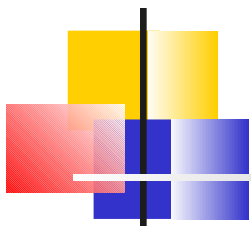


# Organokatalyse durch asymmetrische Protonierung?

*Nachrichten aus der Chemie* **2008**, 56, 73-76.



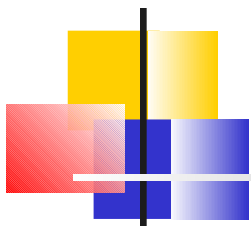
# Themenübersicht



- I Einführung in die asymmetrische Organokatalyse  
und Erläuterung am Beispiel von Katalysatoren
  
- II Additionen an Imine  
Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen
  
- III Aktivierung weiterer Verbindungsklassen



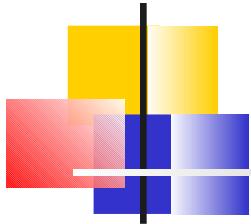
# Themenübersicht



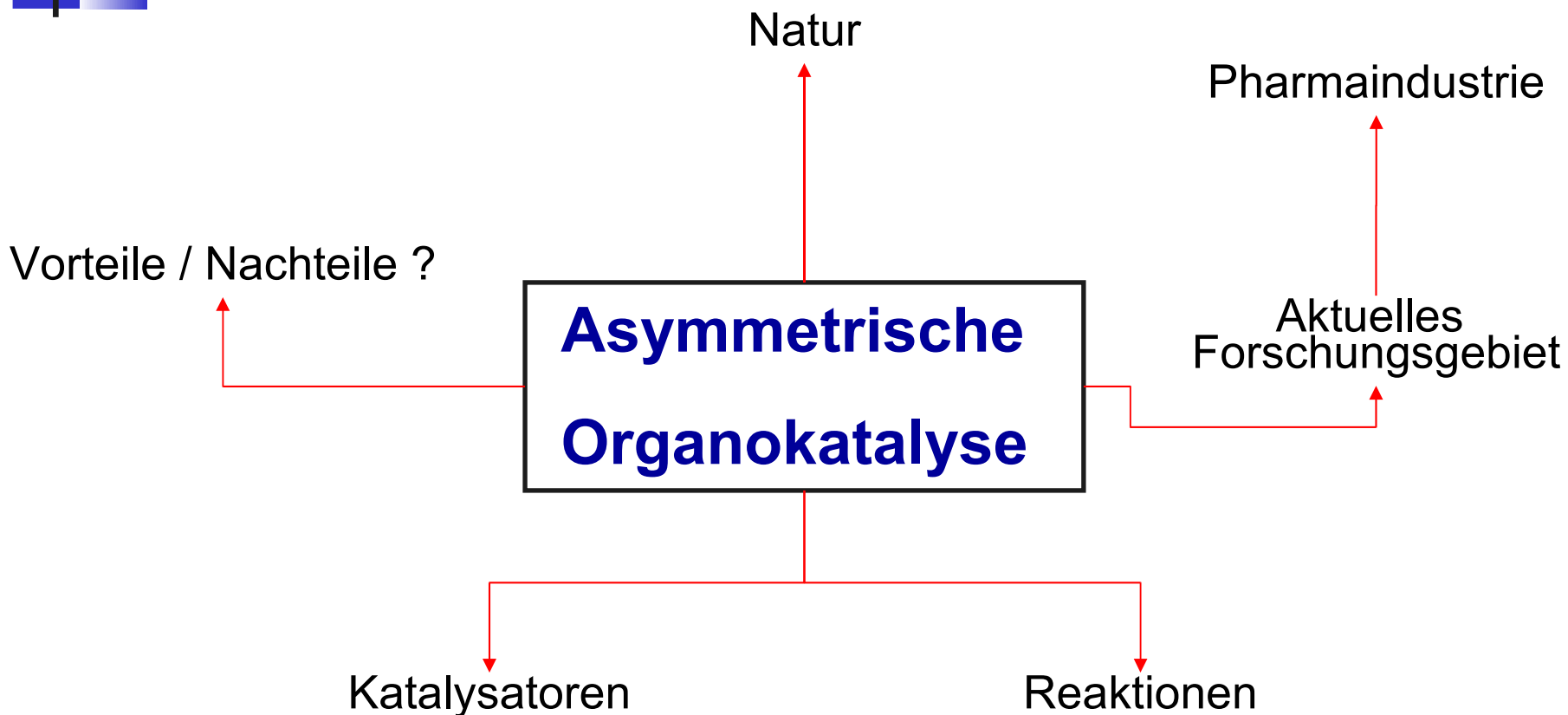
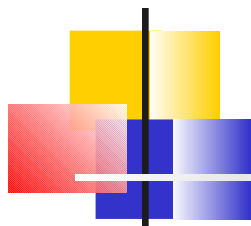
- I Einführung in die asymmetrische Organokatalyse  
und Erläuterung am Beispiel von Katalysatoren
  
- II Additionen an Imine  
Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen**
  
- III Aktivierung weiterer Verbindungsklassen



# Themenübersicht

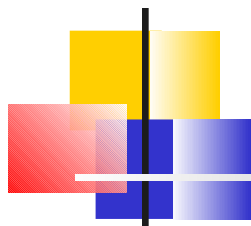


- I Einführung in die asymmetrische Organokatalyse  
und Erläuterung am Beispiel von Katalysatoren
  
- II Additionen an Imine  
Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen
  
- III **Aktivierung weiterer Verbindungsklassen**





# Motivation



wachsendes Interesse an enantioselektiven  
Synthesen von chiralen Arzneimittelwirkstoffen



hervorrufen von Chiralität in einem Molekül  
durch Verwendung eines  
chiralen Reagenzes in katalytischer Menge



# Historischer Überblick



1913 Cyanhydrinreaktion mit Benzaldehyd zu Mandelsäurenitrilen mit Alkaloiden von Bredig und Fiske

1970er Prolin-Katalyse

2000er Erforschung von enantioselektiven, organokatalytischen Reaktionen durch List, MacMillan, Denmark und Jacobson etc.

Gegenwart:

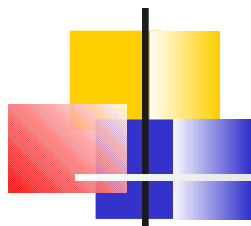


Entwicklung und Anwendung chiraler Brønsted-Säuren zur enantioselektiven Protonierung

„Goldenes Zeitalter“



# Organokatalysatoren vs. ÜM-Katalysatoren



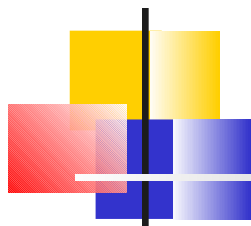
## Vorteile

- unempfindlich gegenüber  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{O}_2$
- größtenteils nicht toxisch und hohe Verfügbarkeit
- hohe Verwendbarkeit und kostengünstig

## Nachteile

- Preis
- Umweltverschmutzung
- Abfallbeseitigung
- Produktverunreinigung

„In der Natur besteht eine feine Balance zwischen metallfreien und metallvermittelten Prozessen.“



# Organokatalyse



## Zwei Konzepte

Aktivierung durch kovalente  
Bindung des Katalysators  
an das Substrat

Nicht-kovalente Organokatalyse

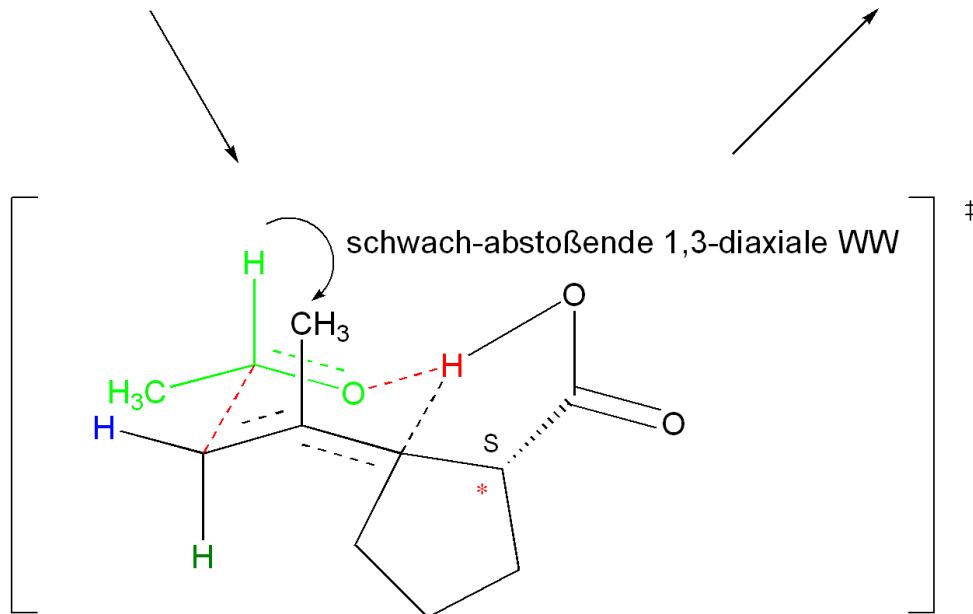
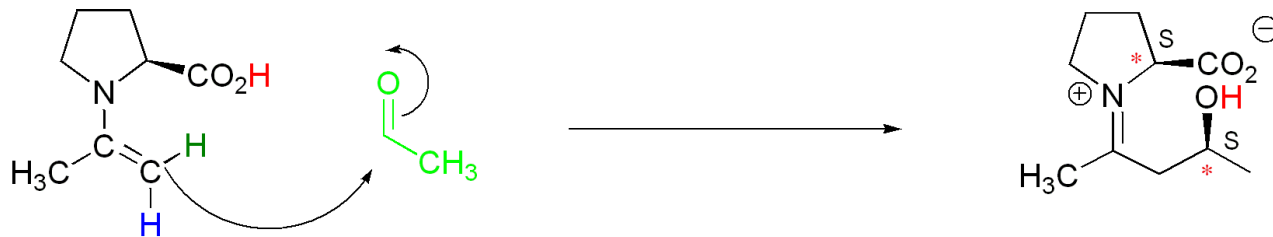
Reaktionen mit schwachen  
Lewis-Säure/Lewis-Base - WW

fließender Übergang

Beispiel: Prolin mit bifunktioneller Eigenschaft, aktiviert  
sowohl Donor als auch Akzeptor



# Prolin in der Enamin-Katalyse



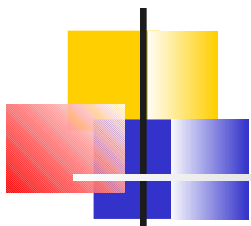
kovalente Bindung  
und  
H-Brückenbindung



6



# Nicht-kovalente Organokatalyse



## Zwei Kategorien der Brønsted-Säuren

### Neutrale Brønsted-Säuren I

chirale und achirale Thioharnstoff-Derivate als  
H-bindende Katalysatoren

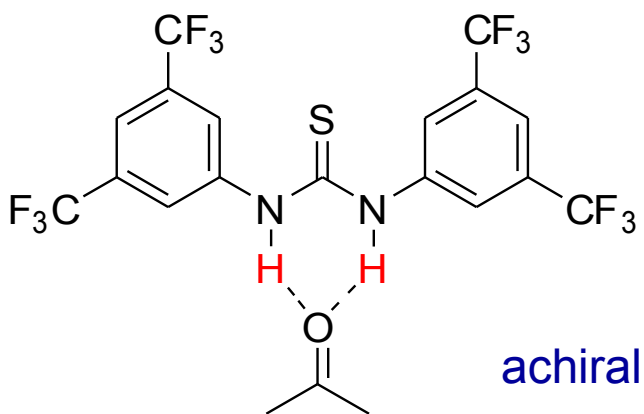
### Starke Brønsted-Säuren II

BINOL-Derivate des Phosphors

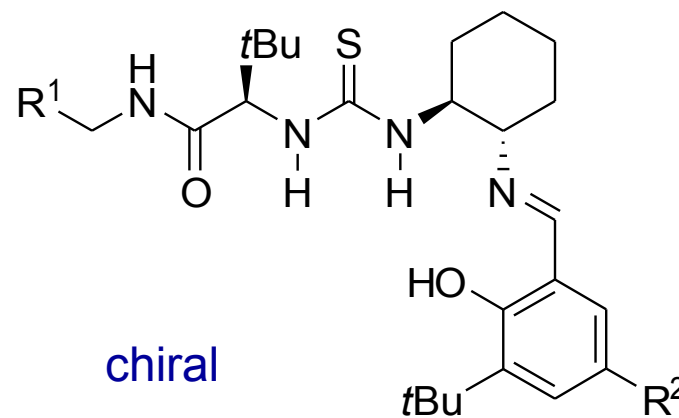


# Beispiel-Katalysatoren I

## Thioharnstoff-Derivate als neutrale Brønsted-Säuren



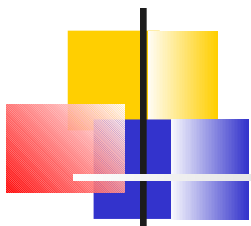
Grundgerüst:  
Thioharnstoff mit  
3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl



Jacobsen Katalysator



# Nicht-kovalente Organokatalyse



## Zwei Kategorien der chiralen Brønsted-Säuren

### Neutrale Brønsted-Säuren I

chirale und achirale Thioharnstoff-Derivate als H-bindende Katalysatoren

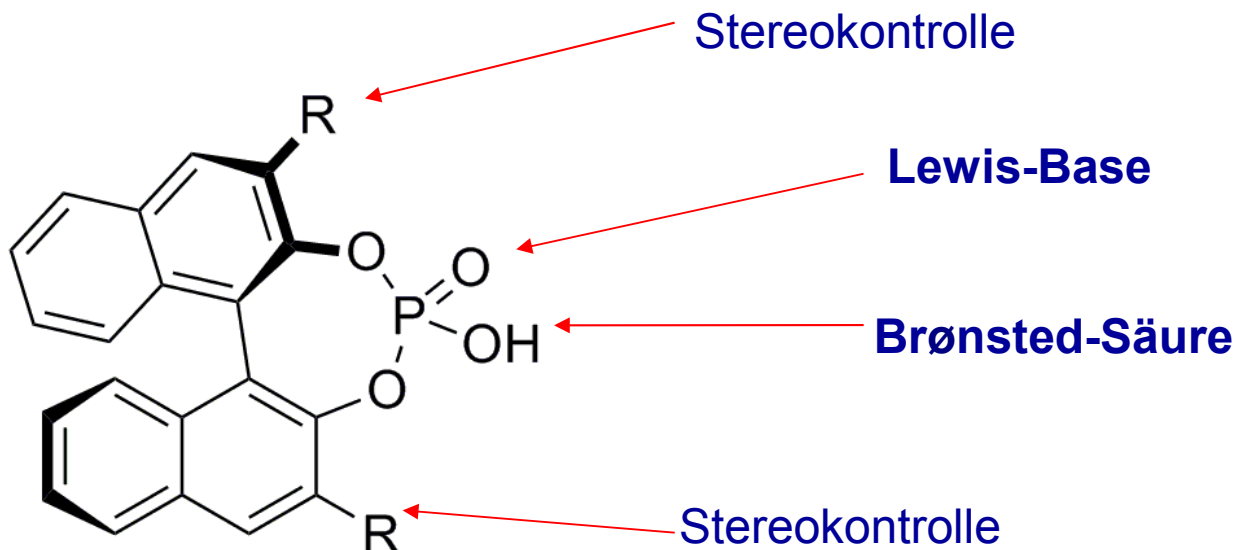
### Starke Brønsted-Säuren II

BINOL-Derivate des Phosphors

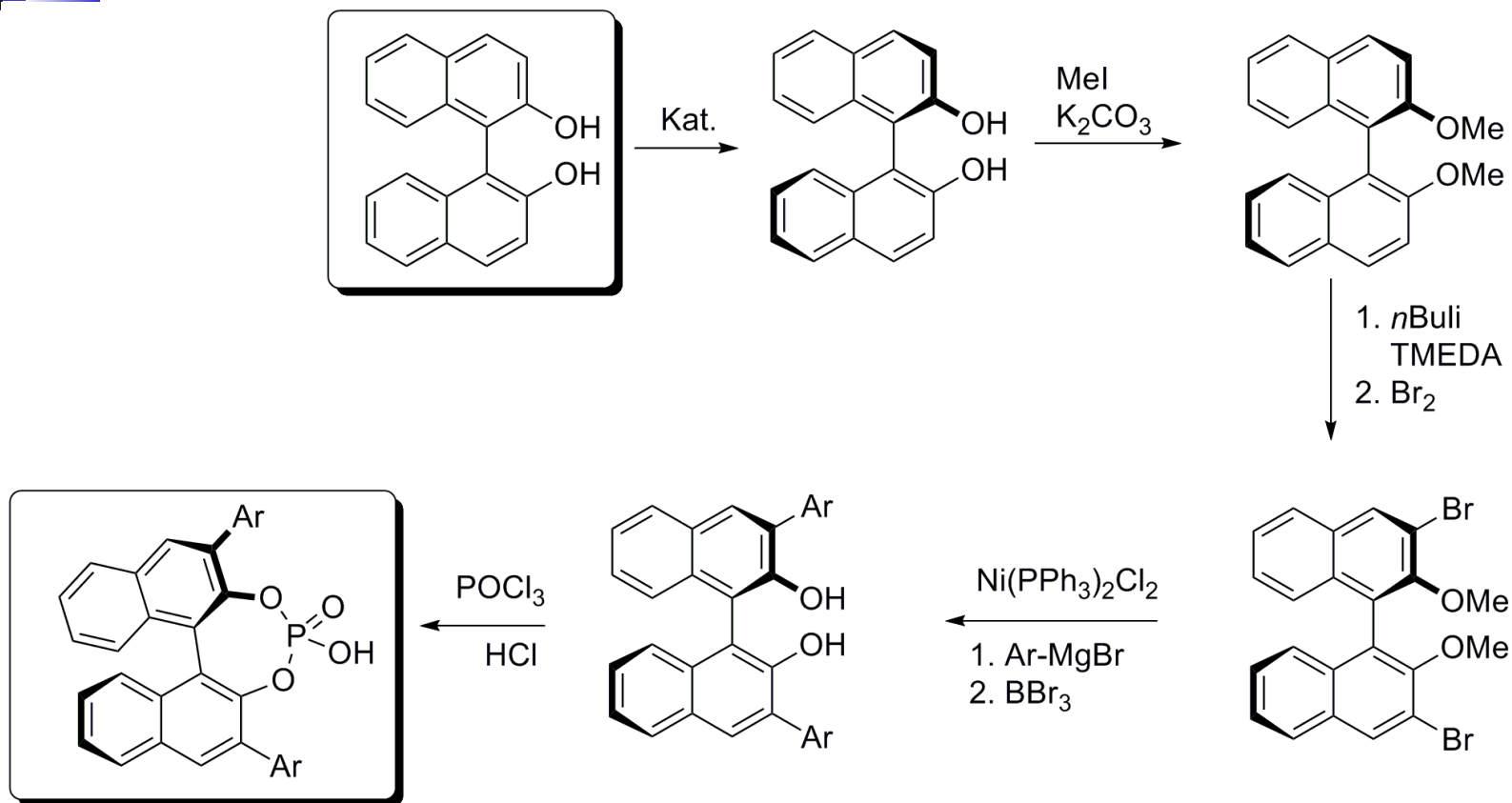


## Beispiel-Katalysator II

Chiraler Phosphorsäurediester als starke Brønsted-Säuren

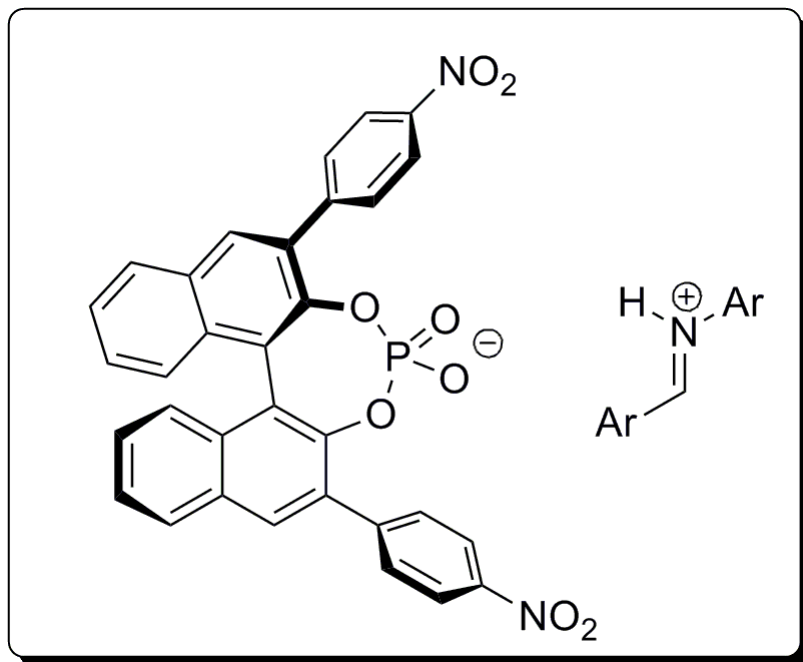


# Herstellung des Katalysators



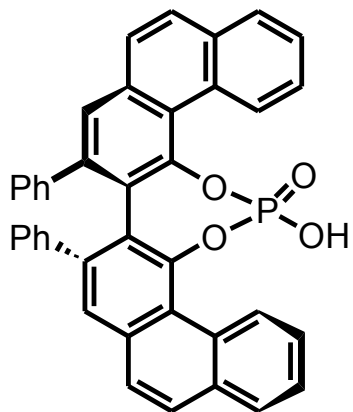


# Eigenschaften des Katalysators

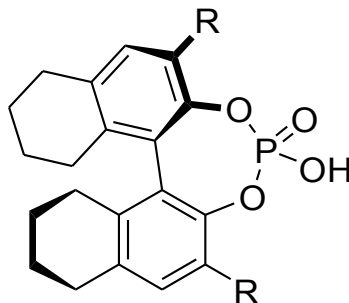


- Chirale Info im BINOL-Liganden
- Acidität  $pK_s = 1.39$   $\longrightarrow$  protonieren Imine
- Cyclische Struktur um hohe asymmetrische Einführung zu erreichen
- Substituenten in 3,3'-Position erhöhen die Enantioselektivität

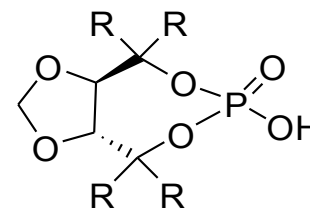
# Variationen in der „Ligandenwahl“



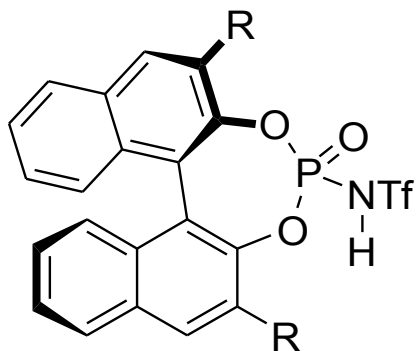
VAPOL



H<sub>8</sub>-BINOL



TADDOL



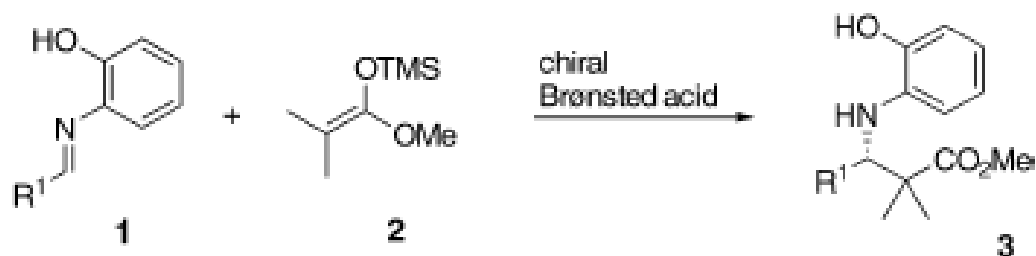
erhöhte Acidität



## Was lernen wir?

- Organokatalysatoren als gute Ergänzung zu  
• ÜM-Katalysatoren
  
- Verschiedene Bindungsmöglichkeiten
- schaffen Chiralität
  
- Ligandenwahl und Sterik beeinflussen
- Aktivität der Katalysatoren

## Folie 12 – Phosphorsäurediester-Katalysator

Table 1: Effect of the aromatic substituents of 4.<sup>[a]</sup>

Entry	Ar	t [h]	Yield [%]	ee [%]
1	H	22	57	0
2	Ph	20	100	27
3	2,4,6-Me <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	27	100	60
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	46	99	52
5	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	96	87

[a] Aldimine 1 a (R<sup>1</sup> = Ph) (1.0 equiv) and 2 (3.0 equiv) were treated with Brønsted acid 4 (30 mol%) in toluene at -78 °C.

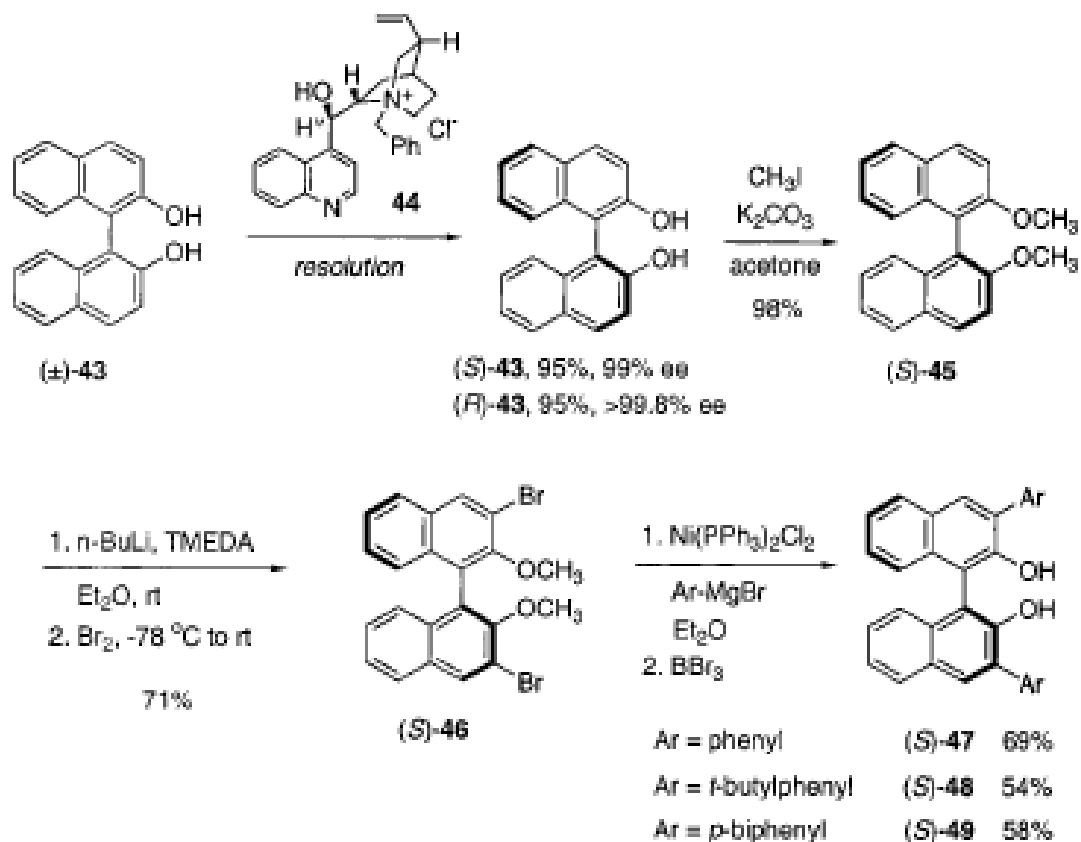
A

## Folie 12 – Phosphorsäurediester-Katalysator

Formal Total Synthesis of (+)-Diepoxin  $\sigma$

*J. Org. Chem., Vol. 65, No. 20, 2000* 6327

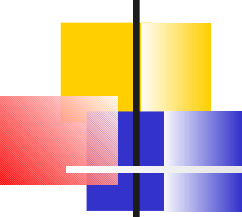
Scheme 13



**B**

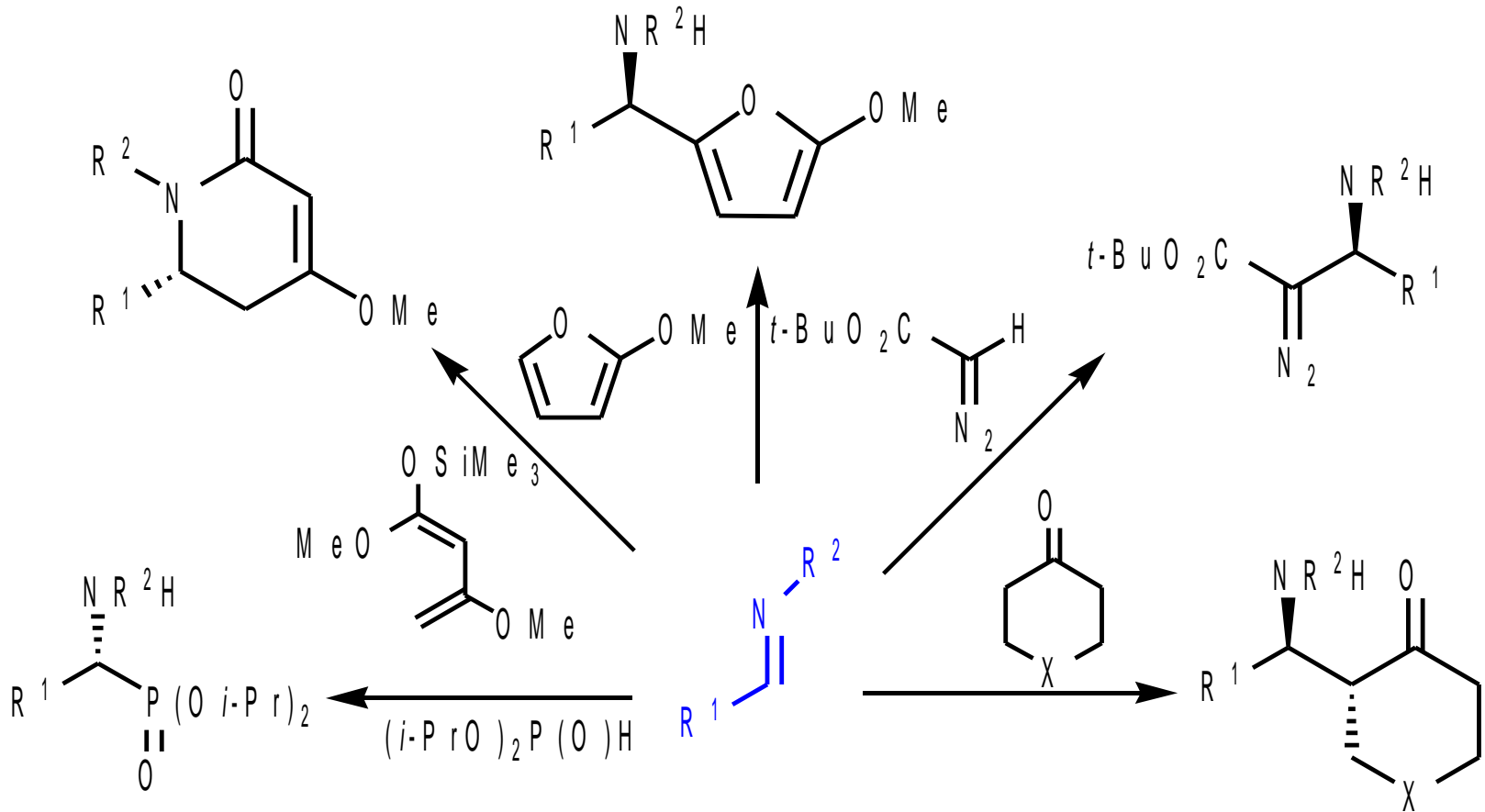


# Themenübersicht

- 
- 
- I Einführung in die asymmetrische Organokatalyse  
und Erläuterung am Beispiel von Katalysatoren
  
  - II Additionen an Imine  
Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen**
  
  - III Aktivierung weiterer Verbindungsklassen

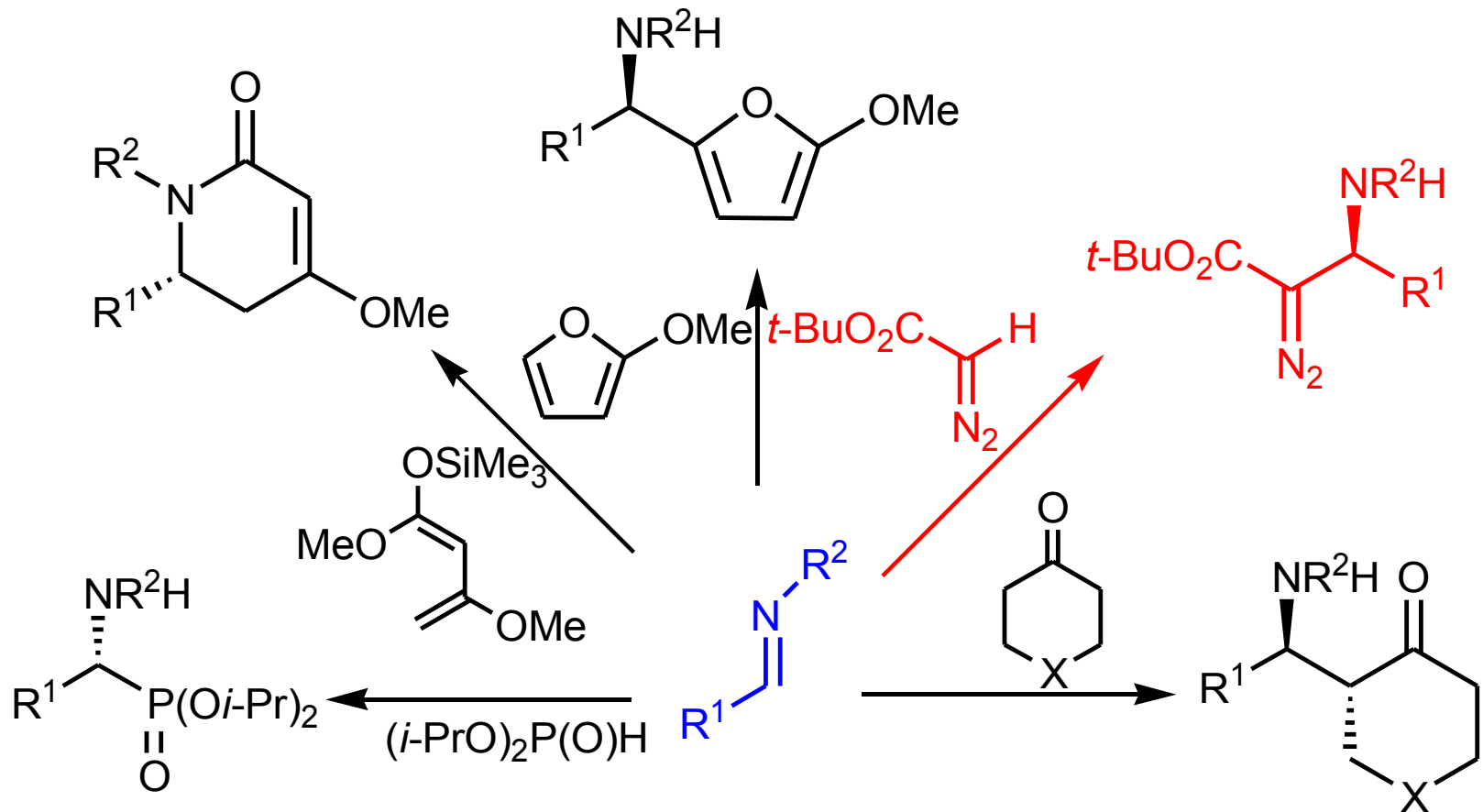


# Addition an Imine





# Addition an Imine

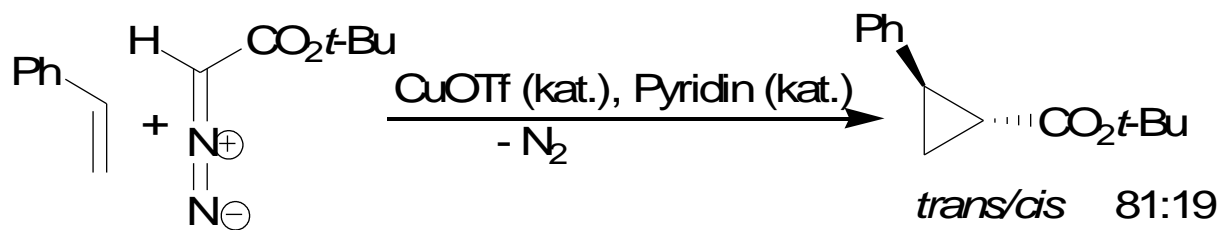


16



# Addition an Imine

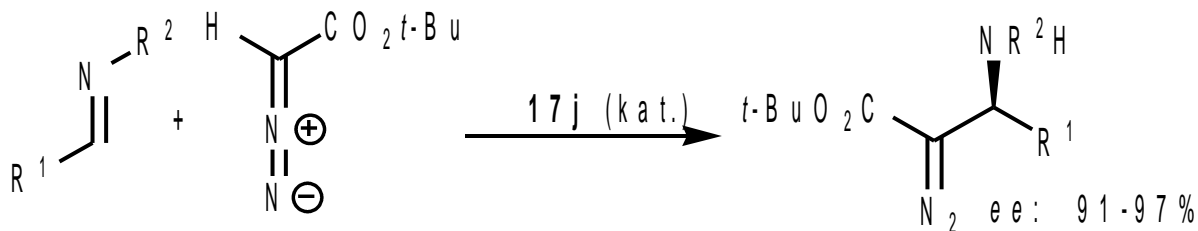
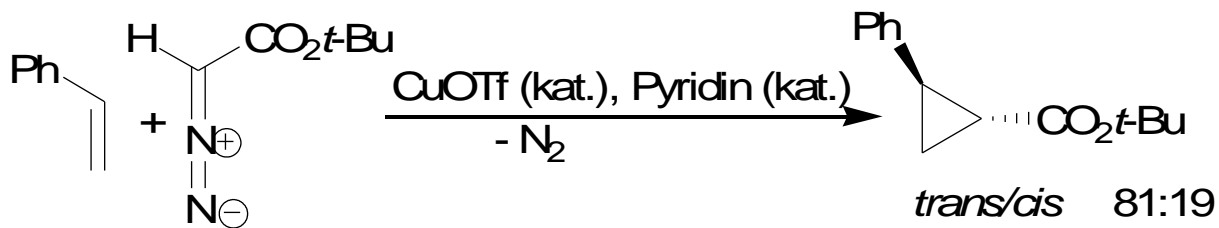
Beispiel: Addition von  $\alpha$ -Diazoestern





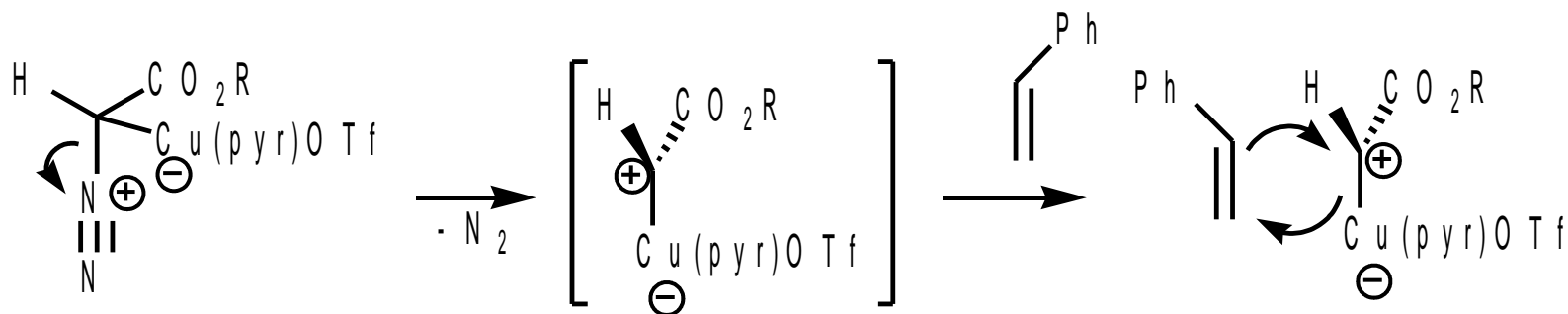
# Addition an Imine

## Beispiel: Addition von $\alpha$ -Diazoestern



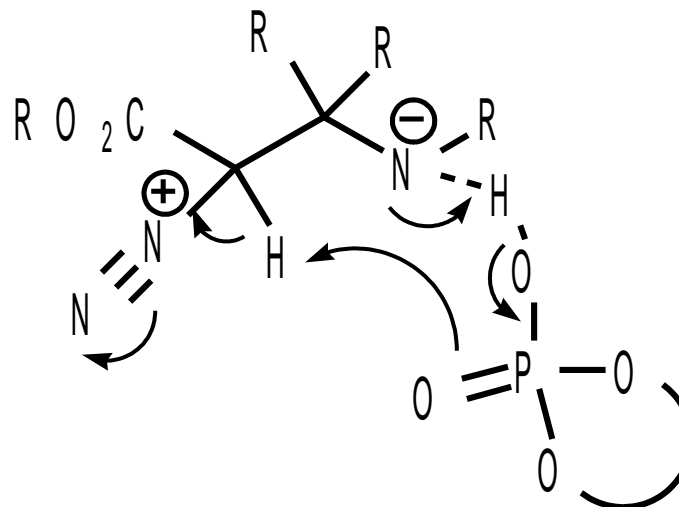
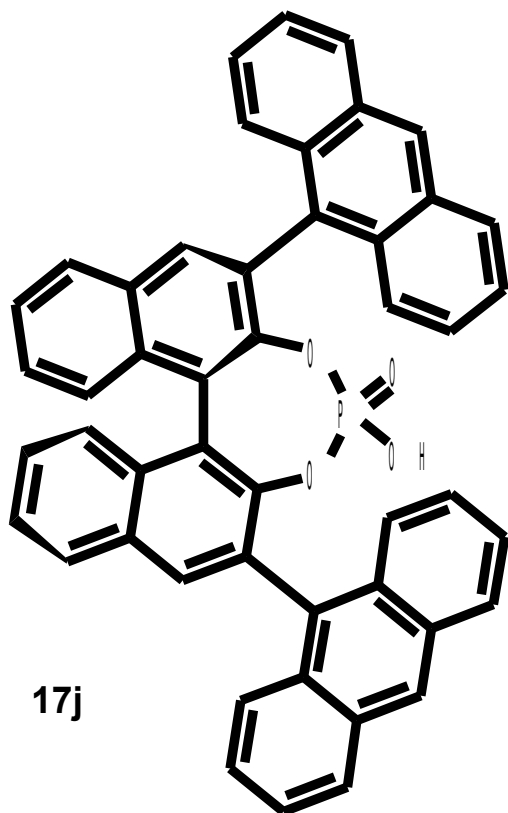
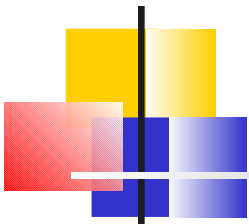


# Addition an Imine



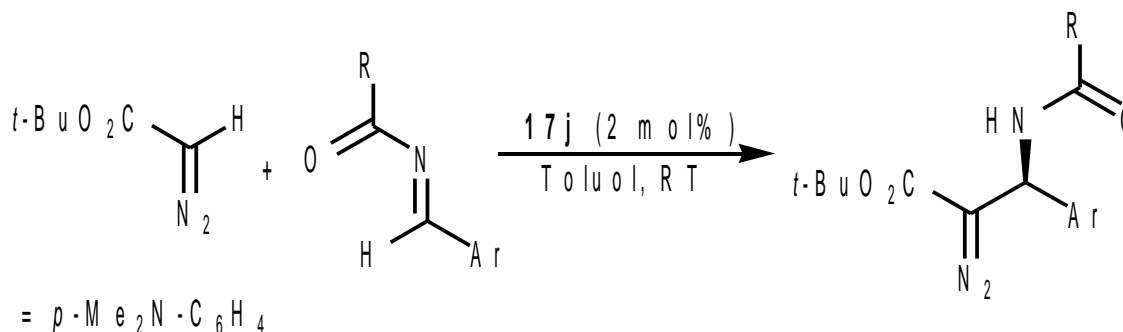


# Addition an Imine





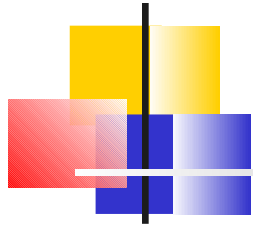
# Addition an Imine



entry	Ar	yield (%)	ee (%)
1	Ph	84	97
2	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74	97
3	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71	97
4	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74	97
5	<i>m</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	93
6		75	95



# Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen



## Mehrkomponentenreaktionen

- Drei oder mehr Reaktionspartner in einem Gefäß
- Schnelle Reaktionen
- Keine Aufreinigung zwischen den Reaktionsschritten



# Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen

## Kaskadenreaktionen

- Intramolekulare Reaktionsfolge von oft hoch reaktiven, azyklischen Vorstufen zu komplexen, vielkernigen Molekülen
- Funktionelle Gruppen der Edukte reagieren fast zeitgleich
- Viele Reaktionstypen möglich: Diels-Alder-, Ringöffnungs-, Heckreaktionen ...



# Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen

## Biginelli-Reaktion

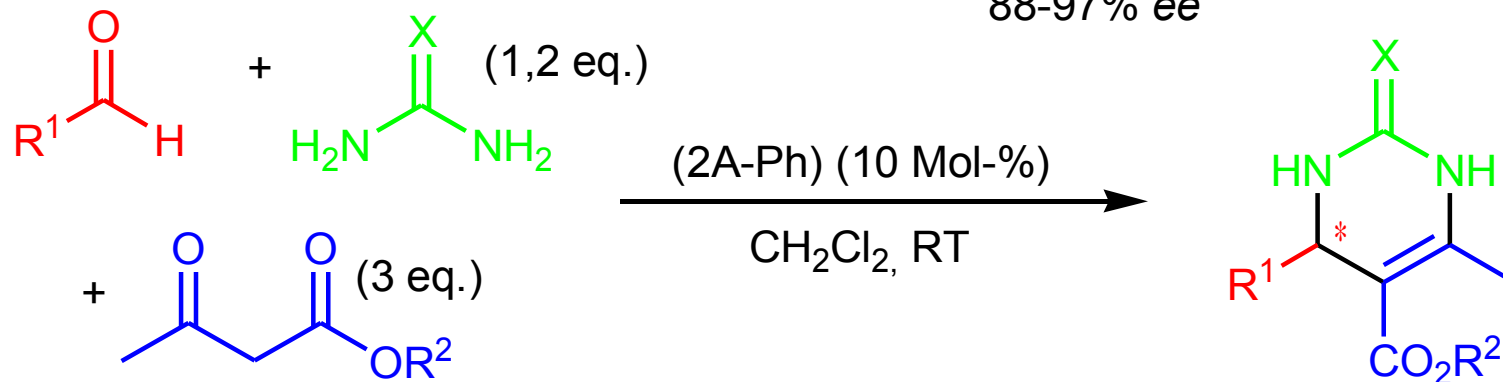
X = O, S

R<sup>1</sup> = Ar, cHex

R<sup>2</sup> = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu

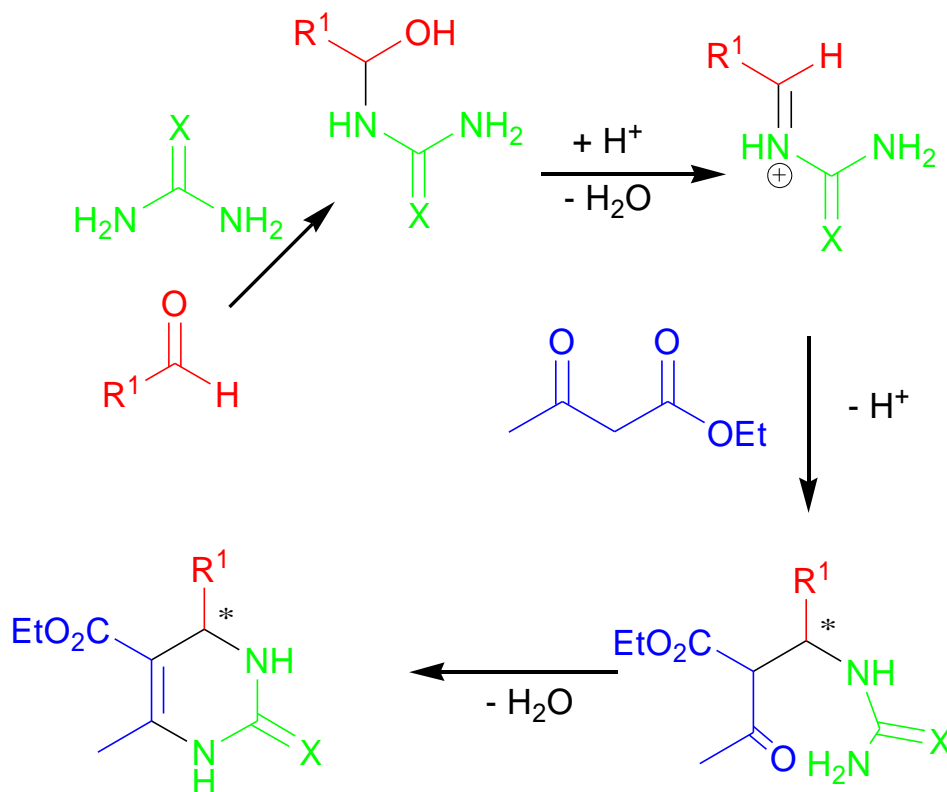
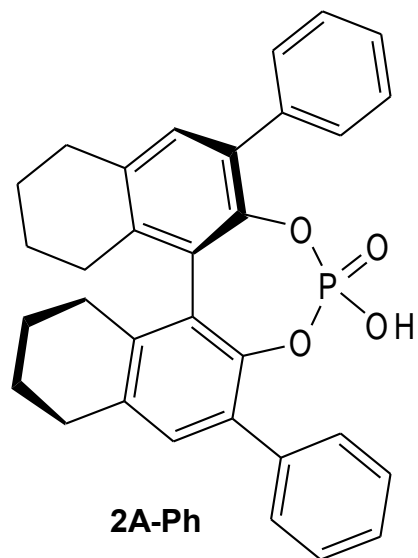
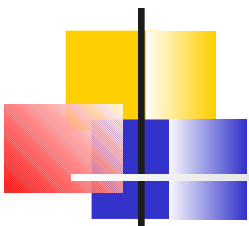
40-86% Ausbeute

88-97% ee





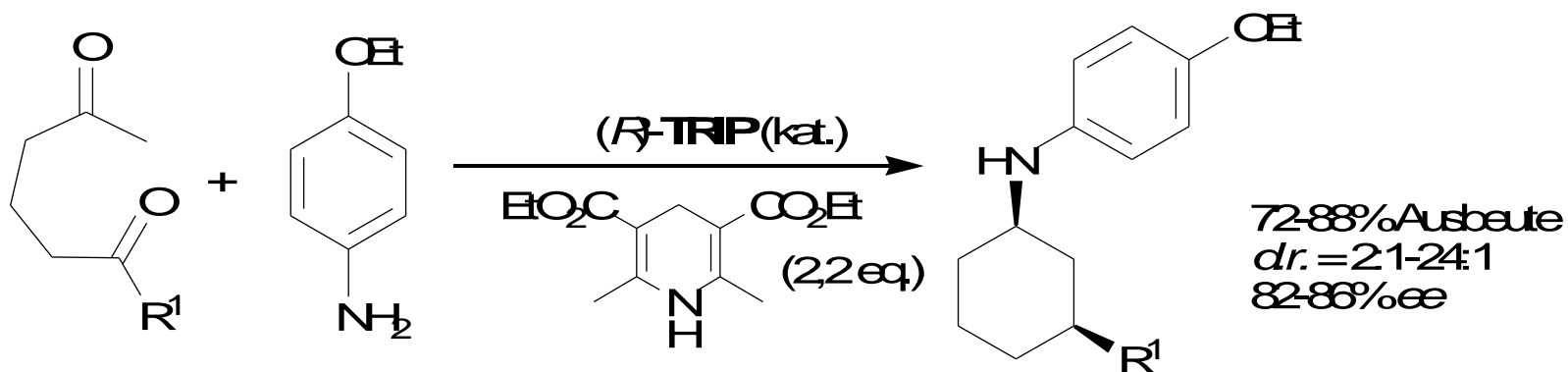
# Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen





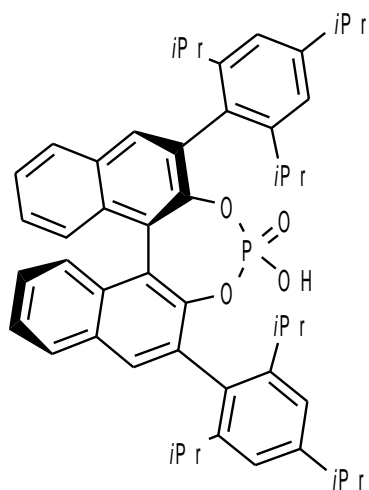
# Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen

## Darstellung chiraler Cyclohexylamine

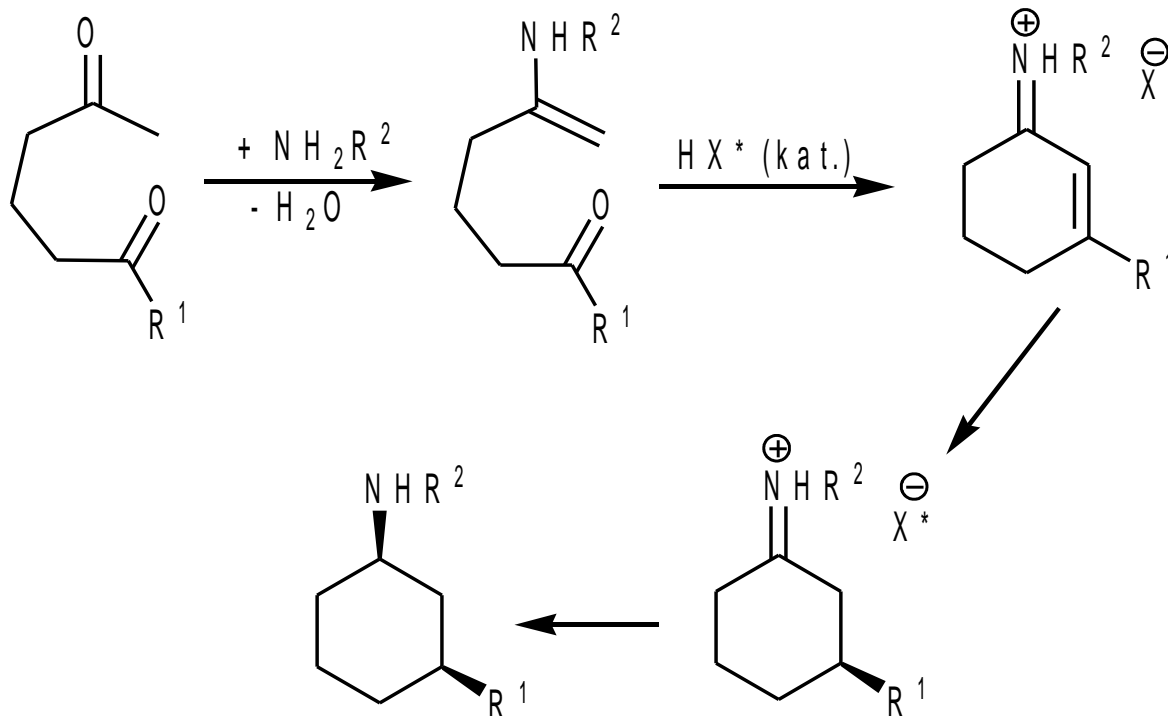




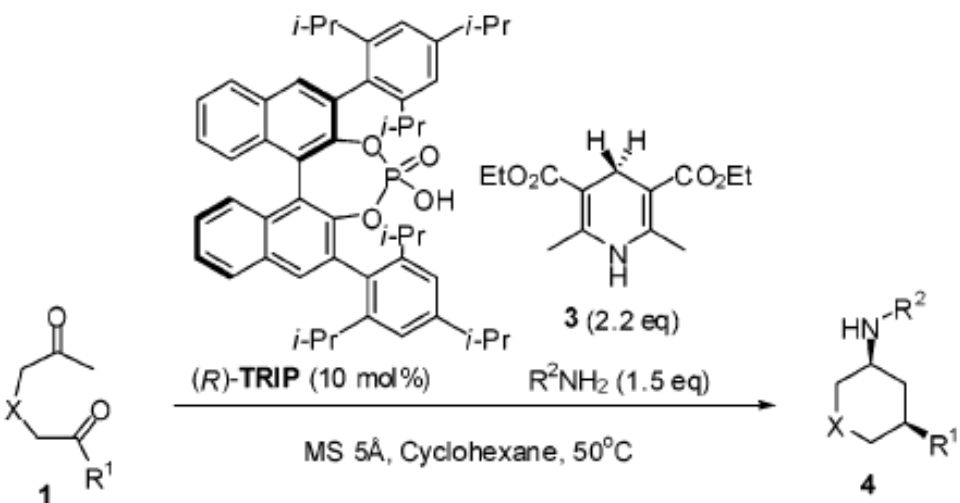
# Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen


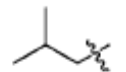
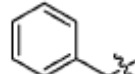
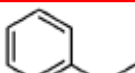
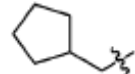
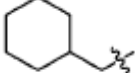
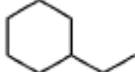

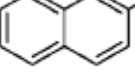


$HX^* = (R)\text{-TRIP}$



# Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Product	Yield [%]	dr <sup>b</sup>	er <sup>c</sup>
1		PEP <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub>	<b>4a</b>	75	10:1	95:5
2		PEP	CH <sub>2</sub>	<b>4b</b>	79	12:1	98:2
3		PEP	CH <sub>2</sub>	<b>4c</b>	77	6:1	93:7
4		PEP	CH <sub>2</sub>	<b>4d</b>	82	24:1	98:2
5 <sup>d</sup>	Me	PEP	CH <sub>2</sub>	<b>4e</b>	88	6:1	92:8
6		PEP	CH <sub>2</sub>	<b>4f</b>	72	24:1	98:2
7		PMP <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub>	<b>4g</b>	89	19:1	98:2
8		PEP	CH <sub>2</sub>	<b>4h</b>	78	4:1	96:4
9		PMP	CH <sub>2</sub>	<b>4i</b>	76	3:1	96:4
10		PEP	CH <sub>2</sub>	<b>4j</b>	73	2:1	91:9

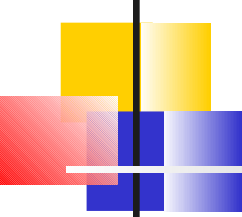


## Zusammenfassung

- Katalysierte Additionen an Imine führen mit hoher Stereoselektivität zu vielen verschiedenen Ausgangstoffen für die Naturstoffsynthese
- Es sind Reaktionen möglich, die unter Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren zu anderen Produkten führen
- Mit Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen stehen effiziente Reaktionen zur asymmetrischen Synthese weiterer Verbindungsklassen zur Verfügung

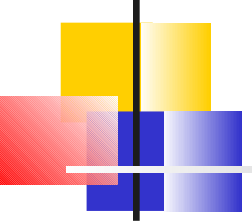


# Themenübersicht

- 
- 
- I** Einführung in die asymmetrische Organokatalyse  
und Erläuterung am Beispiel von Katalysatoren
  
  - II** Additionen an Imine  
Mehrkomponenten- und Kaskadenreaktionen
  
  - III** **Aktivierung weiterer Verbindungsklassen**

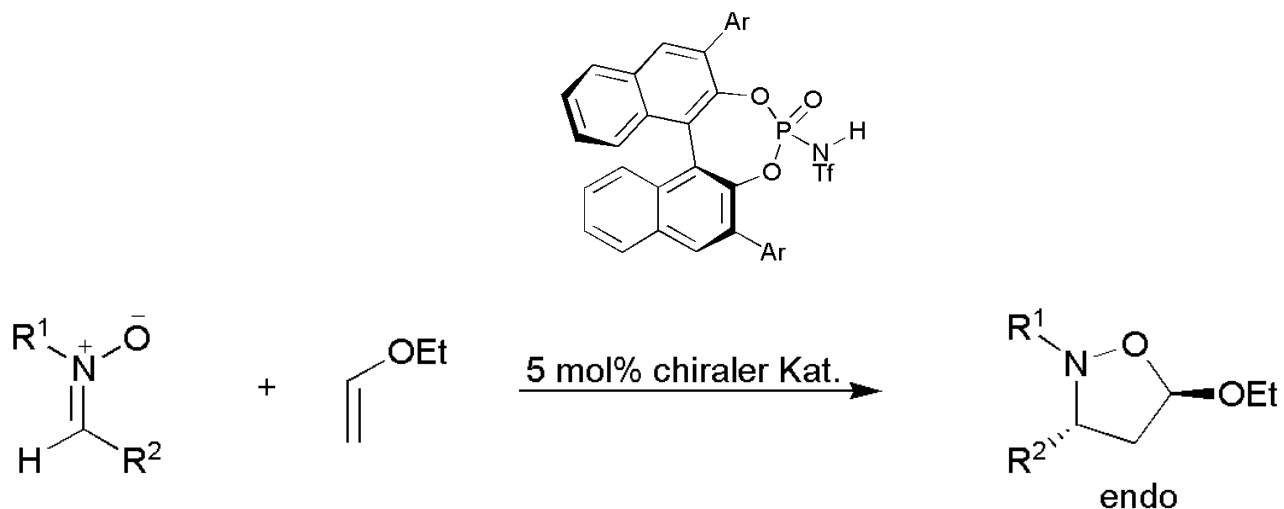


# Übersicht

- 
- Brønsted- und Lewis Säure Katalyse
  - Brønsted-Säure katalysierte asymmetrische Nazarov-Reaktion
  - Brønsted-Säure katalysierte asymmetrische Baeyer-Villiger Reaktion

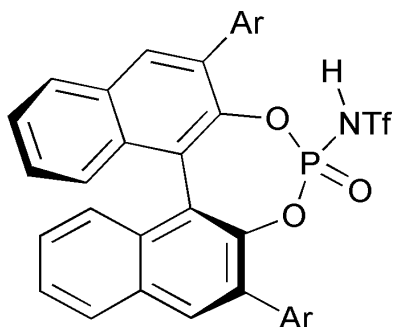


# Brønsted- und Lewis Säure Katalyse

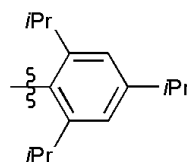


# Brønsted- und Lewis Säure Katalyse

Chiraler Katalysator:

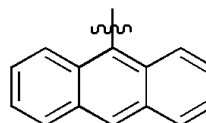


Ar =

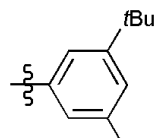


Ausbeute    *endo:exo*    ee (*endo* Produkt)

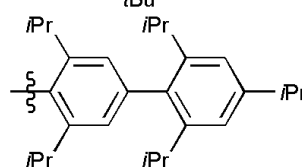
70%    79:21    77%



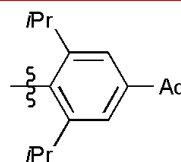
53%    57:43    17%



86%    81:19    7%



92%    90:10    76%



92%    96:4    84%

Tf = Trifluormethansulfonyl

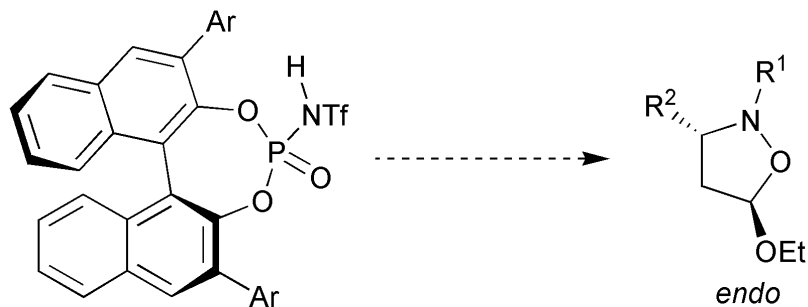
Ad = Adamantyl

34

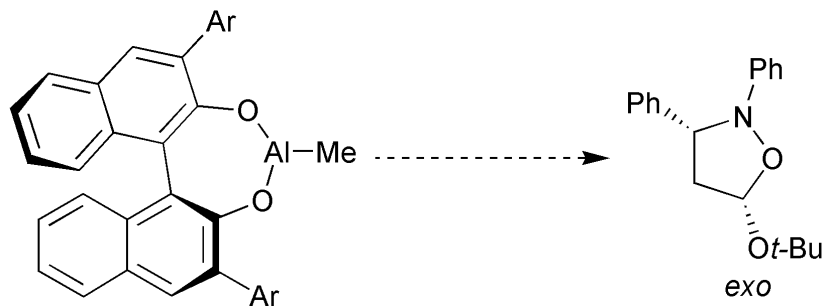


# Brønsted- und Lewis Säure Katalyse

Brønsted-Säure



Lewis-Säure

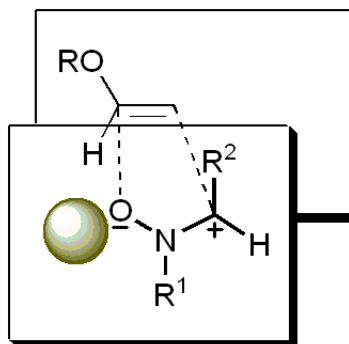


P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2445-2447.

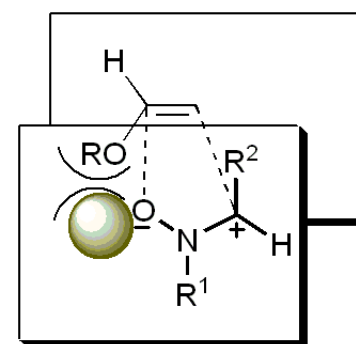
K.B. Simonsen, P. Bayon, R.G. Hazell, K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3845-3853.

# Brønsted- und Lewis Säure Katalyse

Lewis-Säure katalysierte  
Reaktion

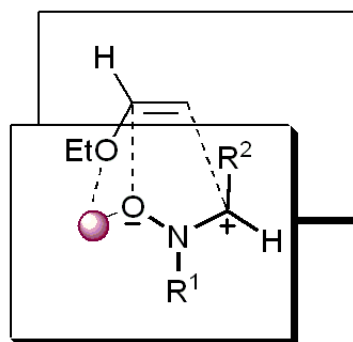


exo

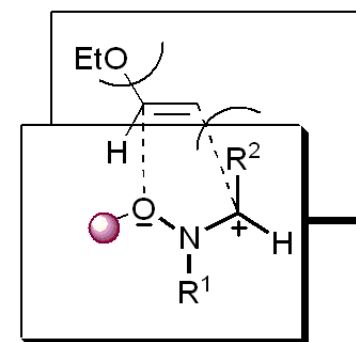


endo

Brønsted-Säure  
katalysierte Reaktion



endo



exo



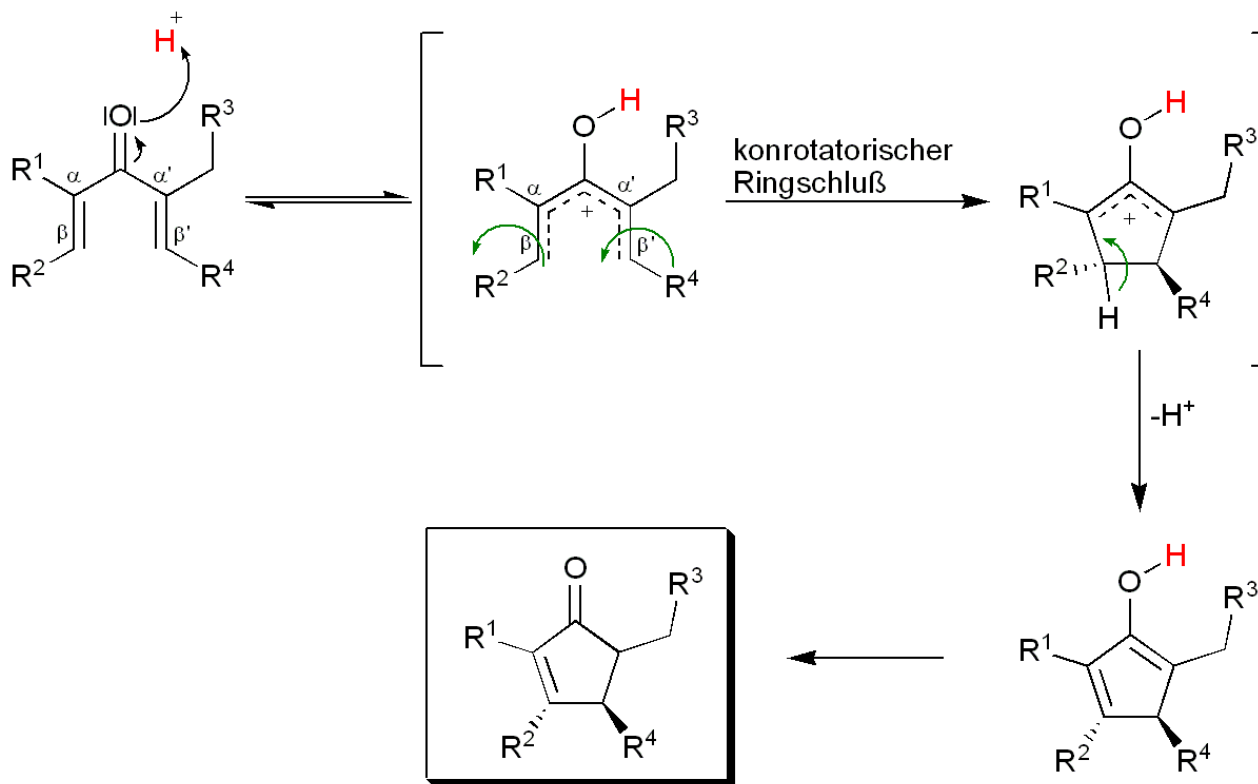
: Lewis Säure



: Brønsted Säure

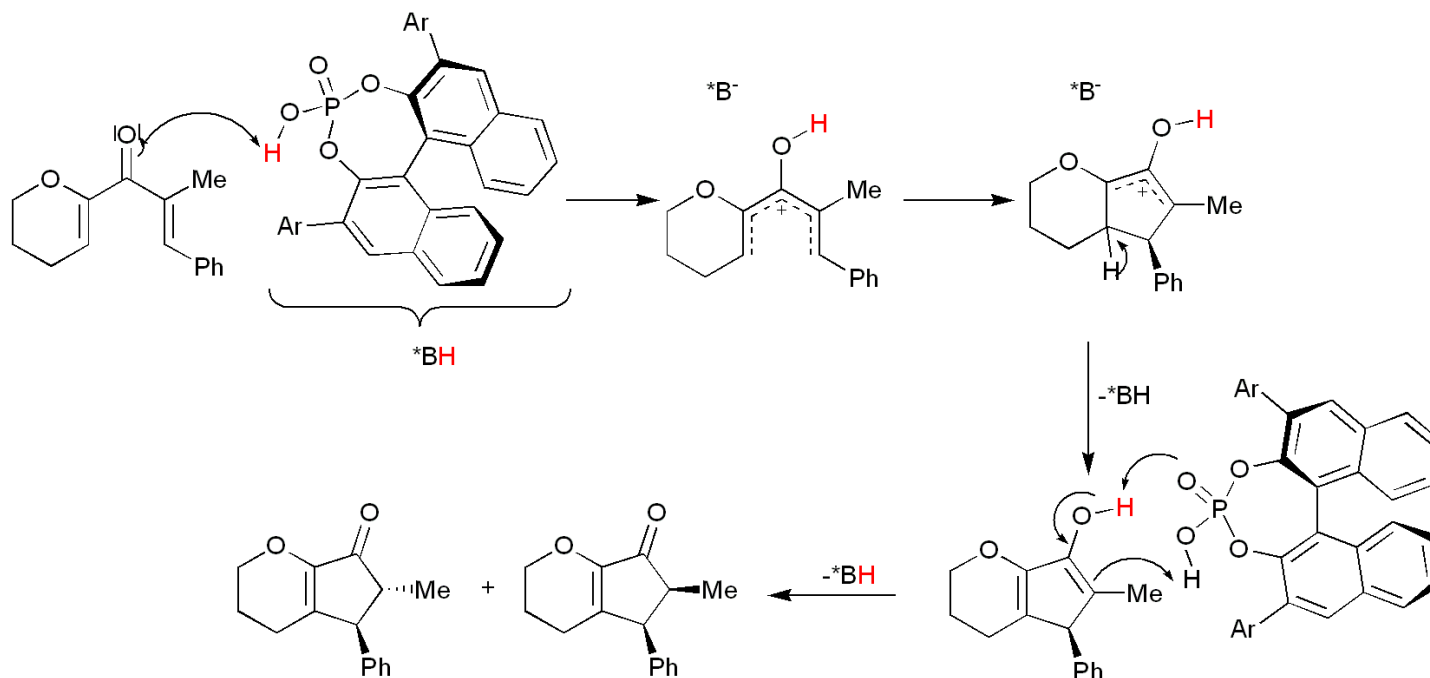
# Nazarov Reaktion

## Allgemeiner Mechanismus





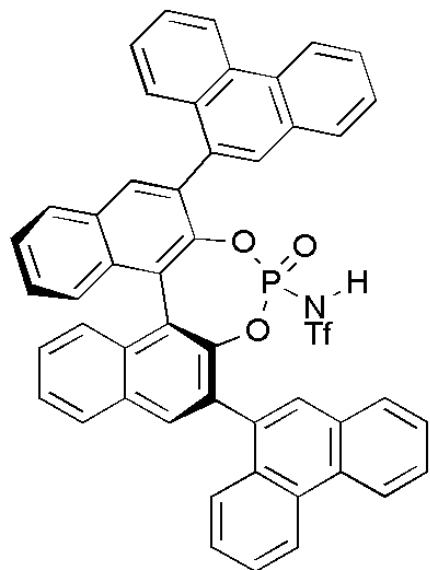
# Nazarov Reaktion





# Nazarov Reaktion

## Produkte:



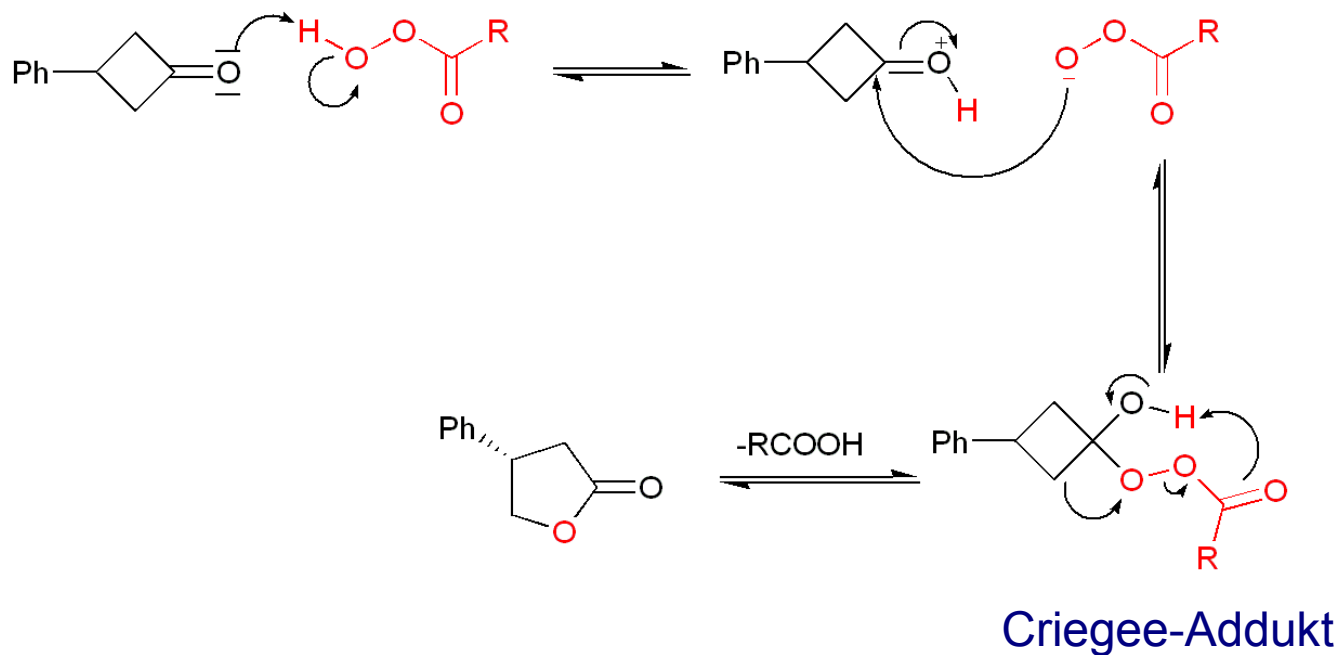
Ausbeute	88%	92%	87%	68%
Reaktionszeit	2 h	2 h	1.5 h	4.5 h
<i>cis/trans</i>	6:1	9.3:1	4.6:1	nur <i>cis</i>
<i>ee(cis)/ee(trans)</i>	87% / 95%	88% / 98%	92% / 92%	86%

## Katalysator



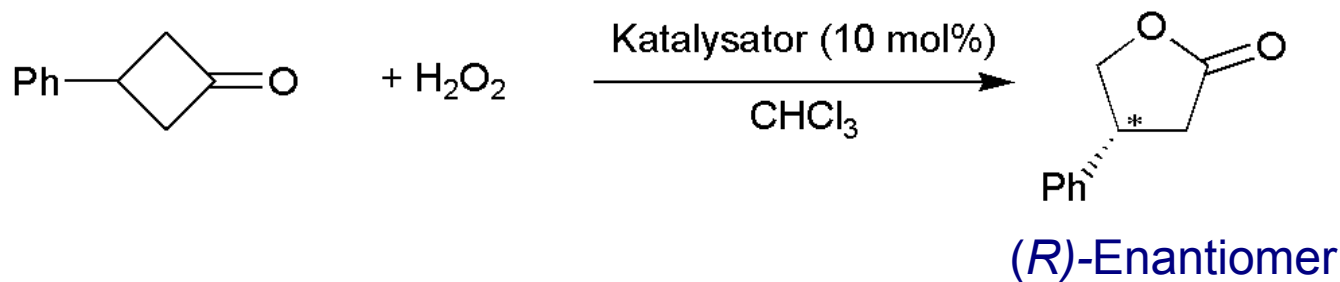
# Baeyer-Villiger Reaktion

## Allgemeiner Mechanismus

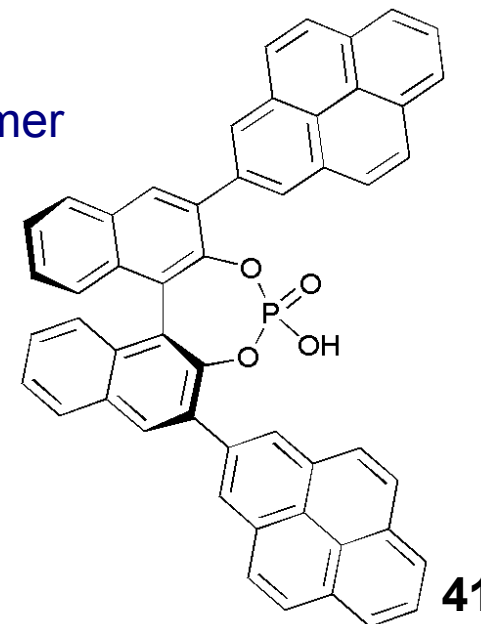




# Baeyer-Villiger Reaktion

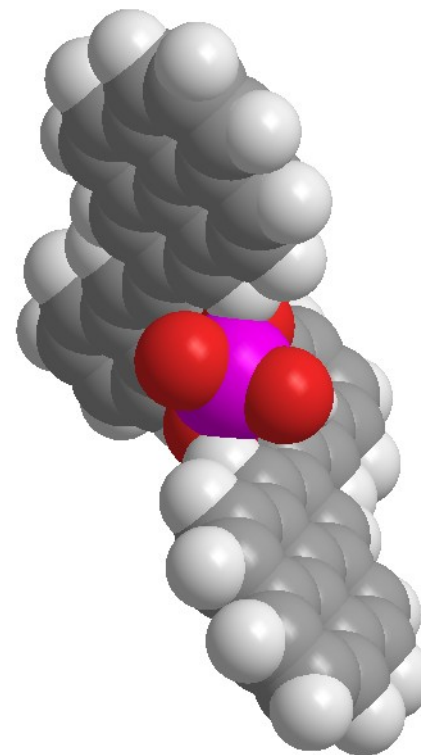
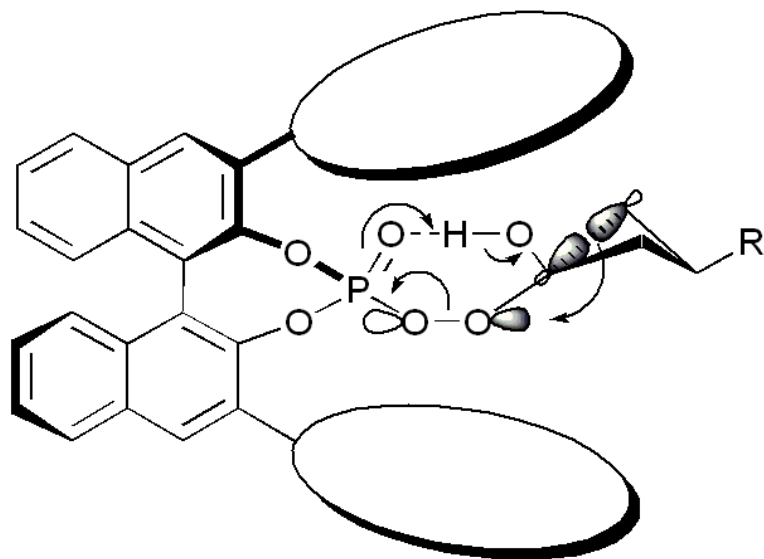


Katalysator:



# Baeyer-Villiger Reaktion

Vorgeschlagener Übergangszustand für die asymmetrische Induktion

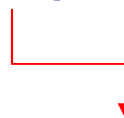


42



## Ausblick

- Verwendung als Organokatalysatoren



### Eingang in Übergangsmetallkatalyse

- Gold-, Silber- und Palladium katalysierte Prozesse
- Konjugierte Base als chirales Gegenion



## Zusammenfassung

- Brønsted Säure katalysierte 1,3-Cycloaddition

→ *endo* Produkt

- Brønsted Säure katalysierte Nazarov Reaktion

→ 5-Ringe mit *cis*-ständigen Resten

- Brønsted Säure katalysierte Baeyer-Villiger-Oxidation

→  $\gamma$ -Lactone mit *R*-Stereozentrum