

1 Einführung

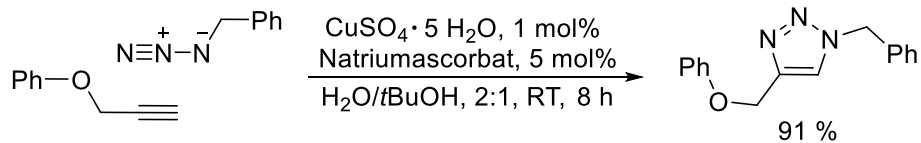
„Mit einigen Milliarden Jahren und einem Planeten waren der Natur reichlich Zeit und Material zur Verfügung gestellt worden. Wir Chemiker sind allerdings nicht in dieser glücklichen Lage, nicht zuletzt, da wir an menschliche Daseinsdauern gebunden sind.“^[1]

Dieses Zitat von Barry Sharpless beschreibt ein Problem, mit dem jeder Chemiker, der mit seiner Arbeit versucht dem Vorbild der Natur nachzueifern, früher oder später konfrontiert wird. Sowohl die Darstellung von Naturstoffen als auch das Nachahmen der spezifischen Enzyme die in biologischen Systemen für deren Aufbau verantwortlich sind, stellen für Synthetiker ein wichtiges Ziel, aber auch eine große Herausforderung dar.

Um die Entwicklung von Verbindungen mit nützlichen Eigenschaften, insbesondere von medizinischen Wirkstoffen, zu beschleunigen, führte Sharpless 2001 die „Click-Chemie“ ein - ein Konzept, bei dem funktionelle Moleküle aus einfachen Bausteinen zusammengefügt werden. Seine Herangehensweise berücksichtigt die Vorliebe der Natur für bestimmte Synthesemethoden, versucht aber gleichzeitig nicht sie nachzuahmen. Die Click-Chemie umfasst eine Auswahl von nahezu idealen Reaktionen, die strenge Kriterien erfüllen müssen. Sie müssen beispielsweise hohe Ausbeuten liefern, stereospezifisch sein, unter einfachen Bedingungen ablaufen und dürfen nur leicht erhältliche Ausgangsverbindungen und Reagenzien benötigen. Idealerweise handelt es sich dabei um reine *Verknüpfungsreaktionen*, bei denen die Summenformel des Produkts einer Addition der Summenformeln der beiden Reaktanden entspricht. Typische Reaktionen dieser Art sind Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfungen wie Cycloadditionen ungesättigter Verbindungen.^[1]

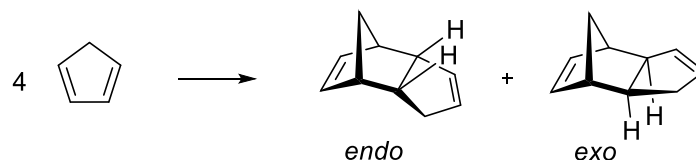
Im Jahr 2022 wurde K. B. Sharpless, zusammen mit M. Meldal und C. Bertozzi, für seinen Beitrag zur Entwicklung der Click-Chemie mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Die kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC), von der Meldal^[3] und Sharpless^[2] unabhängig voneinander berichteten, ist eine kupfer-katalysierte

Variante der Huisgen-Reaktion^[4] und der erste und bekannteste Vertreter der Click-Reaktionen (Schema 1).^[5]



Schema 1: Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition von Phenylazid und Phenylpropargylether in Gegenwart von Kupfersulfat und Natriumascorbat.^[2]

Bertozzi entwickelte eine katalysatorfreie, bioorthogonale Methode, die ohne den Einsatz von cytotoxischem Cu(I) auskommt und somit in lebenden Organismen zur Markierung von Zellen genutzt werden kann. Dabei dient die Ringspannung in Cyclooctinen als Triebkraft für die Cycloaddition an Azid-funktionalisierte Biomoleküle.^[6] Eine weitere prominente Click-Reaktion ist die Diels-Alder-Reaktion, bei der ein Cyclohexenderivat aus einem konjugierten Dien und einem Dienophil (z.B Alken) gebildet wird. Als Beispiel hierfür ist die Dimerisierung von Cyclopentadien zu Dicyclopentadien zu nennen (Schema 2). Durch seine cyclische Struktur liegt das Cyclopentadien in der benötigten *s-cis*-Konfiguration vor und reagiert bereitwillig mit sich selbst. Dabei fungiert es sowohl als Dien als auch als Dienophil.^[7]



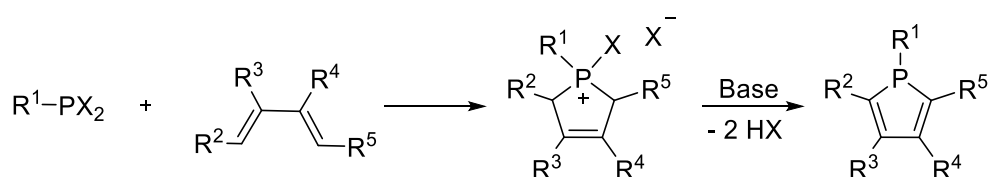
Schema 2: Dimerisierung von Cyclopentadien. Links: Endo-Dicyclopentadien. Rechts: Exo-Dicyclopentadien.

Allerdings ist die Diels-Alder-Reaktion nicht auf den Einsatz von Verbindungen mit C=C-Mehrfachbindungen beschränkt. Ketone, Aldehyde, Imine und Thioketone sind häufig verwendete Dienophile in der sogenannten Hetero-Diels-Alder-Reaktion.^[8] Die Ausweitung auf Organophosphorverbindungen hingegen ist weniger üblich.^[9] Da Phosphor wegen der Schrägbeziehung im Periodensystem auch als anorganischer Kohlenstoff bezeichnet wird^[9], ist es jedoch nicht verwunderlich, dass eine solche Beziehung auch zwischen dem chemischen Verhalten von C=C- und C=P-Funktionen

festgestellt werden kann.^[10] So zeigen unter anderem die Phosphole, als Phosphoranalogue des Cyclopentadiens aufgrund ihres schwach ausgeprägten aromatischen Charakters, im Gegensatz zu den fünfgliedrigen Heteroaromaten Pyrrol, Furan und Thiophen, interessante Reaktivitäten in der (Hetero)-Diels-Alder-Reaktion.^[11]

1.1 Diels-Alder-Reaktionen an Phospholen

Der erste synthetisierte phosphorhaltige, fünfgliedrige Heterozyklus ist das Penta-phenylphosphol, über das 1959 erstmals berichtet wurde.^[12] Seitdem wurde eine Vielzahl an Phospholen mit unterschiedlichsten Substituenten an den Kohlenstoffatomen und dem Phosphoratom, sowie benzanillierte Phosphole dargestellt.^[11] Die Synthesestrategie beruht üblicherweise auf der Cycloaddition eines geeigneten Diens und einem Alkyl- oder Aryldihalogenphosphan und anschließender Dehydrohalogenierung des gebildeten Phospholiumsalses mit einem tertiären Amin, wie 2-Methylpyridin (Schema 3).^[13]

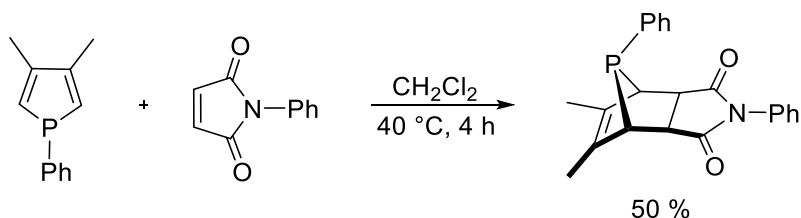


Schema 3: Allgemeine Syntheseroute zur Darstellung substituierter Phosphole.

Eine zentrale Frage bei der Untersuchung dieser Verbindungen ist das Ausmaß der Delokalisierung des freien Elektronenpaares am Phosphoratom und dementsprechend das Ausmaß der Aromatizität der Ringsysteme. Die intrazyklische P–C-Bindung in Phospholen ist, abhängig von den Substituenten, gegenüber P–C-Einfachbindungen um ungefähr 7 pm verkürzt, was für eine elektronische Delokalisierung spricht. Andererseits besitzen sie eine pyramidale Geometrie, was bedeutet, dass die aromatische Stabilisierung im planaren Zustand nicht ausreicht, um die hohe Inversionsbarriere des dreiwertigen Phosphors zu überwinden.^[14] In einem von Bird vorgeschlagenen Aromatizitätsindex werden Phosphole im Vergleich mit Thiophenen, Pyrrolen und Furanen, als am wenigsten aromatisch eingestuft (Thiophene > Pyrrole >> Furane > Phosphole).^[15] Diese Einschätzung wird durch *ab initio* Rechnungen zu den

Resonanzenergien der Heterozyklen unterstützt.^[16] Auch die spektroskopischen Daten deuten nur auf eine schwache Delokalisierung des freien Elektronenpaars am Phosphoratom über den Ring hin. Die $^1J_{\text{HP}}$ -Kopplungskonstanten in Phospholen sind beispielsweise größer, als die der meisten P(III)-Verbindungen und auch die $^1J_{\text{SeP}}$ -Kopplungskonstanten in Phospholseleniden sind größer als in Phosphanseleniden. Beides deutet auf einen größeren s-Charakter und eine stärkere Lokalisierung des freien Elektronenpaars am Phosphoratom der Phosphole hin.^[11,17] Des Weiteren werden die Kohlenstoffatome des Rings im ^{13}C -NMR-Spektrum zwar im aromatischen Bereich detektiert, allerdings sind die $^1J_{\text{PC}}$ -Kopplungskonstanten mit ca. 5 Hz deutlich kleiner, als man für Systeme mit einer Bindungsordnung größer 1 erwarten würde.^[11,18] Schließlich weicht auch das chemische Verhalten von dem klassischer Heteroaromaten ab, was unter anderem am Verhalten gegenüber herkömmlichen Säuren wie HCl deutlich wird. Während Pyrrole am α -Kohlenstoffatom protoniert werden, findet die Protonierung der Phosphole am Heteroatom statt.^[19]

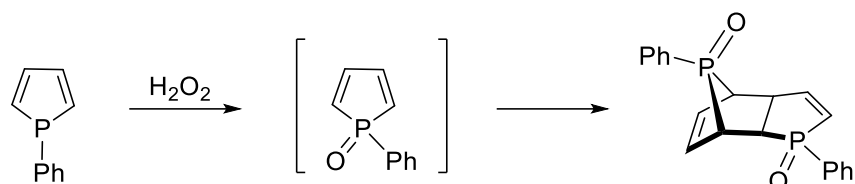
Zusammengefasst sprechen diese Ergebnisse für einen schwach ausgeprägten aromatischen Charakter des Phospholrings, weshalb er sich hinsichtlich der Reaktivität von seinen Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelanaloga unterscheidet. Es ist demzufolge möglich, den Dien-Charakter zu nutzen, um Phosphole in Diels-Alder-Reaktionen mit elektronenarmen Dienophilen umzusetzen.^[14,20,21] Die Reaktion von 3,4-Dimethyl-1-phenylphosphol mit N-Phenylmaleimid, von der Mathey und Mercier 1981 berichtet haben, verläuft bei moderater Temperatur und liefert das erwartete [4+2]-Cycloaddukt (Schema 4).^[20]



Schema 4: Diels-Alder-Reaktion von 3,4-Dimethyl-1-phenylphosphol mit N-Phenylmaleimid.^[20]

Durch das Einführen von elektronenziehenden Substituenten, wie einer Isopropoxy-Gruppe, am Phosphor, kann der aromatische Charakter des Phosphols weiter verringert und die Reaktivität erhöht werden.^[22] Erwartungsgemäß führt aber vor allem die

Oxidation^[23–26] oder Komplexierung^[27,28] des freien Elektronenpaares zu einer starken Erhöhung der Reaktivität als Dien. Die Phospholoxide sind so reaktiv, dass die meisten Derivate sofort zum [4+2]-Cycloaddukt dimerisieren (Schema 5).^[23,24,26]



Schema 5: Oxidation und Dimerisierung von 1-Phenylphosphol.^[23]

Die Diels-Alder-Reaktionen der Phospholderivate verlaufen dabei mit hoher Regio- und Stereospezifität. Bisher wurde ausschließlich von der Bildung der *endo*-Produkte berichtet, sofern die *exo*-Geometrie nicht durch Koordination beider Substrate an ein Übergangsmetallfragment induziert wurde.^[29] Die experimentellen Befunde werden durch DFT-Rechnungen gestützt, die zu dem Schluss kommen, dass die Bildung des *endo*-Produkts energetisch günstiger ist.^[30] Zudem wird bei der Cycloaddition der dreiwertigen Phosphole ausschließlich oder überwiegend das *anti*-Isomer (das Isomer, bei dem die P–R-Gruppe *anti* zur C=C-Doppelbindung steht) der gebildeten 7-Phosphanorborene erhalten.^[22] Die Phospholoxide und -sulfide hingegen liefern das *syn*-Produkt.^[21,31] In Abbildung 1 sind die Isomere, die bei der Diels-Alder-Reaktion gebildet werden können, am Beispiel der möglichen Produkte der Reaktion von 3,4-Dimethyl-1-phenylphosphol mit N-Phenylmaleimid gezeigt.

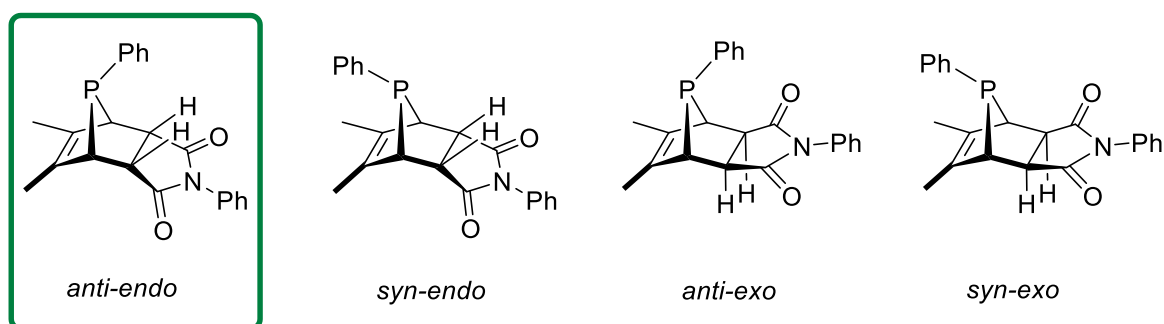
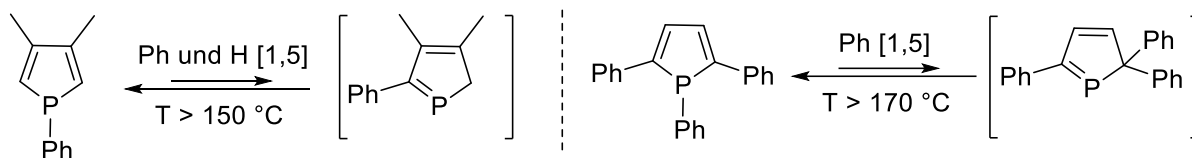


Abbildung 1: Mögliche Produkte der Reaktion von 3,4-Dimethyl-1-phenylphosphol mit N-Phenylmaleimid.

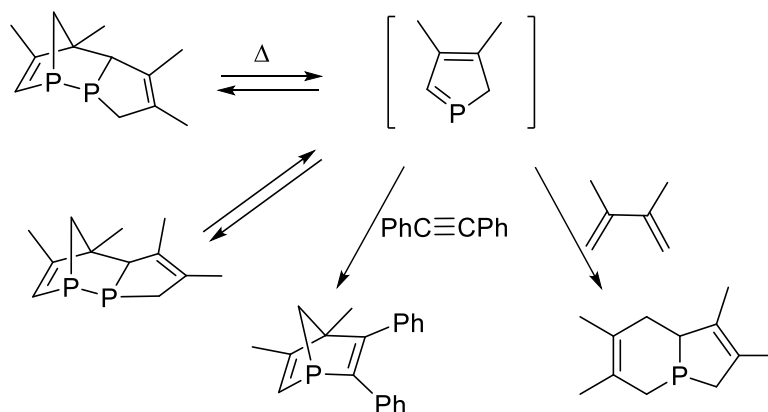
Eine weitere Charakteristik der Phosphole ist die signifikante Überlappung zwischen dem σ -Orbital der exozyklischen P–R-Bindung und dem leeren π^* -Orbital des Dien-Systems als Folge der pyramidalen Geometrie des Phosphoratoms. Dadurch werden [1,5]-sigmatrope Umlagerungen der Substituenten vom Phosphoratom zum Kohlenstoffatom begünstigt und es existiert ein Gleichgewicht zwischen 1*H*- und 2*H*-Phospholen (Schema 6).^[32]



Schema 6: [1,5]-sigmatrope Umlagerung am Beispiel von 3,4-Dimethyl-1-phenylphosphol (links) und 2,5-Diphenyl-1-phenylphosphol (rechts).^[33]

Wasserstoff migriert bereits bei Temperaturen unterhalb der Raumtemperatur, während die Umlagerung von Aryl- oder Alkynylsubstituenten erst bei erhöhten Temperaturen einsetzt (Schema 6). Weiterhin verschiebt eine 2,5- und 3,4-Substitution des Phosphols das Gleichgewicht in Richtung des 1*H*-Phosphols.^[10,32]

Die 2*H*-Phosphole sind instabil und sehr reaktiv. Bei tiefen Temperaturen dimerisieren sie zum bicyklischen [4+2]-*endo*-Produkt. Die Dimerisierung ist reversibel und das Dimer kann durch Erhitzen in die *exo*-Form überführt werden (Schema 7).^[34]



Schema 7: Reaktionen eines intermediär gebildeten 2*H*-Phosphols: Reversible Dimerisierung (links), Reaktion mit Tolan (Mitte) bzw. Dimethylbutadien (rechts).^[32]

Die Bildung des kinetischen *endo*- und thermodynamischen *exo*-[4+2]-Dimers ist vergleichbar mit dem, was für Cyclopentadiene beobachtet wird.^[32] In Gegenwart eines

geeigneten Dienophils, wie z.B. Diphenylethin (Tolan), liefern die 2*H*-Phosphole 1-Phosphanorbornadiene. Über die P=C-Doppelbindung können sie aber auch als Dienophil mit konjugierten Dienen zum entsprechenden [4+2]-Cycloaddukt reagieren (Schema 7).^[35]

Dieses chemische Verhalten eröffnet den Zugang zu einer Vielfalt an neuen bicyklischen Strukturen, in denen das Phosphoratom am Brückenkopf lokalisiert ist. Eingebunden in das starre Gerüst kann keine Racemisierung am Phosphoratom stattfinden, was die 1-Phosphanorbornadiene zu attraktiven Liganden für den Einsatz in der asymmetrischen Katalyse macht.^[32] Das sogenannte BIPNOR,^[36,37] als chelatisierender P-chiraler Ligand mit zwei Phosphanorbornadienyl-Einheiten, wurde erfolgreich in Rhodium-katalysierten Hydrierungen verwendet, während ein 2-Oxazolin-Derivat^[38] einen geeigneten Liganden in der Palladium-katalysierten asymmetrischen Heck-Kupplung darstellt (Abbildung 2).

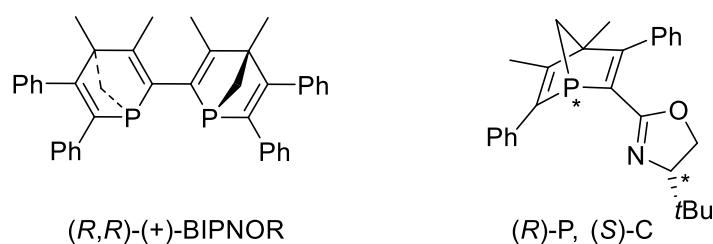


Abbildung 2: (R,R)-(+)-BIPNOR^[36,37] (links) und ein 1-Phosphanorbornadien-2-oxazolin^[38] (rechts) als Beispiele für Phosphanorbornadienliganden in der asymmetrischen Katalyse.

1.2 Darstellung multimetallischer Komplexe

Cycloadditionsreaktionen können, abweichend von Sharpless ursprünglicher Intention, auch in der anorganischen und metallorganischen Chemie zur Darstellung neuartiger multimetallischer Komplexe angewandt werden. Veige *et al.* berichteten 2011 erstmals von einem bimetallicen Triazolot, das durch Reaktion eines Gold(I)-azids mit einem Gold(I)-alkinyl dargestellt wurde (Schema 8).^[39] Der anorganischen Version der klassischen 1,3-dipolaren Cycloaddition gaben sie den Namen „iClick“-Reaktion.