



Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions



2., vollst. überarb. und erw. Auflage. Herausgegeben von Armin de Meijere und François Diederich. Wiley-VCH, Weinheim 2004. 916 S., geb., 329.00 €.—ISBN 3-527-30518-1

Kreuzkupplungen, d.h. Übergangsmetall-katalysierte Kupplungen von Organometallverbindungen mit organischen Halogeniden oder vergleichbaren Elektrophilen, gehören mittlerweile zu den wichtigsten Reaktionen der Organischen Chemie, und kaum eine komplexe Synthese kommt ohne sie aus. Ist die Entdeckerphase bereits beendet und finden nur noch Optimierungen statt? Nein, im Gegenteil! Die letzten Jahre zeigen deutlich, dass immer noch fundamental neue Ligandenklassen wie auch neuartige Reaktionen mit großer präparativer Bedeutung entwickelt werden können. Sterisch anspruchsvolle Phosphan- und N-heterocyclische Carbenliganden, die Hartwig-Buchwald-Aminierung, Fe-katalysierte Kreuzkupplungen und die Kupplung von sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffen haben erst kürzlich Einzug in die Syntheselabors gehalten. Die 1998 erschienene erste Ausgabe mit „nur“ 540 Seiten Umfang entwickelte sich rasch zu einem weit verbreiteten Standardwerk. Nun liegt die zweite, erweiterte und vollständig überarbeitete Ausgabe in zwei Bänden vor – auch ein Beleg für die immer noch rasante Entwicklung auf dem Gebiet der Kreuzkupplungen.

Mit den Kreuzkupplungen verhält es sich wie beim Schauspiel: Es gibt keinen Schauspieler, der für alle Rollen geeignet wäre, entsprechend hat auch jede Kreuzkupplungsmethode ihre Vor- und Nachteile, und die Auswahl hängt im Einzelfall von vielen Kriterien ab. Wichtige Faktoren sind die kommerzielle Verfügbarkeit der Startmaterialien, Reagentien und Katalysatoren, eine hohe Ausbeute unter milden Reaktionsbedingungen, möglichst hohe Atomökonomie und zudem möglichst wenig Nebenproduktbildung, hohe Toleranz gegen funktionelle Gruppen, Stabilität der Produkte unter Reaktionsbedingungen und eine geringe Giftigkeit der beteiligten Verbindungen. Auf all diese Aspekte geht das Buch ein und erleichtert dem Leser damit die Auswahl, bietet einen Startpunkt. In 15 hochklassigen Kapiteln aus der Feder bekannter Fachleute (u.a. Bäckvall, Bräse, Buchwald, Denmark, Echavarren, Haley, Kazmaier, Knochel, Marek, de Meijere, Mitchell, Miyaura, Negishi, Snieckus, Tsuji) werden die wichtigsten Aspekte unterschiedlicher Kreuzkupplungen beschrieben. Die einzelnen Beiträge beginnen jeweils mit einer Diskussion der Grundlagen, dann folgen wichtige neuere Entwicklungen und schließlich einige repräsentative Versuchsprotokolle zu im Text erwähnten Umsetzungen. Eine Verbesserung wäre es, wenn bereits im Textteil darauf verwiesen würde, dass für die jeweilige Reaktion ein Versuchsprotokoll folgt.

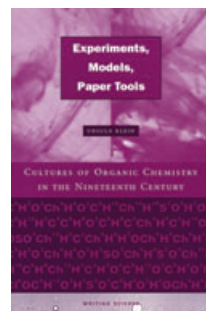
Im ersten Kapitel werden wichtige mechanistische Aspekte von Kreuzkupplungen analysiert – als eine Art Warm-up für das, was folgt. Fünf weitere Kapitel befassen sich mit den Schlüsselreagentien der Kreuzkupplungschemie, nämlich den organischen Bor-, Zinn-, Silicium-, Zink- und Magnesiumreagentien. Weitere Klassiker, die erfrischend präsentiert werden, sind die Heck-Reaktion, Kupplungen von sp -hybridisierten Kohlenstoff-Atomen (z.B. in der Sonogashira-Kupplung), Carbometallierungen, Reaktionen mit π -Allylintermediaten (z.B. die allylische Alkylierung) und nicht zuletzt die wichtige Kupplung von Stickstoff mit Aromaten (z.B. die Hartwig-Buchwald-Aminierung). Drei weitere Kapitel behandeln die 1,4-Addition an konjugierte Diene, Palladium-katalysierte Kupplungen von Propargyl-

verbindungen und die dirigierte *ortho*-Metallierung. Ein Highlight ist das Kapitel zur Negishi-Kupplung, das die historische Verwandtschaft der unterschiedlichen Kreuzkupplungen aufzeigt und außerdem einen sehr guten Überblick über Vorzüge und Nachteile der verschiedenen Reaktionen gibt.

Das vorliegende Buch versteht sich nicht als erschöpfende Enzyklopädie, vielmehr richten die Herausgeber den Fokus auf die wichtigsten und modernsten Aspekte der Kreuzkupplungschemie, sehr zum Nutzen des unter Zeitdruck stehenden Lesers. Alle Kapitel sind didaktisch hervorragend aufbereitet, gut lesbar und inhaltlich auf dem neusten Stand. Sowohl Studenten als auch Industrie- und Hochschulfachchemiker können von diesem Buch profitieren, und ich kann es ohne Einschränkung empfehlen. Diese zweite Ausgabe ist weit mehr als nur eine Aktualisierung – sie ist ein leserfreundliches Standardwerk der Kreuzkupplungschemie!

Frank Glorius
Fachbereich Chemie
Philipps-Universität Marburg

Experiments, Models, Paper Tools



Cultures of Organic Chemistry in the Nineteenth Century. Von Ursula Klein. Stanford University Press, Stanford 2003. 305 S., geb., 65.00 \$.— ISBN 0-8047-4359-2

Wissenschaftshistoriker und -philosophen analysieren die Dynamik von Entdeckung stets durch die Betrachtung von Experimenten und Theorien einer Zeitperiode im Kontext der jeweils herrschenden sozialen und ökonomischen Bedingungen.

Für einige Wissenschaftshistoriker und -philosophen ist diese zeitbezogene Sichtweise, die z.B. in kanonischen

Werken wie Partingtons *A History of Chemistry* und Ihdes *The Development of Modern Chemistry* eingenommen wird, nicht hinreichend. Sie argumentieren, dass eine wichtige und bislang übersehene Komponente der wissenschaftlichen Forschung in Chemie, Physik, Genetik und anderen Disziplinen die Entwicklung und der Einsatz interpretierender Modelle ist, die sich von so genannten „Papierwerkzeugen“ (paper tools) ableiten. Ziel des vorliegenden Buches von Ursula Klein, Leiterin einer Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte in Berlin, ist es zu zeigen, wie die Benutzung eines solchen Satzes von „Papierwerkzeugen“ die frühe Organische Chemie stark beeinflusste.

Klein beschreibt „Papierwerkzeuge“ als „a category that serves to focus the historical analysis and reconstruction on the performative, cultural, and material aspects of representations, without disregarding the goals and other intellectual preconditions of human actors.“

Eine zentrale These des Buches ist, dass Wissenschaftler mit „Darstellungen“ – auf dem Papier oder in Gedanken – experimentelle Befunde zu Mustern mit ontologischer Signifikanz organisieren. Diese Idee ist nicht neu, und Klein bezieht sich auf frühere Studien durch andere, unterstellt aber, etwas Originäres anzubieten. Sie sucht nach Belegen für ihre These, dass „... *chemists began applying chemical formulas not primarily to represent and to illustrate preexisting knowledge, but rather as productive tools on paper or 'paper tools' for creating order in the jungle of organic chemistry.*“

Im chemiegeschichtlichen Kontext ist „Darstellungen“ („representations“) das Schlüsselwort dieses Buches. Es wird bezogen auf jegliche Symbole und Zeichen, die Objekte und Operationen in Labor- und theoretischen Arbeiten in geschriebener Form identifizieren. Mit ihrer selbstgestellten Aufgabe vereinnahmt die Autorin also nicht nur die Chemiegeschichte, sondern auch die Semiotik.

Kleins Analyse führt zu Schlussfolgerungen über die Chemie des 19. Jahrhunderts, die für manchen Chemiker und Historiker verblüffend sein dürften. Im Widerspruch zur konventionellen Sichtweise ist der Autorin zufolge die Zeit vor dem Aufkommen der Struktur-

theorie nicht nur außerordentlich fruchtbar hinsichtlich der Entdeckung neuer Verbindungen. Vielmehr sei die Einführung und Anwendung der Berzelius'schen Atomformeln und der daraus abgeleiteten molekularen „Formelmodelle“ ein kognitiver Fortschritt gewesen – keine bloße Vorbereitung auf die Strukturtheorie also, sondern eine entscheidende Voraussetzung dafür. Wir müssen nun die Frage stellen, ob die vorgebrachten Fakten und Interpretationen überzeugend sind.

Klein weist darauf hin, dass die meisten bekannten „organischen“ Verbindungen bis zum ersten Viertel des 19. Jahrhunderts durch Extraktion aus natürlichen Quellen isoliert und anhand sensorischer Wahrnehmungen kategorisiert wurden. Säuren färbten Lackmus rot, Zucker schmeckten süß, „Ether“ (zu denen auch die heutigen Ester zählten) waren flüchtig und rochen angenehm etc. Ähnlichkeiten wurden auch bei Verbindungen ausgemacht, die aus ähnlichen Quellen gewonnen wurden, z. B. bei essenziellen Ölen durch Destillation von Pflanzen. Die Klassifizierung erfolgte somit auf einer naturgebundenen Grundlage.

Schon wenig später jedoch begann man unter dem Einfluss der aufkommenden quantitativen Elementaranalyse, Verbindungen nach ihrer Konstitution einzustufen, eine Kategorisierung, die sich schließlich auch durchsetzte. Zahlreiche natürlich vorkommende Verbindungen wurden zu nichtnatürlichen Derivaten umgesetzt, und bald war klar, dass das, was all diese Stoffe gemeinsam hatten, nicht ihr natürlicher Ursprung war, sondern ihr Gehalt von Kohlenstoff. Klein meint dazu: „... *plant and animal chemistry before the late 1820s and carbon chemistry after 1840 were so structurally different that they should be considered two scientific cultures.*“

Das Hauptaugenmerk der Organischen Chemie verschob sich in der Folge weg von der Aufklärung der biologischen Bedeutung von Verbindungen hin zum Verständnis chemischer Eigenschaften anhand der molekularen Konstitution. Dieser Hintergrund ist nicht wirklich umstritten, Kleins Argumentation reicht allerdings viel weiter. Ich werde hier nur auf zwei Hauptaspekte eingehen: Zum einen auf den Versuch

zu zeigen, dass die Benutzung der empirischen Formeln von Berzelius, also die Anwendung von „Papierwerkzeugen“, zu wichtigen Fortschritten im Verständnis der Konstitution organischer Verbindungen und ihrer Reaktionen führte. Zum zweiten auf die Folgerung, diese Entwicklungen seien eine „entscheidende Voraussetzung“ für die Strukturtheorie gewesen.

Als einfaches Beispiel für den Einsatz von „Papierwerkzeugen“ werden die frühen Versuche genannt, die Natur des Ethanol zu verstehen. Die empirische Berzelius-Formel für Ethanol lautet C_2H_6O (oder ein ganzzahliges Vielfaches davon). Chemiker des frühen 19. Jahrhunderts wie Berzelius und Dumas versuchten dies mit einer „binären Konstitution“ der Substanz zu erklären. Sie schlugen vor, dass Ethanol (und organische Verbindungen ganz allgemein) Kombinationen zweier kleinerer „unmittelbarer Konstituenten“ sind. Von diesen Komponenten wurde angenommen, sie seien tatsächlich oder potenziell isolierbar, also eigenständige Verbindungen. Nach Klein favorisierten Berzelius ($C_2H_6 + O$, $C = 12$), Liebig ($C_4H_{10} + H_2O$, $C = 12$) und Dumas ($C_4H_8 + H_4O_2$, $C = 6$) jeweils andere „Formelmodelle“. Das Formelmodell von Berzelius entspricht einer empirischen Formel C_2H_6O , ebenso das von Dumas, wenn es zu einer Basis von $C = 12$ umgewandelt und durch 2 dividiert wird ($C_4H_8 + H_4O_2$)/2 \rightarrow ($C_2H_4 + H_2O$, $C = 12$). Liebig's Formel impliziert eine falsche empirische Formel $C_4H_{12}O$.

Diese Ansätze, die Chemie in ein Binärformat zu zwingen, versagten bei anderen Verbindungen und scheiterten daher bald ganz. Daraufhin wurden sequenzielle Ternärschemata ausgearbeitet, bei denen eine binäre Kombination ein hypothetisches Intermediat lieferte, das dann zusammen mit einer weiteren Komponente das Produkt ergab. Diese Hypothesen beinhalteten also nicht nur strukturelle, sondern auch mechanistische Konzepte.

Nach Klein bot sich durch Benutzung von Formelmodellen ein Weg, die Massenbalance zwischen Reaktanten und Produkten aufzustellen. So ließ es sich vermeiden, im Experiment alle Produkte quantitativ erfassen zu müssen. Allerdings mussten zur Massenbalancierung hypothetische „unmittelbare Kon-

stituenten“ herangezogen werden. In einigen Fällen waren die vorgeschlagenen Reaktanten nicht nur unbekannt, sondern hatten empirische Formeln, die 1860 unvereinbar mit den Valenzregeln und mithin Fantasieprodukte waren.

Ein Beispiel dafür war eine als „Ätherol“ („sweet wine oil“) bekannte Verbindung, der die Formel C_4H_3 zugewiesen wurde. In Kapitel 6 erwähnt Klein die Schlüsselfunktion dieser Substanz in der Theorie von Dumas und Boullay zur Etherbildung aus Ethanol und Schwefelsäure. Sie schreibt beiden die erstmalige Analyse von zwei Produkten dieser Reaktion zu, dem „Ätherol“ und der „Ätherschwefelsäure“ (Ethylhydrogensulfat), und fährt fort: „These analyses fulfilled a minimum requirement for the experimental embedding of their work on paper with formulas and the construction of formula models.“ In ähnlicher Weise schreibt Klein, dass Dumas und Boullay durch experimentelle Analysen und die Benutzung von Formelmodellen an den Punkt kamen, wo sie die Existenz von zusätzlichen, bislang unbekannten Reaktionsprodukten ausschließen konnten. Lediglich in einer Fußnote bemerkt die Autorin, dass P. Claesson 1879 die Substanz Ätherol als Gemisch bestehend aus polymerisiertem Ethylen und Ethylsulfat identifizierte. Merkwürdigerweise fehlt ein Hinweis, dass dieser Befund der unmittelbar vorstehenden Aussage direkt widerspricht.

Im weiteren Verlauf verirrt sich die Diskussion der Ethanol→Ether-Reaktion in einer länglichen und verwirrenden Abhandlung. Es genügt an der Stelle, wenn wir uns auf jenen Aspekt konzentrieren, den Klein ins Zentrum stellt. Außer Wasser sind Ether und „Ätherschwefelsäure“ die beiden Hauptprodukte der Reaktion. Entstehen diese in zwei unabhängigen Parallelreaktionen oder sequenziell? Klein stimmt Dumas und Boullay zu, die den Anspruch erhoben, ihre Studien bewiesen den unabhängigen Verlauf der beiden Reaktionen: „... they could exclude the possibility that the formation reaction of sulfovinic acid interfered in any way with the simultaneous production of ether.“ Auf den modernen Chemiker wirkt diese Erklärung fragwürdig. Sie scheint zu implizieren, dass Dumas und Boullay dieses extrem komplexe mechanistische Pro-

blem rein stöchiometrisch und ohne die Verfahren der physikalisch-organischen Chemie lösten, indem sie die nicht existente Verbindung „Ätherol“ postulierten. Ob Dumas und Boullay gar ein Kontrollexperiment ausführten, um eine eventuelle Überkreuzung der beiden Reaktionspfade zu überprüfen (d.h., ob Ether auch aus Ethanol und „Ätherschwefelsäure“ entstehen kann), wird im Buch nicht erwähnt, die Bedeutung dieses Experiments wird nicht gesehen.

Diese Untersuchungen und ähnliche, die im Buch recht ausführlich beschrieben werden, führten zu zweifelhaften oder gar falschen Schlüssen. In einigen Fällen findet sich, dass Irrtümer nicht aus experimentellen Fehlern resultieren, sondern aus der Benutzung der Formelmodelle und deren Hineinzwängen in die Theorie der binären Konstitution. Darauf weist Klein allerdings nie hin, sondern stuft diese Verfahren wie erwähnt als geistige Vorläufer der Strukturtheorie ein; ihren Lesern wird es schwerfallen, diese Verbindung herzustellen.

Gut beschreibt Klein die Bedeutung späterer Studien durch Dumas und Laurent zu Substitutionsreaktionen (Kapitel 7). Von diesen lässt sich behaupten, dass sie, anders als die Studien zur binären Konstitution, zur Entwicklung nachfolgender Konzepte der Organischen Chemie beigetragen haben.

Auch die Einführung in einige der semiotischen Konzepte in Kapitel 1 ist informativ, wenngleich sich die meisten Chemiker mit der Terminologie schwer tun werden. Auch an anderen Stellen ist der Text schwer zu durchschauen, und etliche Sätze sind wegen fehlender Wörter oder Satzzeichen unverständlich. Reaktions- und andere Diagramme haben bisweilen den Effekt, das zu besprechende Konzept eher zu verschleiern denn zu illustrieren. Beispielsweise gibt Abbildung 8–1 ohne weitere Definition die Zeitabhängigkeit eines als „cultural extension“ bezeichneten Parameters wieder. Die daraus abzuleitende Annahme, eine „cultural extension“ könne in geeigneter Weise quantifiziert werden, entbehrt jeder Grundlage. Die sich in die Länge ziehende Beschreibung der Liebig'schen Versuche, die Natur des „Holzgeistes“ (Methanol) zu ergründen, „gipfelt“ in der Enthüllung, dass sich die von Liebig verwendeten Proben später als Gemische herausstellten.

Die Organische Chemie entwickelte sich im frühen 19. Jahrhundert in der Tat rasant. Wie es oft der Fall ist, gaben Theorien den Anlass für Experimente, und ganz sicher führten die im Namen der Binärtheorie und ihren Abwandlungen erdachten Hypothesen letztlich zu neuen Laborbefunden. Allerdings leitete die Benutzung von Formelmodellen vielfach nicht hin zu den Konzepten der Strukturtheorie und Valenz, sondern direkt in intellektuelle Sackgassen. Eine der zentralen Thesen des Buches erscheint mir daher zweifelhaft.

Natürlich ist es im historischen Rückblick oft umstritten, was eine „notwendige Voraussetzung“ ist. Dennoch scheinen die Auslegungsschwierigkeiten und Unschlüssigkeiten der Organischen Chemie in der bei Klein untersuchten Zeitperiode geradezu nach einer Strukturtheorie zu schreien. In den meisten zitierten Beispielen vermag sie allerdings nicht zu zeigen, ob und wie die Arbeiten der „Formelmodellierer“ diesen Übergang erleichtert haben. Tatsächlich haben viele Historiker den Prozess als fundamentale Veränderung charakterisiert.

Die wirklichen Vorbedingungen der Strukturtheorie waren in erster Linie die Kenntnis korrekter Molekulargewichte und die quantitative Elementaranalyse, die die Art und Zahl (oder wenigstens das Verhältnis) der Atome im Molekül lieferten. Zweitens zu nennen ist das Konzept der Valenz und drittens die Visualisierung der Atomverknüpfung auf der Basis des Valenzkonzepts.

Die Autorin mag Recht damit haben, dass das Buch eine Phase der Organischen Chemie behandelt, der relativ wenig Aufmerksamkeit zuteil wurde, und ich meine, Chemiker sollten sich für die ungewohnten Ideen dieser Zeit interessieren. Was in meinen Augen aber am auffälligsten aus Kleins Schilderungen hervortritt, ist die scharf ausgeprägte geistige Diskontinuität zwischen jener Ära und der „Strukturära“, die in der Organischen Chemie noch immer andauert.

Jerome A. Berson
Department of Chemistry
Yale University
New Haven, CT (USA)

DOI: 10.1002/ange.200385227