Stufe entstehen, obwohl die beiden identischen Reste eine gleiche Kinetik vermuten lassen, deutet also auf eine chirale Struktur des Katalysators hin. Durch diese kann dann auf Grund von sterischen Einflüssen die eine Teilreaktion der anderen bevorzugt sein.

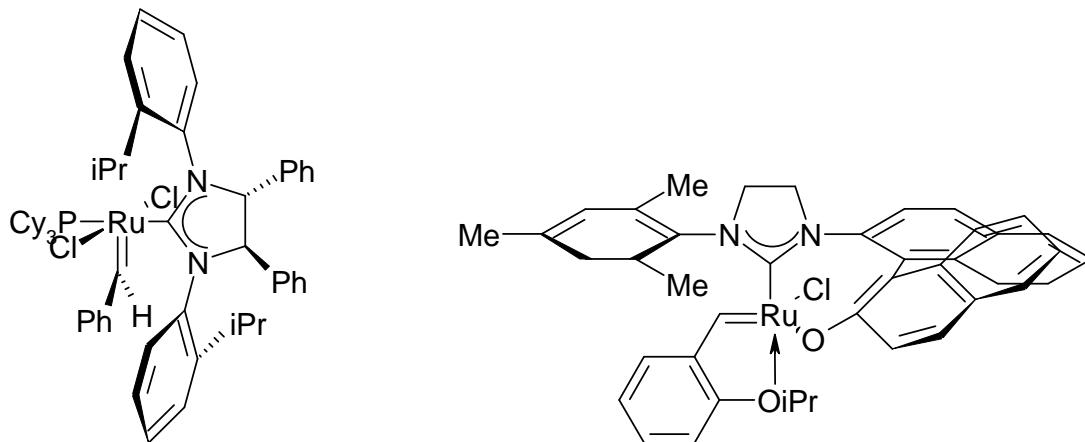
4. Katalysatoren

Die Enantioselektivität wird durch chirale Katalysatoren erzeugt. Es werden hierbei Liganden eingesetzt, die auf Grund von sterischen Anforderungen in definierte Raumrichtungen orientiert sind und dabei das Metallzentrum in bestimmter Weise abschirmen und für Angriffe aus bestimmten Positionen heraus verhindern.

Molybdän-Katalysatoren



Ruthenium-Katalysatoren



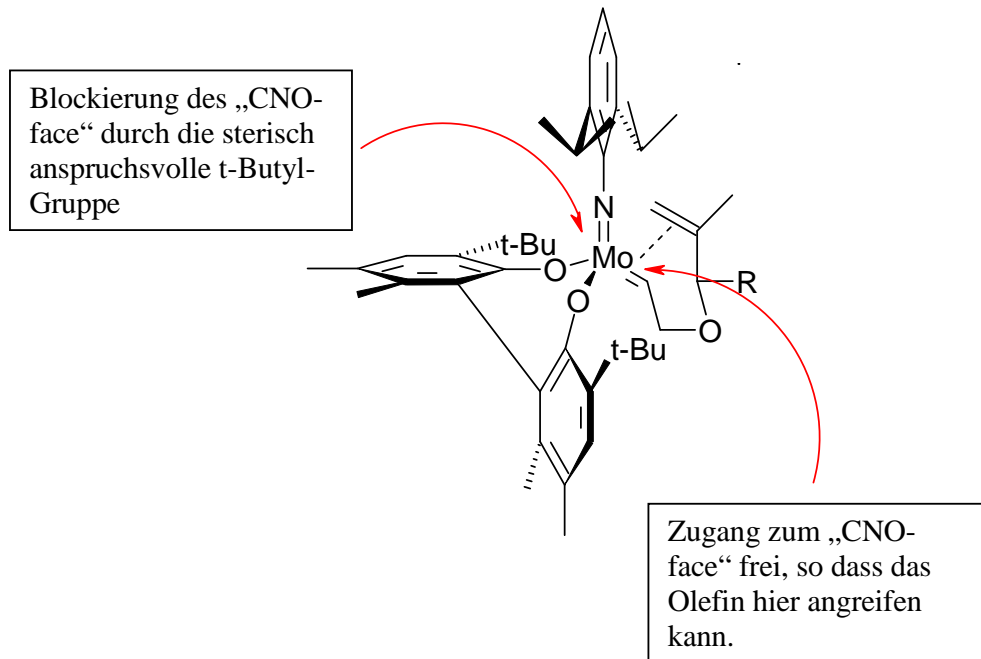
Molybdän- contra Ruthenium-Katalysatoren:

Molybdänkatalysatoren wurden von Schrock synthetisiert. Sie sind sehr reaktiv, haben allerdings leider den Nachteil, dass sie nicht an der Luft stabil sind. Grubbs synthetisierte Ruthenium-Katalysatoren, die zwar an der Luft stabil sind, allerdings nicht so reaktiv sind. Die heutigen verbesserten Ruthenium-Katalysatoren zeigen eine sehr viel bessere Reaktivität auf, erreichen allerdings immer noch nicht das Niveau der Molybdänkatalysatoren.

5. Reaktion

Zugang zum „cno-face“ bzw. Blockierung des „cno-face“

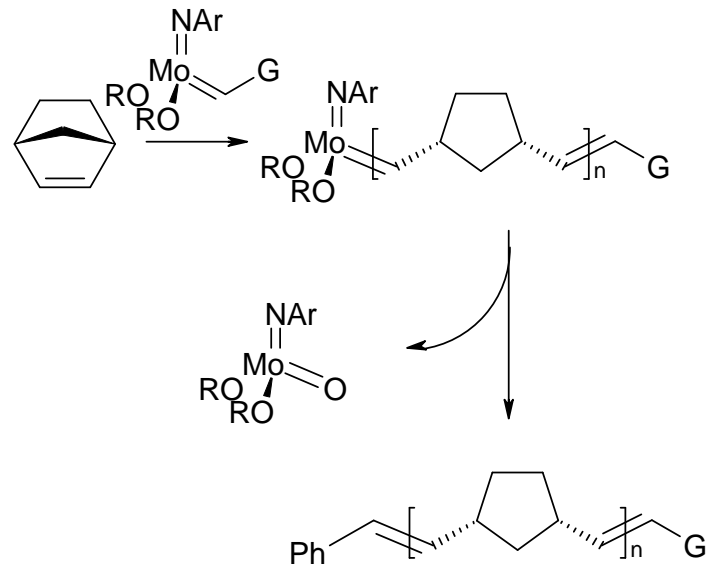
Wie schon erwähnt, wird die Enantioselektivität der Reaktion durch die Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit durch sterische Ansprüche erzielt.



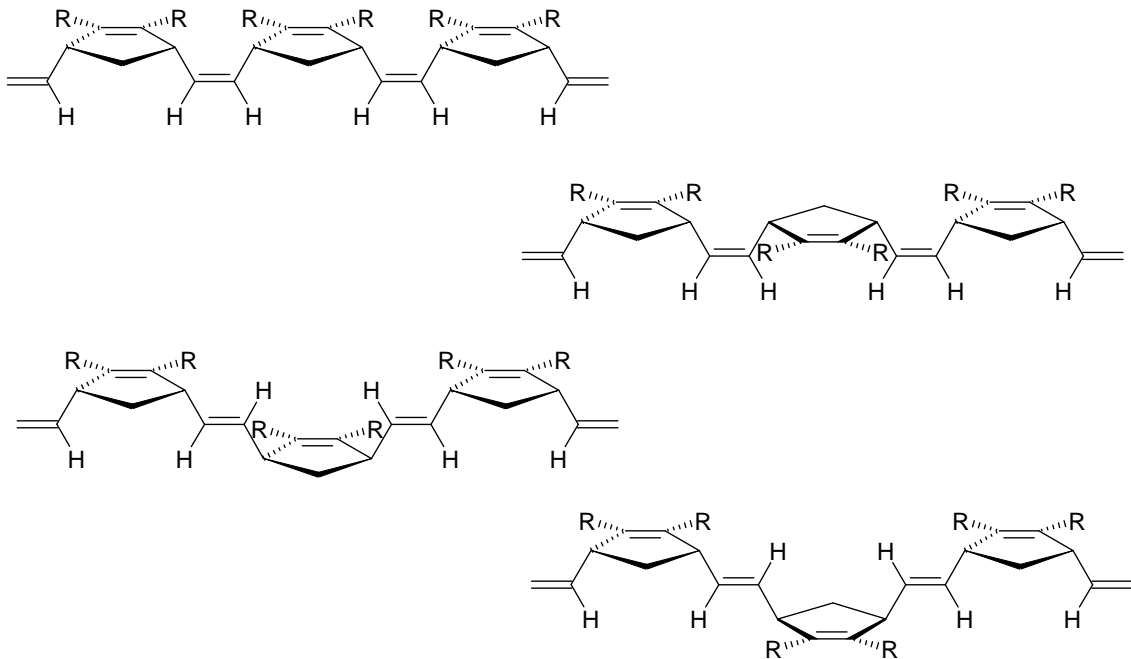
In diesem Beispiel sind die Orientierungen der t-Butyl-Gruppen für die Zugangsmöglichkeiten zum Metallzentrum verantwortlich. Durch Variation dieser Gruppen können unterschiedliche Enantioselektivitäten in Bezug auf den Katalysator-Grundtyp erzielt werden. Weiterhin kann durch die Variation dieser Gruppen auch der Katalysator individuell auf das entsprechende Edukt angepasst werden. Hierdurch zeigt sich unter anderem die Leistungsfähigkeit der Metathese als enantioselektive Methoden.

6. Anwendungen

In den bisher erläuterten Beispielen lag als spezielle Variante der Metathese die ringschließende Metathese (RCM) vor. Das Konzept der Enantioselektivität findet allerdings auch Einsatz in der Ringöffnenden Metathese Polymerisation (ROMP).



Mittels diesem Verfahren können Ketten mit definierten stereogenen und chiralen Zentren aufgebaut werden. Die folgenden Kettenausschnitte sollen einige Verknüpfungsbeispiele aufzeigen: Es liegen definierte cis/trans-Konfigurationen und definierte R/S-Konfigurationen vor:

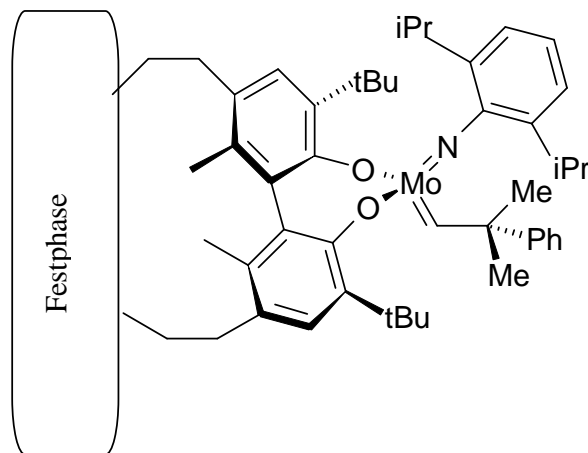


7. Ausblick der Forschung

Ziele der aktuellen Forschung sind unter Anderem die Verbesserung und Katalogisierung der Katalysatoren. Durch Variation verschiedener Metallzentren, Liganden und Resten an Liganden soll die Leistungsfähigkeit der Reaktionen in Bezug auf Selektivität und Geschwindigkeit optimiert werden.

Weiterhin wird daran gearbeitet die Katalysatoren möglichst luftstabil und dabei möglichst reaktiv zu synthetisieren.

Eine weitere Forschung, die in großem Interesse der Industrie steht, ist die Entwicklung von Katalysatoren, die auf einer Festphase kovalent gebunden sind, um sie in Form der heterogenen Katalyse einsetzen zu können.



Der hier dargestellte Katalysator ist bereits synthetisiert worden und getestet worden. Diese Aufgabe ist nicht ganz einfach, da auch unter anderem auch die Eigenschaften des Katalysators durch die Festphase geändert werden.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die Metathese insbesondere durch die Enantioselektivität ein leistungsfähiges Verfahren darstellt, das mittlerweile auch schon Anwendung in der Industrie im Bereich der Kunststoffproduktion und der Synthese von Pharmazeutika findet.

8. Literatur

- „Angewandte Chemie – Sonderausgabe 2004“ GDCh, WILEY-VCH, 2004, S.4740-4782
- Vortrag: „Enantioselective Metathesis Catalysts“ Joe Young, Evans Group Seminar, 2004
- „Development of the metathesis method in organic synthesis“ Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry 2005