

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201509164
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201509164

Übergangsmetall- und Organokatalyse: Wo sind Fortschritte zu erwarten?

Qi-Lin Zhou*



Qi-Lin Zhou
Institut für Element-
organische Chemie
Nankai-Universität

Katalytische Verfahren sind aus der modernen Synthesechemie nicht wegzudenken: 90 % aller Handelschemikalien werden mit Methoden erhalten, bei denen wenigstens ein Schritt katalytisch ist. Entsprechend ist der globale Katalysatormarkt in den letzten Jahrzehnten ständig gewachsen. Obwohl die Ursprünge der Entwicklung und Anwendung künstlicher Katalysatoren bis ins 18. Jahrhundert zurückreichen, gehört die Katalyseforschung immer noch zu den dynamischsten Bereichen der chemischen Forschung. Der zunehmende Druck, den Energieverbrauch zu verringern, die Umwelt zu schonen und mit den natürlichen Rohstoffen sparsam umzugehen, fordert die Synthesechemiker immer stärker, und sie suchen deshalb weiterhin nach dem „idealen“ Syntheseverfahren, d. h. nach einem, das nützliche Verbindungen in 100 % Ausbeute und mit 100 % Selektivität auf ökonomische, energiesparende, umweltfreundliche und nachhaltige Weise liefert. Ohne Katalyse geht das sicherlich nicht.

Man unterscheidet homogene, heterogene und Biokatalysen, wobei sich dieses Editorial aber nur auf die erste Art konzentriert. Übergangsmetallkatalysatoren, vor allem Organometallkatalysatoren, sind die am intensivsten untersuchten Homogenkatalysatoren. Durch Beteiligung der Metall-d-Orbitale können diese Katalysatoren Substrate aktivieren und Reaktionen beschleunigen,

indem sie Koordinierung, Ligandenaustausch, Insertionen, Eliminierungen etc. nutzen, um H-H-, C-H- und C-C-Bindungen zu spalten oder zu bilden. Die Aktivität und Selektivität von Übergangsmetallkatalysatoren kann durch Modifikation ihrer Liganden maßgeschneidert werden, und so wurden zahlreiche Übergangsmetallkatalysatoren entwickelt und in einer Vielzahl an Bereichen eingesetzt. Zu den wichtigs-

Die Katalyseforschung ist dynamischer denn je

ten übergangsmetallkatalysierten Prozessen gehören durch Rh-, Ru- oder Ir-Katalysatoren mit P- oder N-haltigen Liganden katalysierte asymmetrische Hydrierungen, durch Ti- oder Os-Komplexe mit Weinsäure- oder Chinaalkaloid-Derivaten katalysierte asymmetrische Epoxidierungen und Dihydroxylierungen, durch Ru- oder Mo-Katalysatoren katalysierte Olefinmetathesen sowie Pd-katalysierte Kreuzkupplungen zwischen Nucleophilen und Elektrophilen. Millionen Tonnen an Grund- und Spezialchemikalien werden jährlich mithilfe übergangsmetallkatalysierter Reaktionen, darunter Hydrierungen, Hydrosilylierungen, Hydroformylierungen und die Wacker-Oxidation von Ethylen, erhalten. Fast unglaublich sind die Aktivitäten (Umsatzzahlen im Bereich von 1×10^6 und Wechselzahlen größer $1 \times 10^5 \text{ h}^{-1}$) und Enantioselektivitäten einiger Übergangsmetallkatalysatoren für Hydrierungen und Kreuzkupplungen, die denen von Enzymsystemen nahe kommen oder sie sogar übertreffen.

[*] Prof. Dr. Q.-L. Zhou

State Key Laboratory and Institute of
Elemento-organic Chemistry
Collaborative Innovation Center of Chemical
Science and Engineering (Tianjin)
Nankai University, Tianjin 300071 (China)
E-Mail: qlzhou@nankai.edu.cn

Auch wenn organische Verbindungen seit den Anfängen der Synthesechemie als Katalysatoren verwendet wurden, stand die Organokatalyse wegen der großen Erfolge der Übergangsmetallkatalyse lange in deren Schatten. Doch seit den späten 1990er Jahren kam es durch eine Reihe wegweisender Studien zu chiralen metallfreien Katalysatoren, wie Ketonen, Thioharnstoffen und Aminen, für die asymmetrische Katalyse zu einer Renaissance in der Organokatalyse. Danach wuchs das Gebiet durch die Entdeckung einer Vielfalt an neuen Aktivierungsmodi exponentiell. Einige Beispiele sind: 1) Enamin- und iminiumbasierte Katalysatoren beeinflussen die LUMO- oder HOMO-Energien von Carbonylverbindungen durch das Bilden kovalenter Bindungen. 2) Harnstoff- und thioharnstoffbasierte Katalysatoren aktivieren polarisierte Doppelbindungen durch das Bilden chelatisierender Wasserstoffbrücken. 3) Phosphane und Carbene lösen Reaktionen durch nucleophilen Angriff auf Carbonylbindungen oder andere polarisierte Doppelbindungen aus. 4) Chirale Phosphorsäuren sind difunktionelle Katalysatoren mit sowohl einer Brønsted-Säure- als auch einer Lewis-Base-Einheit. Diese Renaissance veränderte die Landkarte der Katalyse erheblich, und immer mehr organische Umsetzungen werden nun mithilfe von Organokatalysatoren durchgeführt, die im allgemeinen Feuchtigkeit und Luft besser tolerieren als Übergangsmetallkatalysatoren und mit einer Vielzahl funktioneller Gruppen in den Substraten ausgezeichnet kompatibel sind.

Doch trotz dieser Fortschritte erfüllen die meisten bekannten Übergangsmetall- und Organokatalysatoren die Bedingungen nicht, die an moderne Industrieprozesse gestellt werden. Ihr Hauptnachteil ist ihre geringe Effizienz. Die Notwendigkeit, hoch effiziente Katalysatoren und passende katalytische Reaktionen zu entwickeln, ist eine nie endende Herausforderung für die Synthesechemiker.

Wo vor allem sind bei der homogenen Katalyse in nächster Zeit Fortschritte zu erwarten? Eines der heißen Themen der Übergangsmetallkatalyse ist die Entwicklung hoch effizienter Katalysatoren für die direkte C-H-Funktionalisierung. Diese Reaktionen eröffnen neue Zugänge zu nützlichen Verbindungen ohne mühsame Veränderungen funktioneller Gruppen und haben die Syntheseeffizienz merklich gesteigert. Doch weisen diese Reaktionen schwerwiegende Einschränkungen auf, z.B. sind hohe Katalysatorbeladungen und harsche Reaktionsbedingungen notwendig, und die Selektivität lässt sich schlecht einstellen. Die Entdeckung neuer Übergangsmetallkatalysatoren ist sicherlich der Schlüssel zur Entwicklung praktischer Anwendungen für diese vielversprechenden Umsetzungen. Ein weiterer Trend ist die Entwicklung neuer Übergangsmetallkatalysatoren für Basisreaktionen wie die Hydrierung von CO_2 zu Formiat oder Methanol, die selektive Oxidation von Alkanen oder Bezdlerivaten und die Biomasseumwandlung. Noch steht dieser Trend am Anfang, und es gibt gravierende Probleme, dennoch darf man erwarten, dass Übergangsmetallkatalysatoren zu milderen Reaktionsbedingungen und höheren Selektivitäten führen und uns so der idealen Synthesemethode näher bringen werden. Des Weiteren hat der Ersatz von teuren und/oder toxischen Übergangsmetallen durch preiswerte und biokompatible Metalle, vor allem Eisen, bei den Synthesechemikern erheblichen Enthusiasmus ausgelöst. Die steigende Zahl an Berichten über den Einsatz von preiswerten Metallen als Katalysatoren belegt, dass dieses Ziel durch die Entwicklung neuer Liganden

erreichbar ist. Die einzigartigen Reaktivitäten preiswerter Metalle sollten der Katalyse neue Möglichkeiten eröffnen.

Die Notwendigkeit, die Aktivität von Organokatalysatoren zu steigern, ist eine weitere Herausforderung. Obwohl die Organokatalyse für die organische Synthese eine Reihe von Vorteilen hat, leiden die meisten bislang beschriebenen durch Organokatalysatoren unterstützten Reaktionen an geringer Effizienz, und der Einsatz der Organokatalyse im Industriemaßstab wird durch die notwendige hohe Katalysatorbeladung und die langen Reaktionszeiten ebenso behindert wie durch die schwierige Abtrennung der Katalysatoren von den

Die Organokatalyse stand lange im Schatten der Übergangsmetallkatalyse

Produkten und andere mit der geringen Effizienz verbundene Probleme. Des Weiteren ist die organokatalytische Aktivierung sonst inaktiver chemischer Bindungen, um den Bereich geeigneter funktioneller Substrate zu erweitern, immer noch enorm schwierig. Die Kombination der Organokatalyse mit photo- oder elektrochemischen Methoden, die im allgemeinen Einelektronentransfers umfassen, wird derzeit immer wichtiger. Da Amine, Phosphane und N-heterocyclische Carbene als Organokatalysatoren Substrate durch die Bildung kovalenter Bindungen aktivieren können, lassen sich Folgereaktionen mit durch photo- oder elektrochemische Prozesse erzeugten aktiven Radikalspezies gut steuern. Der reversible Wechsel zwischen Aktivierungsmodi (oder Intermediaten) und die Kompatibilität unterschiedlicher Organokatalysatoren eröffnen die Möglichkeit, eine ganze Sammlung an enantioselektiven Kaskaden- und Mehrkomponentenreaktionen für die Erzeugung strukturell komplexer und verschiedenartiger Produkte zu entwickeln, was vor allem für die Wirkstoff-Forschung wichtig ist.

Die Kombination von Übergangsmetall- und Organokatalyse ist eine vielversprechende Strategie, die beträchtliche Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat. Wie die kooperative Katalyse und Eintopfreaktionen macht auch der kombinierte Einsatz von Übergangsmetall- und Organokatalysatoren Reaktionen einfacher durchführbar, erweitert das Substratspektrum und steigert die Aktivität und Selektivität von Reaktionen. Noch wichtiger ist es, dass mithilfe der kombinierten Katalyse Reaktionen möglich werden, die mit keiner der beiden Katalysatorarten allein zugänglich sind. Auch wenn noch eine Reihe von Hindernissen beim Ausbalancieren der Katalysatorkompatibilität bleibt, darf man darauf hoffen, dass die enorme Zahl an Möglichkeiten zur Kombination von Übergangsmetallkatalysatoren und Organokatalysatoren helfen wird, in beiden Bereichen existierende Probleme zu lösen.

Abschließend sei erwähnt, dass selbstverständlich die Möglichkeit der Katalyse durch Hauptgruppenmetalle nicht außer acht gelassen werden darf. Traditionell werden Hauptgruppenmetalle als Lewis-Säure- und -Basen-Katalysatoren eingesetzt, doch Erdalkalimetalle wie Mg und Ca wurden vor kurzem als effiziente Katalysatoren der Addition von Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen an ungesättigte organische Moleküle und von dehydrierenden Kreuzkupplungen beschrieben. Der Einsatz frustrierter Lewis-Paare für die Aktivierung von H_2 , die bislang nur mit Übergangsmetallkatalysatoren gelang, ist ebenfalls ein eindrucksvoller Fortschritt. Katalysatoren, die sich von Hauptgruppenmetallen ableiten, werden zweifelsfrei den Synthesechemikern weit mehr Chancen eröffnen, als wir uns derzeit vorstellen können.

Die Homogenkatalyse bleibt spannend und ist dynamischer denn je.

Zitierweise:

Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, *55*, 5352–5353
Angew. Chem. **2016**, *128*, 5438–5439