

Der Chemie-Preis 2017 wurde Herrn Dr. BILL MORANDI, Mühlheim an der Ruhr, verliehen. Herr Dr. Morandi erhält den Preis für seine Beiträge zur reversiblen Transfer-Katalyse.

Bill Morandi

Shuttle-Katalyse für reversiblen molekularen Aufbau



Dr. Bill Morandi,
Mühlheim an der
Ruhr, Träger des
Chemie-Preises 2017

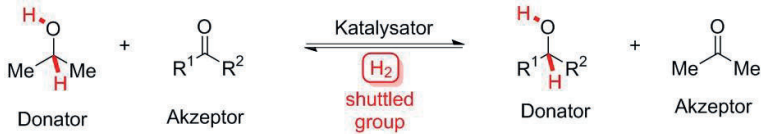
Produkte des täglichen Lebens profitieren häufig von Fortschritten in der synthetischen Chemie. Ein medizinischer oder bioaktiver Wirkstoff, diverse Oberflächen oder Farben durchlaufen chemische Prozesse, um eine optimale Funktion oder Intensität zu entfalten. Für die Produktion dieser spezialisierten Moleküle spielt die organische Synthese eine wichtige Rolle. Sogenannte funktionelle Gruppen, wie zum Beispiel die Alkohol- oder Aminogruppe, spielen eine entscheidende Rolle in der organischen Chemie. Diese Gruppen bestimmen die physikalischen Eigenschaften eines Moleküls und dessen Wechselwirkungen mit seiner Umgebung. Es ist dementsprechend sehr wichtig, chemische Methoden für die Manipulierung von funktionellen Gruppen zu entwickeln.

Katalyse ist ein wertvolles Werkzeug für die Synthese von chemischen Verbindungen. Ein Katalysator hilft bei einer chemischen Reaktion ohne selbst verbraucht zu werden. Katalysatoren können somit in teilweise sehr kleinen Mengen eine chemische Reaktion beeinflussen, wobei die nötige Aktivierungsenergie der Reaktion drastisch erniedrigt werden kann. Dieses Konzept ist in den Naturwissenschaften sehr breit vertreten, zum Beispiel in der Biologie (enzymatische Reaktionen), Industrie (Haber-Bosch Prozess zur Ammoniak-Synthese), aber natürlich auch in der Herstellung von Medikamenten.

In unserem Forschungsprogramm beschäftigen wir uns mit der katalytischen Manipulierung von funktionellen Gruppen. Unser Ziel ist, effiziente Methoden für die Einführung oder Entfernung von diesen Gruppen zu entwickeln. Vor kurzem haben wir einige Reaktionen für den reversiblen Transfer von funktionellen Gruppen beschrieben. Der reversible Transfer von solchen Gruppen zwischen zwei Reaktionspartnern ist eine wichtige Strategie in der organischen Synthese. Ein wichtiges Beispiel dieser Strategie ist die Transfer-Hydrierung [1]. Diese beschreibt die gasfreie, katalytische Übertragung eines Wasserstoff-Moleküls zwischen einem Alkohol und einem Keton unter Freisetzung von einem neuen Alkohol und einem neuen Keton. Diese Transferstrategie könnte im Prinzip zu anderen Reaktionstypen erweitert werden. Diese verallgemeinerte Strategie wurde von uns als *Shuttle Catalysis* beschrieben [2]. Der Prozess muss so konzipiert sein, dass das thermody-

namische Gleichgewicht auf Seiten des gewollten Produktes liegt. Dazu muss der Transfer der übertragenden Einheit (*shuttled group*) durch Katalyse möglich sein.

Transfer Hydrogenierung



Shuttle Catalysis Ansatz



Abb. 1: Transfer-Hydrogenierungsreaktion und Verallgemeinerung des Shuttle-Katalyse-Ansatzes.

In der Transfer-Hydrogenierungsreaktion wird ein Äquivalent Wasserstoffgas formell zwischen dem Wasserstoffdonator, dem Alkohol, und dem Keton-Akzeptor ausgetauscht. Bei der Shuttle-Katalyse können die unterschiedlichsten Donatoren die verschiedensten chemischen Gruppen übertragen. Der Transfer von giftigen oder hochreaktiven Funktionalitäten stellt eine besonders interessante Anwendung der Shuttle Katalyse dar.

Unsere Forschungsgruppe hat vor kurzem eine reversible, gasfreie Übertragung von Cyanwasserstoff zwischen Alkenen und Nitrilen durch einen Transfer-Hydrocyanierungsmechanismus entwickelt [3]. Ein hoch reaktiver Ni-Katalysator, welcher *in situ* aus Ni(cod)₂ und DPEphos gebildet wird, ermöglicht, in Gegenwart von einer Lewis-Säure, die Spaltung einer Kohlenstoff-Cyanid Bindung.

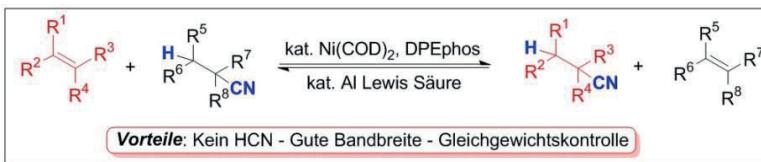


Abb. 2: Reversible Transfer-Hydrocyanierung.

Die Reaktion konnte für die Synthese von wichtigen Nitrilen benutzt werden. Nitrile, also Moleküle, die eine Kohlenstoff-Stickstoff Bindung enthalten, sind wichtige Intermediate in der organischen Synthese. Sie können in weitere wichtige Moleküle wie Aldehyde, Carbonsäuren, Estern, Ketonen, Amiden, Aminen oder Hete-

rozyklen, umgewandelt werden. Zudem kann der elektronenziehende Effekt der gebundenen Cyano-Gruppe einen großen Einfluss auf die Gesamtreaktivität eines Moleküls haben.

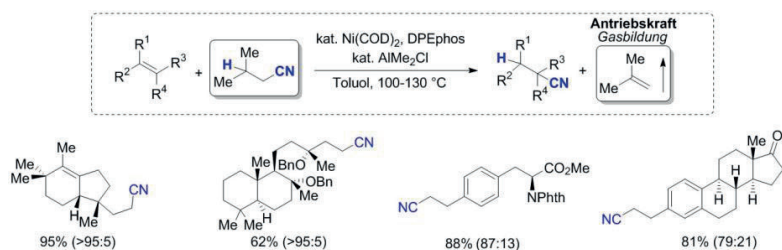


Abb. 3: Transfer-Hydrocyanierung.

Durch die Anpassung des Prozesses konnte auch eine Retro-Hydrocyanierung durchgeführt werden. Diese Reaktion ermöglicht die Synthese von Alkenen aus Nitrilen. Dabei spielt die Lösung der Ringspannung des Norbornadiens eine Schlüsselrolle als Antriebskraft der Rückreaktion. Die Retro-Hydrocyanierung wurde in die Konstruktion einer chiralen, quaternären Vinylgruppe in einem Östrogenderivat benutzt. Diese Aufgabe wäre mit normalen Syntheseansätzen herausfordernd gewesen.

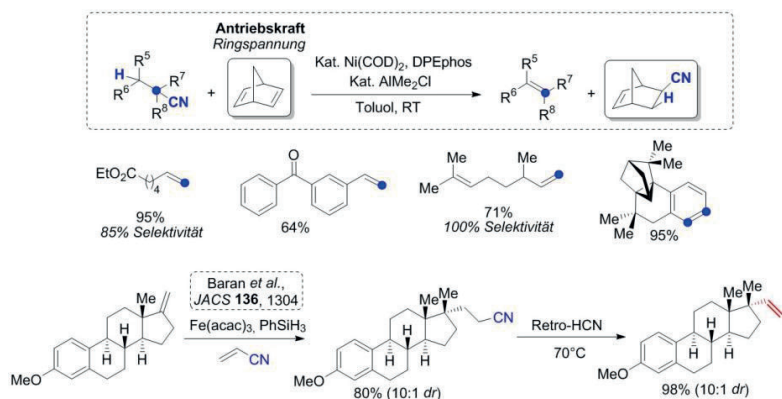


Abb. 4: Rückreaktion.

Das Prinzip der Shuttle Katalyse kann auf weitere Reaktionen angewandt werden. Carbonylierungsreaktionen gehören zu den wichtigsten Reaktionen in der Herstellung von Feinchemikalien. Vor allem Reaktionen, die die Synthese von Carbonsäure-Derivaten aus Alkenen oder Alkinen ermöglichen, sind dabei sehr nützlich. Vor kurzem haben wir eine Shuttle-Katalyse-Reaktion entwickelt, die die Herstellung

von Säurechloriden aus Alkinen ermöglicht. Säurechloride sind sehr wichtige und reaktive Moleküle, die leicht weiterverwendet werden können [4]. Methoden für deren Synthese aus Alkinen waren bis jetzt aber unbekannt. Unsere Reaktion ermöglicht also die CO-freie Synthese von zahlreichen Carbonsäure-Derivaten unter dem Gebrauch eines einzigen katalytischen Systems. Damit konnte zum Beispiel ein Medikament, Acetorphan, hergestellt werden. Die Reaktion nutzt einen Pd-Katalysator, der *in situ* aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und Xantphos generiert wird.

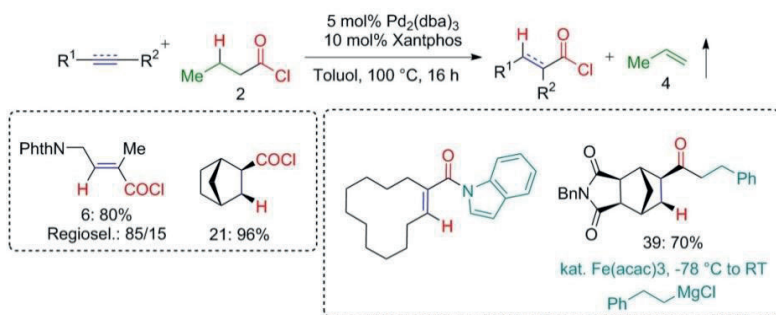
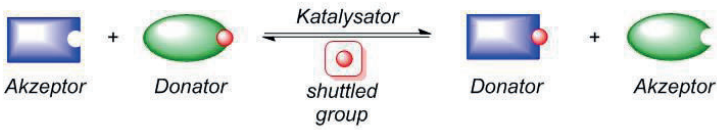


Abb. 5: Transferhydrochlorocarbonylierung.

In der Shuttle-Katalyse, überträgt ein Donator Molekül eine chemische Gruppe auf das Akzeptor-Molekül. Wenn zwei Donatoren miteinander reagieren, könnten prinzipiell zwei funktionelle Gruppen ausgetauscht werden. Die Austauschreaktionen können grundsätzlich als Metathese-Reaktionen betrachtet werden. Ein wichtiges Beispiel einer Metathese-Reaktion ist die Alken-Metathese [5]. Die Reaktion von zwei Alkenen erzeugt zwei neue Alkenen durch den formellen Austausch der Substituenten. Die Reaktion hat sehr viele Anwendungen in der Organischen Synthese und Polymerchemie gefunden. Dafür ist ein Nobelpreis an Prof. Grubbs, Schrock und Chauvin verliehen worden. Metathese Reaktionen von anderen chemischen Bindungen, vor allem Einfachbindungen, sind sehr selten, obwohl solche Reaktionen sehr viel Potenzial für die Organische Synthese hätten. In diesem Zusammenhang hat unsere Forschungsgruppe schon verschiedene neue Metathese-Reaktionen entwickelt, die durch die Reaktion zweier Donator-Moleküle verlaufen.

aus Shuttle-Katalyse...



...wird Metathese

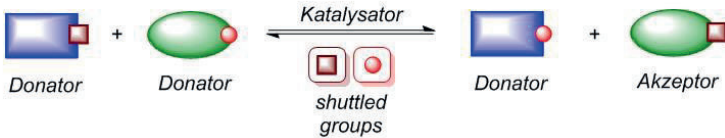


Abb. 6: Metathese durch Shuttle-Katalyse.

Aromatische Thioether sind sehr wichtige Intermediate mit zahlreichen Anwendungen in der Organischen Synthese. Eine Metathese-Reaktion von diesen Substraten durch einen Austausch von beiden Thioether-Gruppen wäre also eine sehr wertvolle Reaktion für die Herstellung wichtiger Moleküle. Vor kurzem haben wir berichtet, dass eine solche Reaktion unter Pd-Katalyse realisiert werden kann [6].

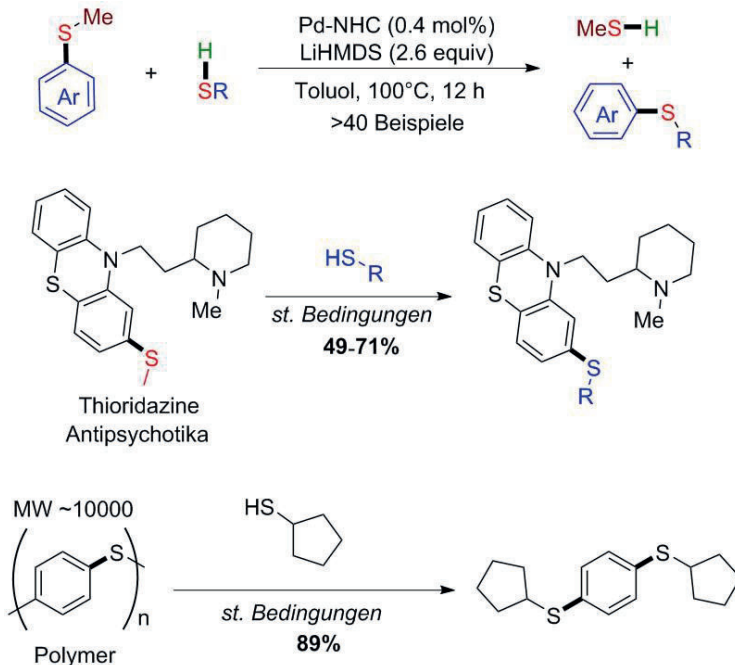


Abb. 7: Thioether-Metathese.

Ein sehr reaktiver Pd-NHC Komplex ermöglicht die Reaktion zwischen einfachen Thioethern oder Thiolen mit anderen Thiolen, um komplexere Thioether Produkte herstellen zu können. Die Reaktion verläuft mit einer sehr guten Bandbreite an Substraten. Diese neue Reaktion konnte schon Anwendungen in der schnellen Derivatisierung von einem Medikament, Thioridazine, finden. Diese Reaktion ermöglicht auch die expeditiv Synthese einer Medikamentendatenbank. Die neue Thioether-Metathese-Reaktion wurde auch in der Polymerchemie angewandt. Polyphenylsulfid (PPS) ist ein sehr wichtiges Polymer in der Herstellung von mechanischen Teilen, zum Beispiel in der Automobilindustrie. Wir konnten unsere Reaktion für die Depolymerisierung von PPS nutzen, ein wichtiger Schritt in einer möglichen Verwertung von Polymerabfällen. Somit konnten wir einen monomeren Thioether-Baustein mit hoher Ausbeute herstellen.

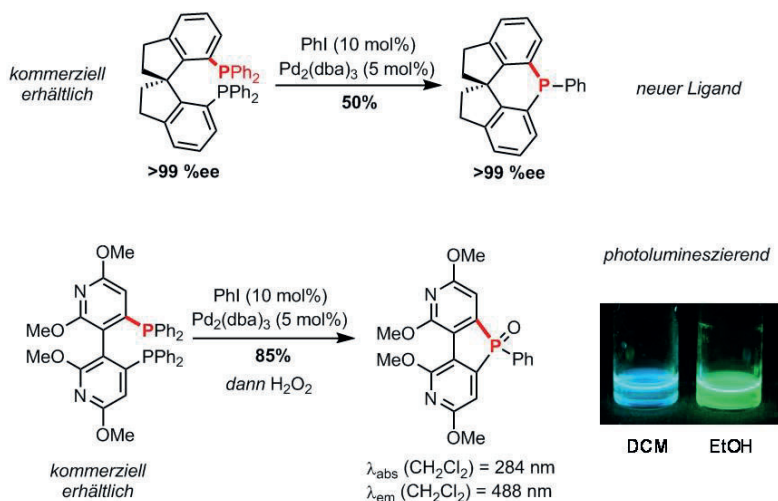


Abb. 8: Phosphin-Metathese.

Nach dem gleichen Prinzip wurde eine weitere Pd-katalysierte Reaktion entwickelt. In dieser Reaktion können zwei Phosphine miteinander reagieren, um zwei neue Phosphine herstellen zu können. Phosphine sind sehr wichtige Moleküle mit Anwendungen in Metallkatalyse, Organokatalyse und Materialforschung. Vor allem die Ringschluss-Metathese-Reaktion, die wir entwickelt haben, kann mögliche Anwendungen in Ligand- und Materialdesign finden. Wir konnten mit einer einzigen chemischen Reaktion einen neuen chiralen Liganden aus einem kommerziell erhältlichen Diphosphin synthetisieren. Zusätzlich haben wir neue lumineszierende Verbindungen hergestellt, die mögliche Anwendungen in der Materialforschung haben könnten.

Reversible Reaktionen wie Shuttle-Katalyse und Metathese sind einflussreiche Prozesse in der Organischen Synthese. Transferhydrierung und Alken-Metathese haben unser tägliches Leben schon mächtig beeinflusst. Wir glauben, dass die Weiterentwicklung von neuen reversiblen Reaktionen einen starken Einfluss auf die Zukunft der organischen Synthese haben wird.

Literatur

1. Dobereiner, G. E.; Crabtree, R. H.: Dehydrogenation as a Substrate-Activating Strategy in Homogeneous Transition Metal Catalysis. *Chemical Reviews* 110, 681–703 (2010). DOI: 10.1021/cr900202j
2. Bhawal, B. N.; Morandi, B.: Catalytic Transfer Functionalization through Shuttle Catalysis. *ACS Catalysis* 6, 7528–7535 (2016). DOI: 10.1021/acscatal.6b02333
3. Fang, X.; Yu, P.; Morandi, B.: Catalytic reversible alkene-nitrile interconversion through controllable transfer hydrocyanation. *Science* 351, 832–836 (2016). DOI: 10.1126/science.aae0427
4. Fang, X.; Cacherat, B.; Morandi, B.: CO- and HCl-free synthesis of acid chlorides from unsaturated hydrocarbons via shuttle catalysis. *Nature Chemistry* 9, 1105–1109 (2017). DOI: 10.1038/nchem.2798
5. Grubbs, R. H.: *Handbook of Metathesis*. Wiley-VCH (2003)
6. Lian Z.; Bhawal, B. N.; Yu, P.; Morandi, B.: Palladium-catalyzed carbon-sulfur or carbon-phosphorus bond metathesis by reversible arylation. *Science* 356, 1059–1063 (2017). DOI: 10.1126/science.aam9041