Moderne Methoden der Organokatalyse

Betreuer: Judith Peter

Jure Malenica

Viktor Wolf

Vortrag im Rahmen der OC9

11.11.2009

Inhalt

1. Einleitung
    - 1.1 Definition Katalyse
    - 1.2 Klassen von Katalysearten
    - 1.3 organische Katalysatoren
2. Historische Entwicklung
3. Reaktionen und Anwendungen
    - 3.1 Mechanismen der Organokatalyse
    - 3.2 Reaktionen und Beispiele
        - 3.2.1 nicht-kovalenter Mechanismus
        - 3.2.2 kovalenter Mechanismus
        - 3.2.3 Phasentransferkatalyse
        - 3.2.4 Asymmetrische Umwandlung in einer molekularen Cavität
    - 3.3 industrielle Anwendung
4. Zusammenfassung
5. Literatur

1.1 Definition Katalyse

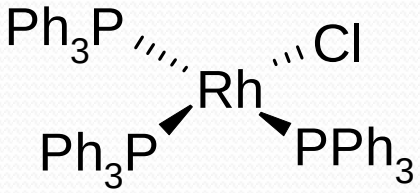
Als Katalyse wird die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit einer chemischen Reaktion durch Herabsetzen der Aktivierungsenergie bezeichnet, verursacht durch die Beteiligung eines Katalysators, ohne dass das thermodynamische Gleichgewicht verändert wird.

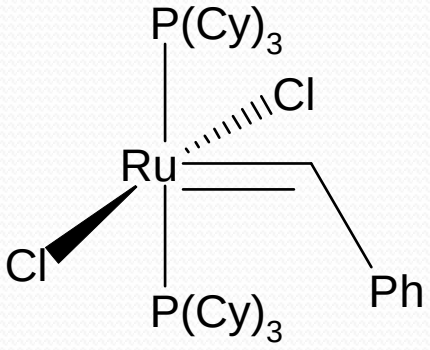
Ziel der Organokatalyse: Erreichen von hohen Enantioselektivitäten mit Hilfe von niedermolekularen organischen Molekülen

1.2 Katalysearten

- Säure/Base-Katalyse (z.B. Aldolreaktion)

-Übergangsmetall-Katalyse (z.B. Wilkinson, Grubbs)





-Enzymatische Katalyse (z.B. Isomerasen, Transferasen)

-Metallfreie organische Katalyse(z.B. Prolin, Phenylalanin)

Metallkatalyse

Vorteile

- Höhere molekulare und strukturelle Vielfalt als organische Moleküle [2]
- Sehr unterschiedliche Reaktivitäten →Einstellung über Liganden [2]

Nachteile [3]

- Hoher Preis
- Toxizität
- Umweltverschmutzung
- Abfallbeseitigung
- Produktverunreinigung
- Extreme Reaktionsbedingungen

Organokatalyse [1]

Vorteile

- Stabiler als Enzyme und bioorganische Katalysatoren
- Günstig
- Leicht zugänglich
- Nicht giftig
- Unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit und O_2

→ milde Reaktionsbedingungen (Schutzgas, Temperatur, abs. LM, etc.)

- Keine ÜM →pharmazeutische Produktion (1/3 des Pharmaumsatzes weltweit [4])

Nachteile

- Sehr junges Forschungsgebiet (Hydrierung von DoBi)
- Industrielle Anwendung eingeschränkt

→ Ergänzung [2] zur Metall- und Enzymkatalyse

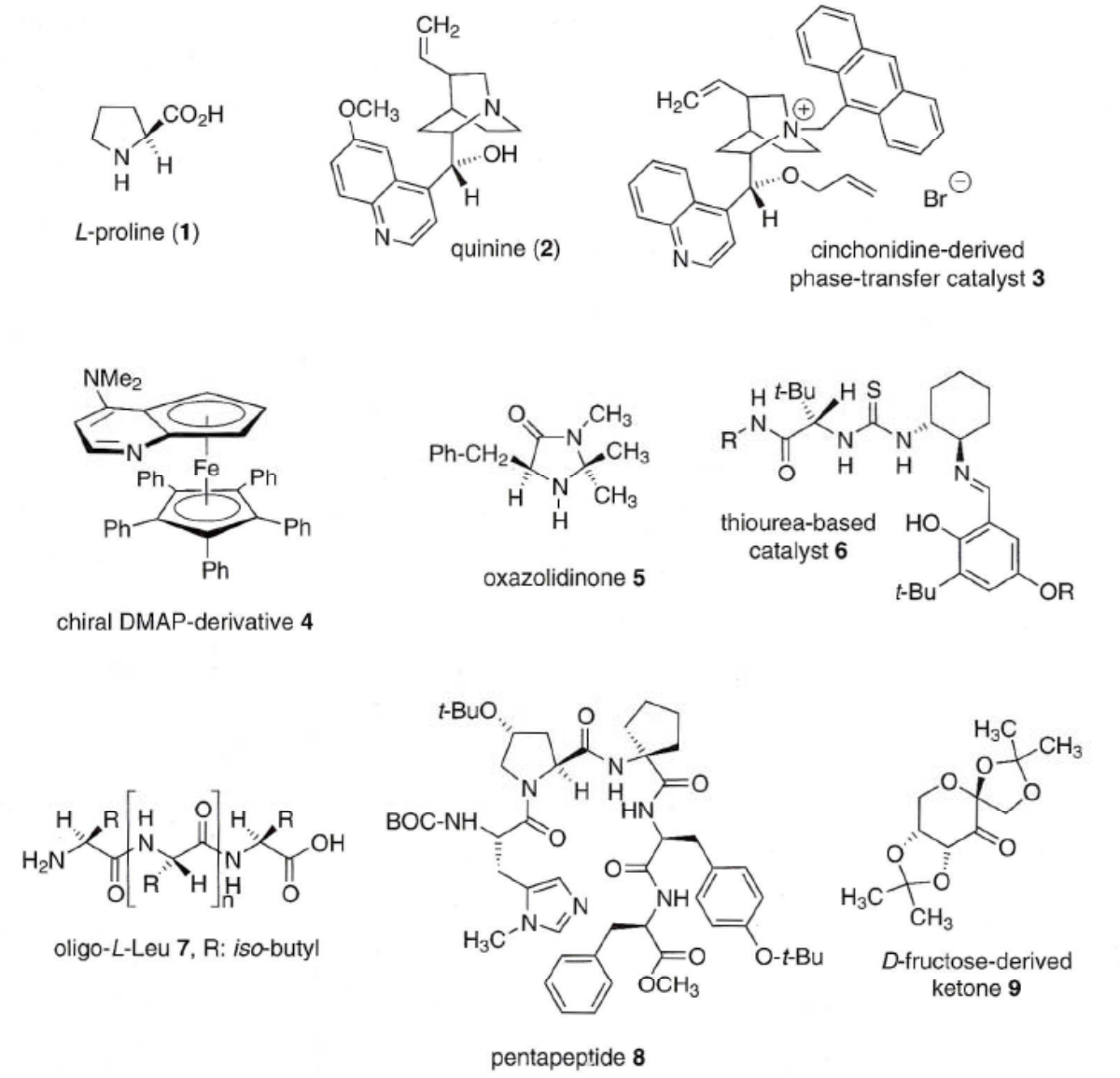
1.3 Organische Katalysatoren [1]

1. Von Naturstoffen abgeleitete Katalysatoren:
   - Chinin, Chinidin und Derivate
   - Aminosäuren: Prolin, Phenylalanin und Derivate

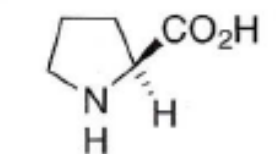
2. Synthetische Verbindungen:
   - Stickstoffhaltige Katalysatoren
   - Phosphorhaltige Katalysatoren

1,2: chiral-pool Verbindungen

3,5-9: synthetisch abgeleitet von Verbindungen, die bereits eine Chiralitätsquelle besitzen

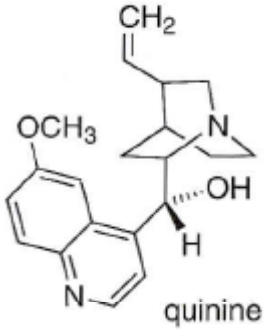


- Katalysiert Aldol-Reaktionen
- Verwandte Reaktionen über Iminium-Ion oder Enamine



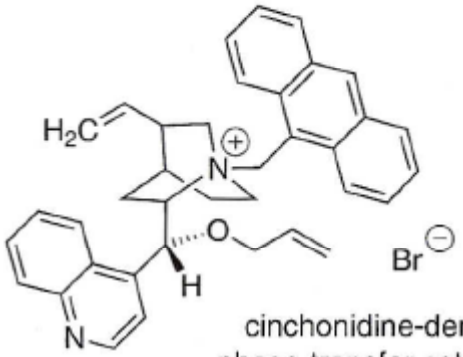
L-proline (**1**)

- Chirale Base
- Nukleophiler chiraler Katalysator
- Hoch enantioselektiver Phasentransfer-Katalysator



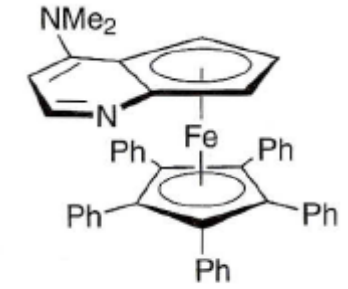
quinine (**2**)

- Alkylierung von Glycin-Iminen mit hoher Enantioselektivität



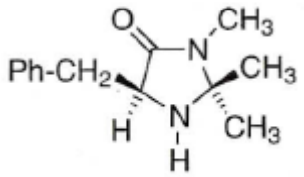
cinchonidine-derived phase-transfer catalyst **3**

- Planar chirales DMAP-Derivat
- Extrem selektiv für einige nucleophile Katalysen
- Ferrocen, aber „aktive Stelle“ ist Pyridin-N



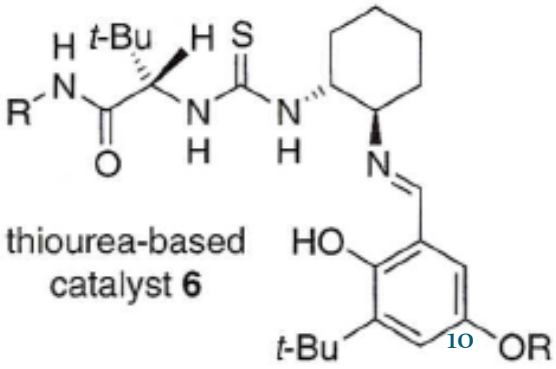
chiral DMAP-derivative **4**

- Aminosäurederivat exzellente Enantioselektivitäten bei Diels-Alder Reaktionen von α,β ungesättigten Aldehyden



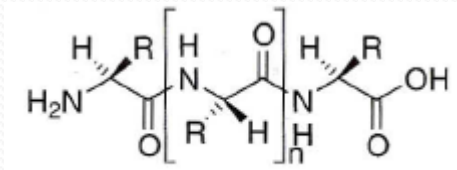
oxazolidinone **5**

- Aminosäurederivat geeignet für Hydrocyanierung von Iminen



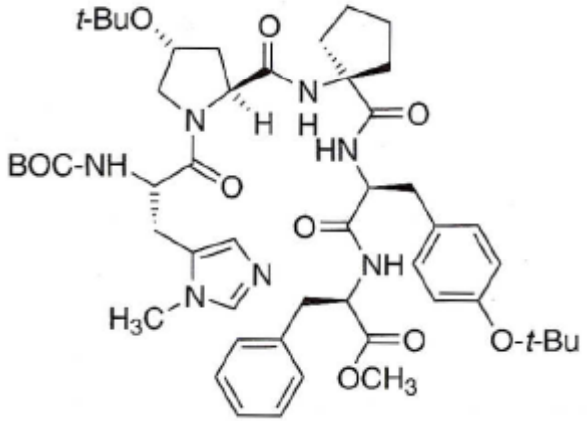
thiourea-based catalyst **6**

- Peptid
- Asymmetrische Epoxidierung von Enonen (Juliá-Colonna-Reaktion)



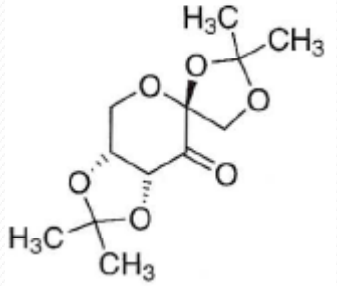
oligo-*L*-Leu **7**, R: *iso*-butyl

- Künstliche Kinase
- Ermöglicht hoch enantioselektive Phosphorylierung



pentapeptide **8**

- Chirales Keton
- Katalysiert asymetrische Epoxidierung von vielen Olefinen mit Persulfat als O-Quelle



D-fructose-derived ketone **9**

2.Historische Entwicklung

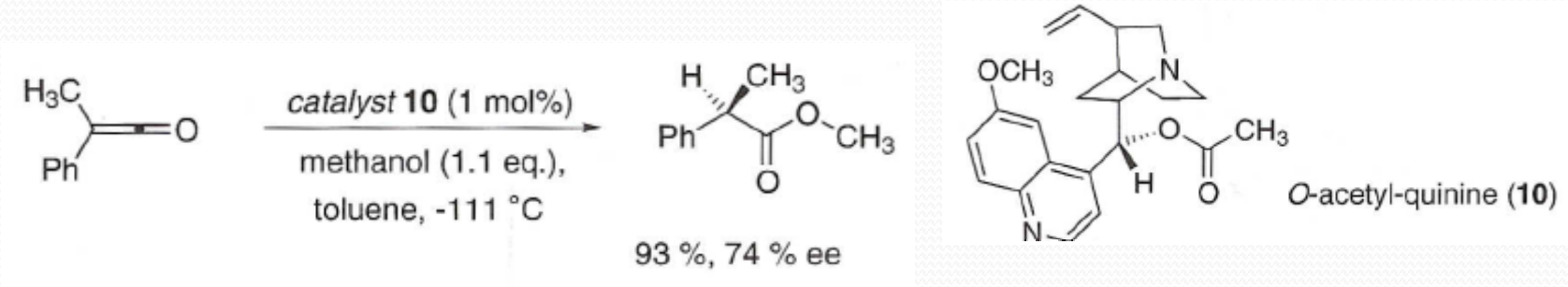
- 1912: erste asymmetrische organokatalytische Reaktion (Bredig/Fiske)

  Addition von HCN an Benzaldehyd mit Chinin (**9**) und Chinidin als Katalysator [5]

  →Cyanhydrine optisch aktiv, aber schlechte ee-Ausbeute(<10%)

- 1960: Addition von Methanol an Phenylmethylketen (Pracejus et al.)

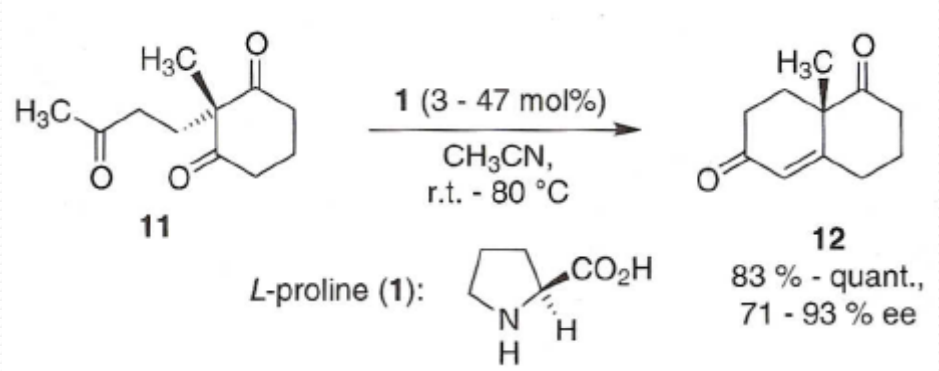
  → 74% ee-Ausbeute und 1 mol% O-Acetylchinin (**10**) als Katalysator[6]



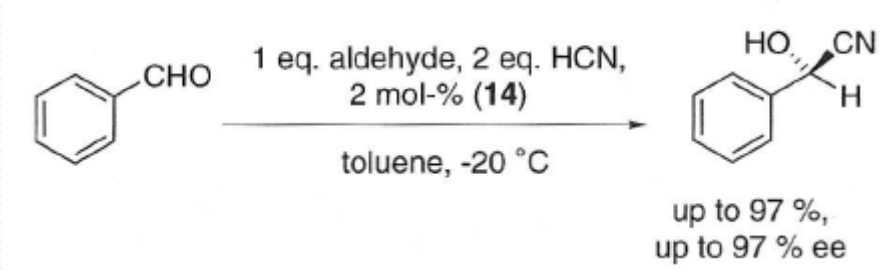
- 1971: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion [7,8]

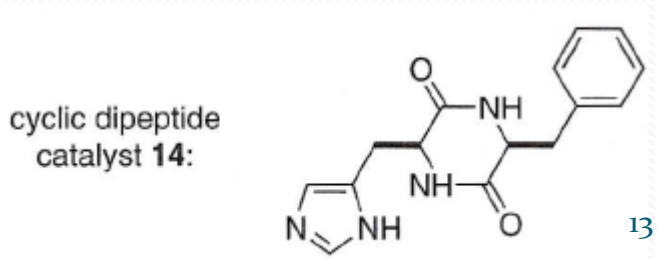
  Prolin (1) katalysierte intramolekulare asymmetrische Aldol-Cyclodehydrierung von Trion (11) zum ungesättigten Whieland-Miescher Keton (12)

  →wichtiges Intermediat in der Steroidsynthese



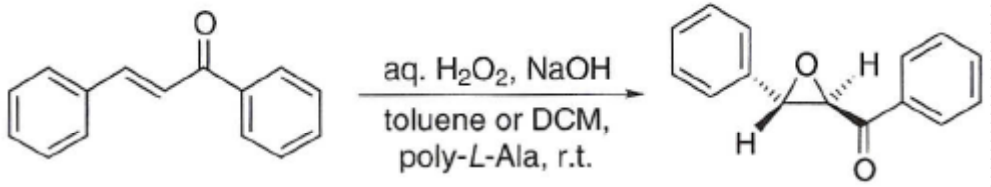
- 1981: cyclisches Dipeptid (14) katalysiert Addition von HCN an Benzaldehyd (Inoue et al.)→intensive Forschung im Bereich der Addition von Nucleophilen an Aldehyde und Imine [9,10]



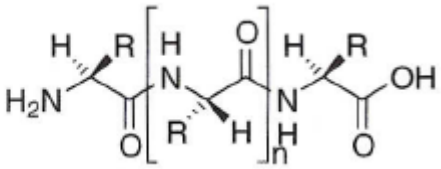


- Frühe 1980‘er: Epoxidierung durch Poly-Aminosäure (15) als Katalysator [11,12](Juliá, Colonna et al.)

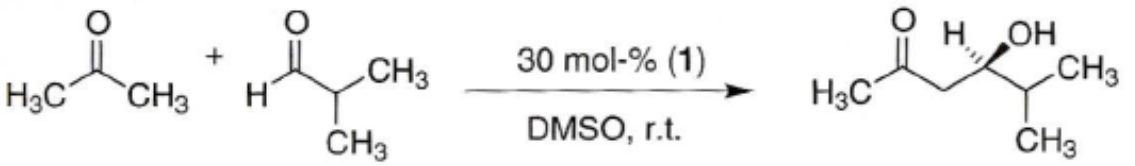
  →experimentell einfache Reaktion



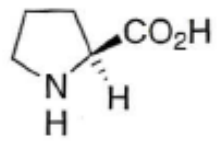
poly-amino acid **15**:



- 2000: Studien zu intermolekularen Aldolreaktionen [13,14] (List et al.)

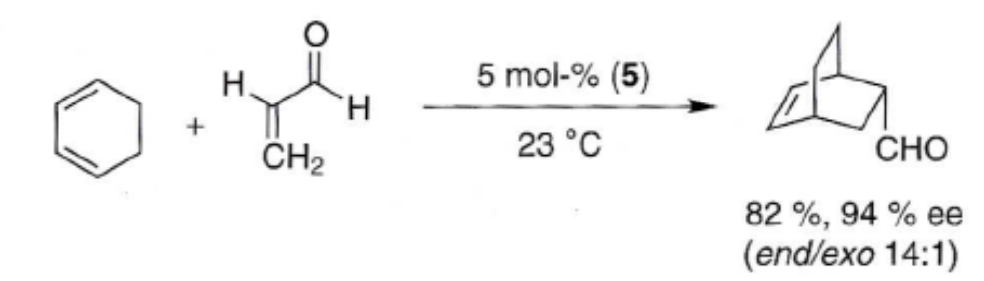


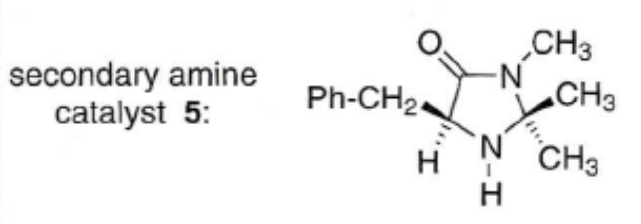
L-proline (**1**):



→bemerkenswerte Chemo- und Enantioselektivität führt zur intensiven Forschung von Prolin(1)-katalysierten Aldol-, Mannich-, Michael- und verwandten Reaktionen!

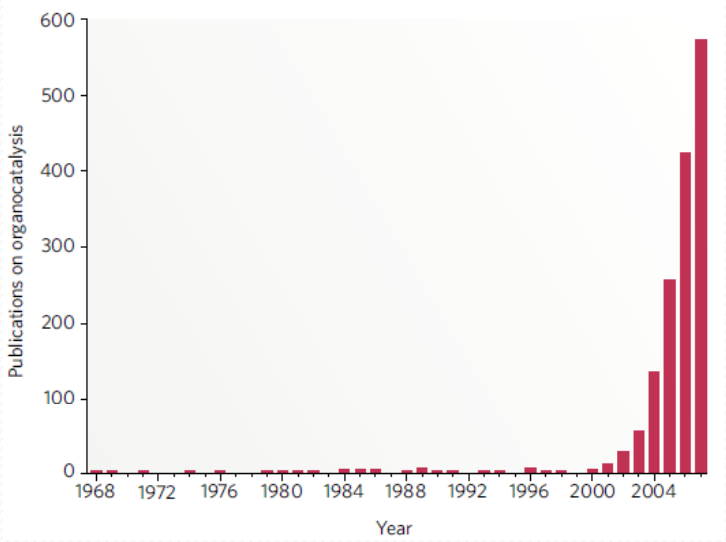
- 2000: Phenyalanin-Derivat (5) katalysiert Diels-Alder-Reaktion von α,β ungesättigten Aldehyden [15] mit hoher Enantiomerreinheit (MacMillan et al.)





→Initialzündung für weitere Arbeiten auf diesem Gebiet

- Heute [16]



3.1 Mechanismen der Organokatalyse

Aktivierung einer Reaktion aufgrund nucleophiler/elektrophiler Eigenschaften

Bildung von reaktiven Zwischenstufen

Phasentransferkatalyse

Asymmetrische Umwandlungen in einer molekularen Cavität

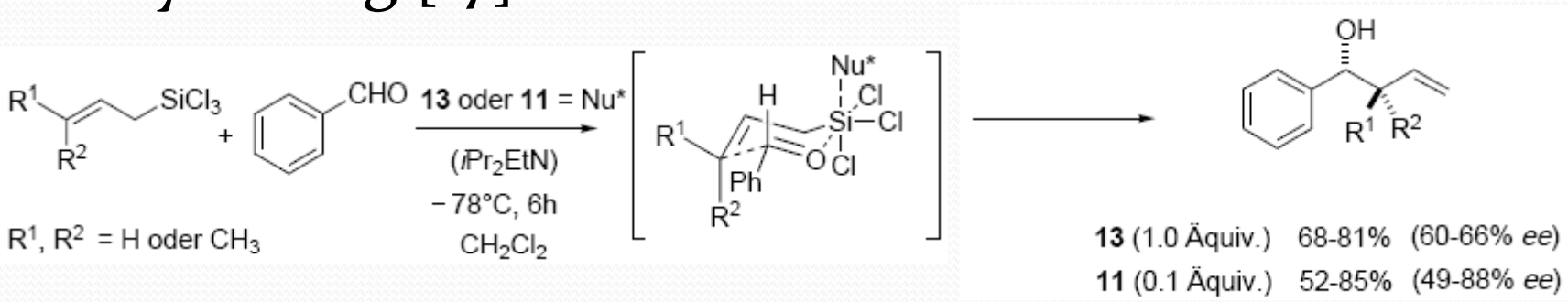
3.2 Reaktionen und Beispiele

3.2.1. Aktivierung einer Reaktion aufgrund nucleophiler/ elektrophiler Eigenschaften

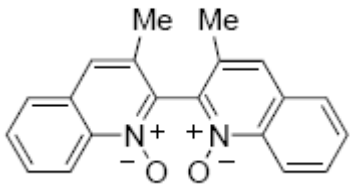
Katalysator wird nicht verbraucht
→ keine parallele Regenerierung notwendig
(Katalysetyp ähnlich der Lewis-Säure/Base-Aktivierung durch Metallkomplexe)

- **Allylierung**
- **Aldolkondensation**
- *Nucleophile Ringöffnung von Epoxiden*
- *Addition an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen*
- *Cycloaddition (Diels-Alder, [2+2], [3+2])*
- *α-Halogenierung von Carbonylverbindungen*
- *Hydrocyanierung*
- *Acylierung*

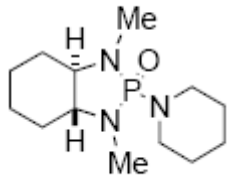
Allylierung [17]



- Beschleunigung der Addition von „aktivierten“ Allylsilanen an Aldehyde
- Aktivierung durch Herabsetzung der Elektronendichte am Si durch Halogensubstituenten → Erhöhung der Elektrophilie
- Chirale Umgebung durch oktaedrische Koordination am Si
- ee abhängig von Katalysatormenge
- postulierter Mechanismus

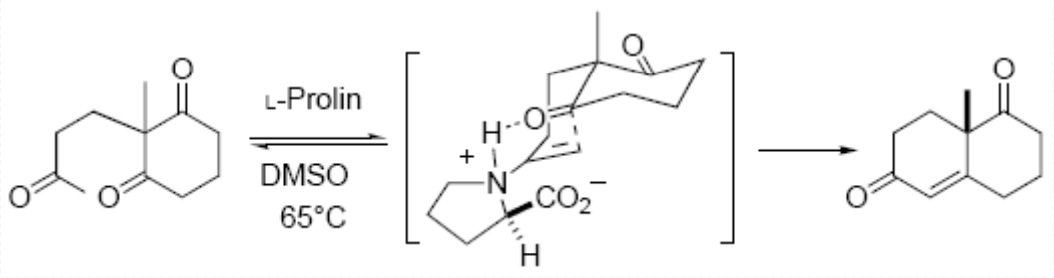


11



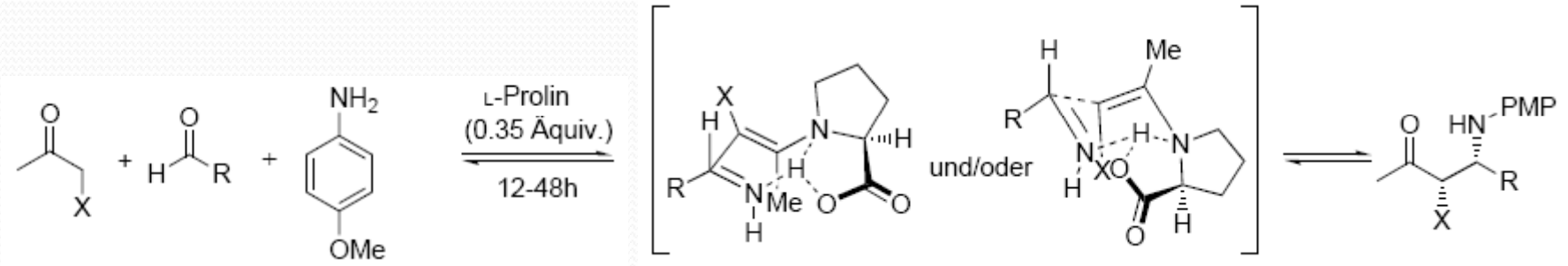
13

Aldolkondensation [18]



- Reaktion verläuft wahrscheinlich über Enamin-Zwischenstufe
- Nebenreaktion: Selbstkondensation zwischen Keton und Aldehyd

→ Einsatz von α-unsubstituierten Aldehyden



a) R = *i*Bu; X = H 90 %
(*ee* = 93 %)

b) R = *i*Pr; X = OH 57 %
(d.r. = 17 : 1, *ee* = 65 %)

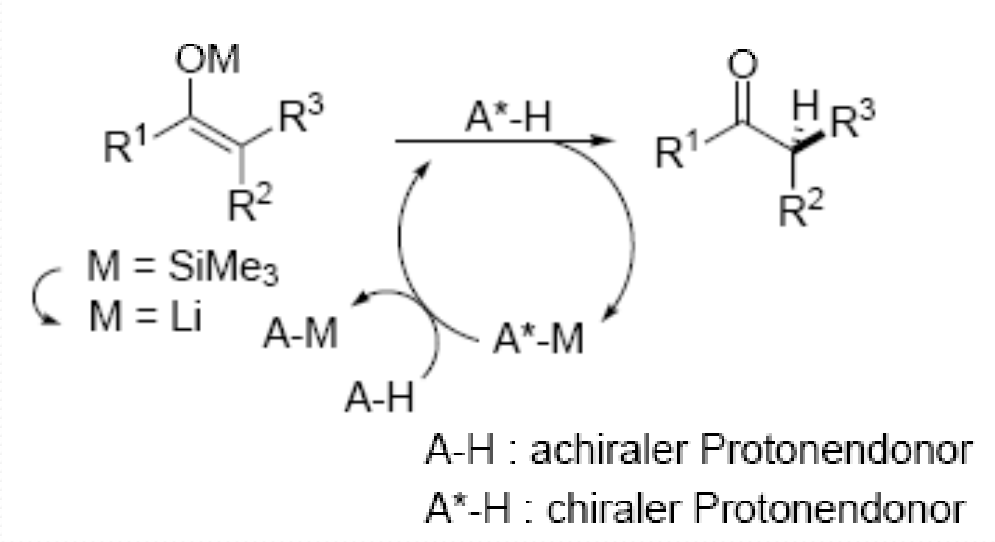
3.2 Reaktionen und Beispiele

3.2.2 Bildung reaktiver Zwischenstufen

Katalysator wird verbraucht und muss in einem parallelen Katalysezyclus regeneriert werden

- **Enantioselektive Protonierung**
- *Oxidationen*
  - *Epoxidierung*
    - *Desymmetrisierung vicinaler Diole*
    - *Oxidation in Benzylposition*
    - *Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden*
- *Asymmetrische Reduktion*
- *Asymmetrische Ylid-Reaktion*
  - *Epoxidierung*
  - *Cyclopropanierung*
  - *Aziridierung*

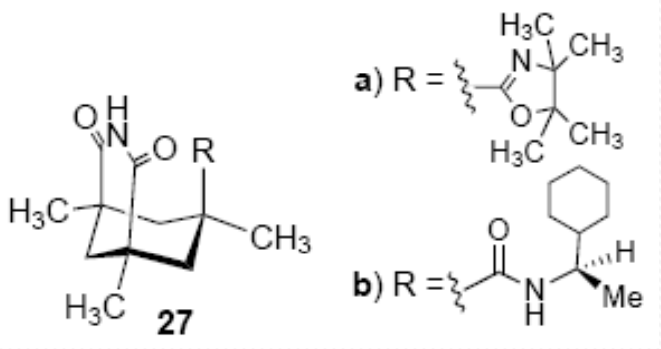
Katalytische enantioselektive Protonierung [19]



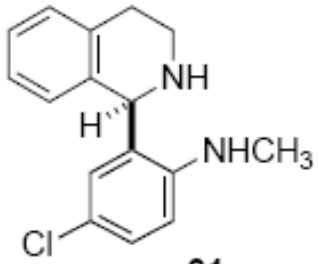
- Asymmetrische Protonierung von Metall-Enolaten:
  achirale Protonenquelle (A-H) muss mit der deprotonierten Form der chiralen Protonenquelle (A*-M) schneller reagieren als mit dem Enolat!
- Regeneration der verbrauchten chiralen Protonenquelle durch achirale Protonenquelle
- Unterdrückung der Konkurrenzreaktionen: chiraler Katalysator wird vor der achiralen Protonenquelle zugegeben
- Funktionsweise des chiralen Katalysators noch nicht aufgeklärt

Chirale Protonenquellen:

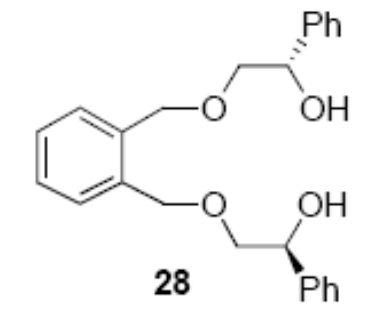
Amide



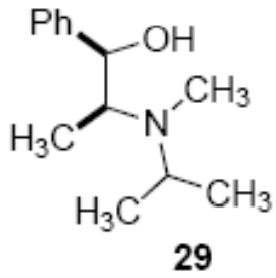
Amine



Alkohole



Aminalkohole



Achirale Protonenquellen: mäßig acide, rigide (steife) und sterisch gehinderte Protonendonoren

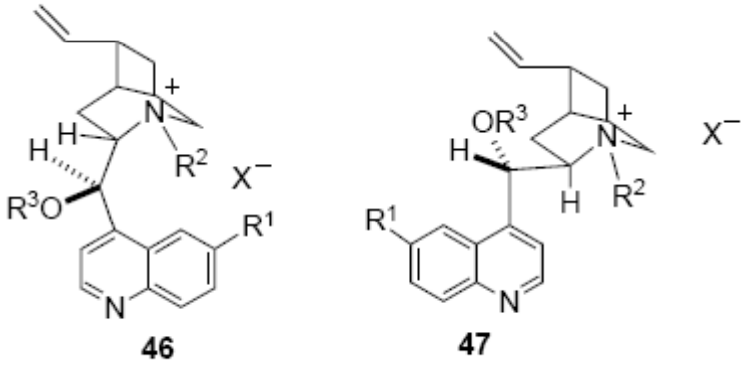
3.2 Reaktionen und Beispiele

3.2.3 Phasentransferkatalyse

Katalysator bildet einen Wirt-Gast-Komplex mit dem Substrat und pendelt zwischen dem organischen Standardlösungsmittel und einer zweiten Phase, in der die Reaktion stattfindet

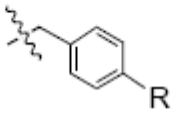
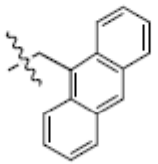
Phasentransferkatalyse (PTK)

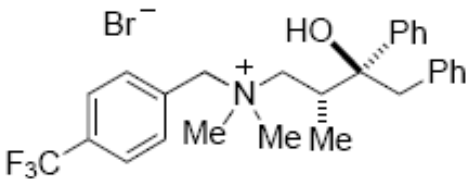
Verwendung chiraler quartärer Ammoniumsalze



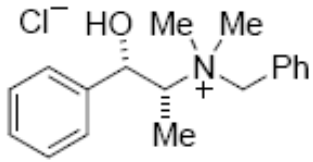
46

47

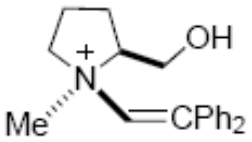
	R^1	R^2	R^3
a)	OMe		H
b)	H		H
c)	H		H
d)	H		Allyl
e)	H		Bn



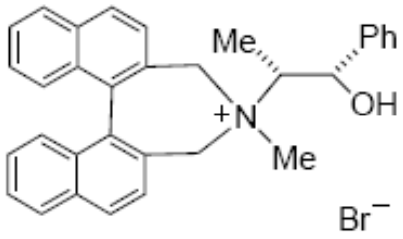
48



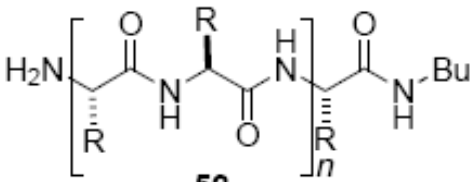
49



50



51



52

a) R = CH_3
b) R = $(CH_2)_2CO_2CH_2C_6H_5$
c) R = $(CH_2)_2CO_2(CH_2)_3CH_3$

Phasentransferkatalyse (PTK)

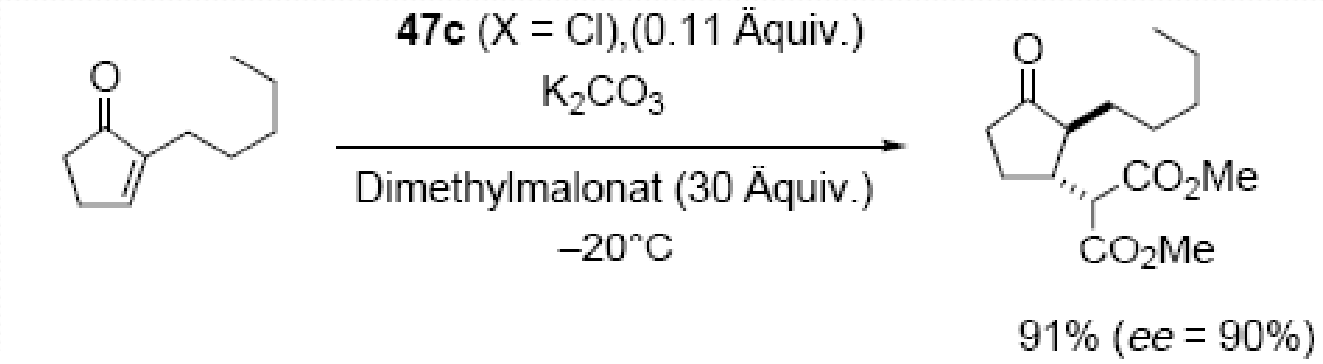
3 Hauptschritte:

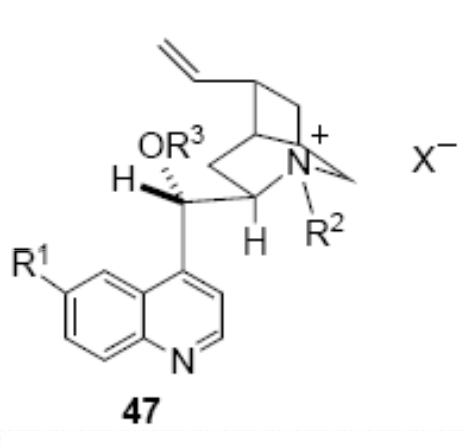
1) Deprotonierung der aktiven Methylenverbindung durch Base
   (an der Phasengrenze: flüssig-flüssig; fest-flüssig)
2) Extraktion des Anions in die organische Phase durch Ionenaustausch mit dem Kation der chiralen quartären Ammoniumverbindung
   (Bildung eines lipophilen Ionenpaares)
3) Alkylierung des Ionenpaares
   (→ Regenerierung des Katalysators)

- **Michael-Addition**
- *Asymmetrische Alkylierung*
- *Aldol- und verwandte Kondensationen*
- *1,2-Addition*
- *Olefinierung*
- *Darzens-Reaktion*
- *Oxidationen*
- *Asymmetrische Reduktion*
- *Enantioselektive Protonierung*

Phasentransferkatalyse (PTK)

Michael-Additionen [20]





	R1	R2	R3
c)	H		H
d)	H		Allyl
e)	H		Bn

3.2 Reaktionen und Beispiele

3.2.4 Asymmetrische Umwandlungen in einer molekularen Cavität

Katalysator kann dabei zwischen Substraten unterscheiden, die in Abhängigkeit von Kriterien wie Größe und Struktur um die Bindungsstelle konkurrieren. Die Erhöhung der Geschwindigkeit einer gegebenen Reaktion ist ähnlich groß wie bei der Aktivierung durch eine Lewis-Säure/Base und die Folge der konzertierten Einflüsse verschiedener polarer Gruppen

- Größte Analogie zur Enzymkatalyse (ähnliche Übergangszustände)

- Wenige Beispiele für enantioselektive katalytische Umwandlungen bekannt

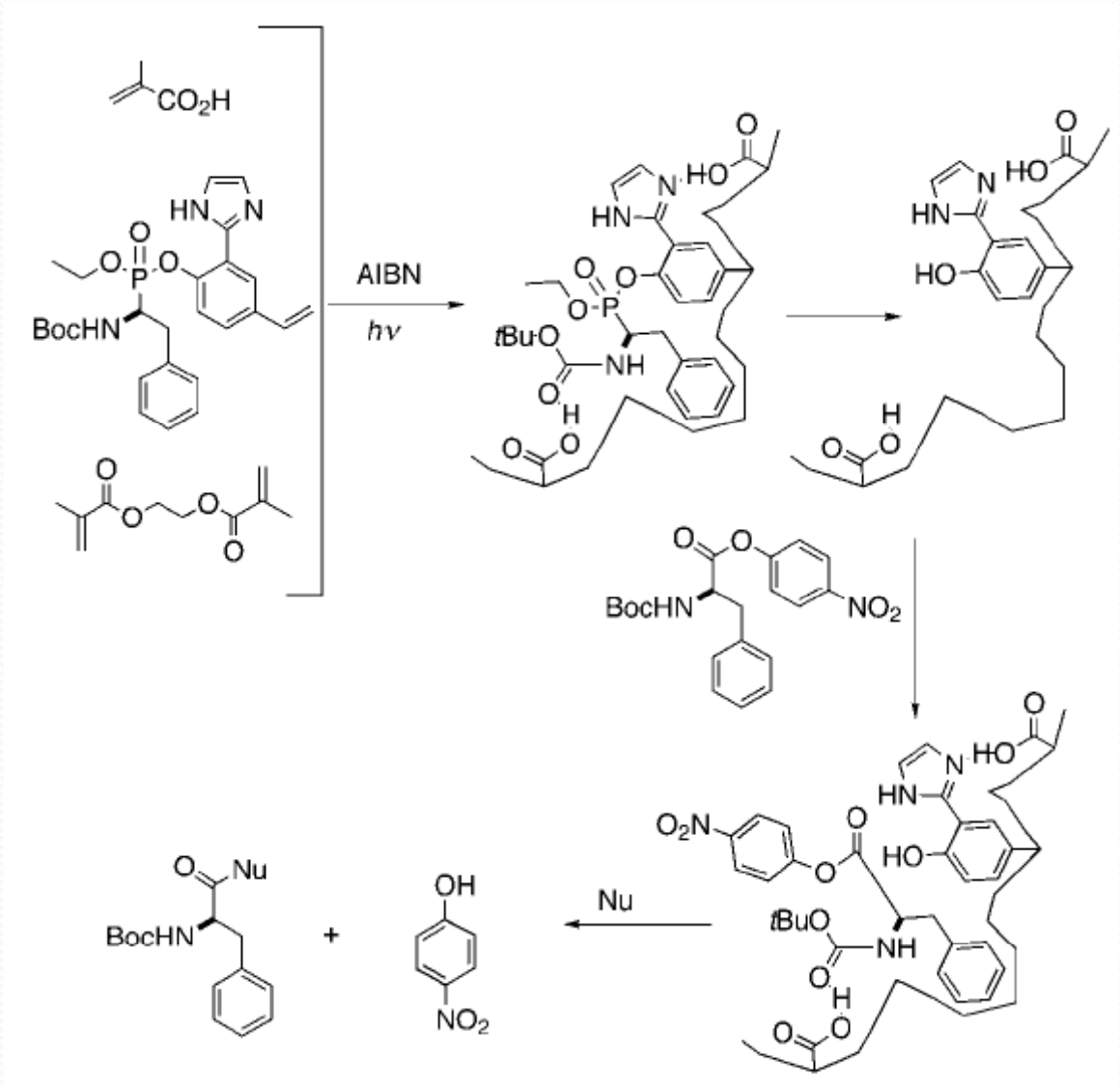
  Grund: hohe Stabilität des Wirt-Gast-Komplexes

-„Plastikenzyme“ (Verwendung von polymeren Trägern)

- molekulares Prägen:
  Herstellung eines hochgradig vernetzen Polymers in Gegenwart eines Templates („Schablone“) → selektive Bindungsstelle am Polymer nach Freisetzung des Templates

  → Unterscheidung zwischen einer Vielzahl von Strukturen

Esterpyrolyse [21]



3.3 Industrielle Anwendung

Punkte die eine Organokatalyse als industrielle Anwendung erfüllen muss:

- Ökonomie des Katalysators (Preis/Verfügbarkeit)
  - Leicht zugänglich
  - Rohmaterialien aus chiral-pool
  - Event. Höhere Katalysatorbeladung
- Stabilität und Handling des Katalysators
  - hohe Feuchtesensibiltät (L-Prolin, Alkaloid und aminosäure-basierende Katalysatoren)
- Recycling; Immobilisierung
  - Herstellung in mehreren Syntheseschritten, teure Ausgangsmaterialien
  - Mehrfachverwendung ohne Einbuße (bis zu 10 Rktzyklen)
  - Leichte Abtrennung vom Reaktionsgemisch
- Enantionselektivität, Umsatz, Katalysatorbeladung
  - Hoher Umsatz und hohe Enantioselektivität in kurzer Zeit bei geringer Katbeladung

Industrielle Anwendung

Potentielle organokatalysierte Reaktionen:

- Juliá-Colonna Epoxidierungen
- Hydocyanierung von Iminen
- Alkylierung von zyklischen Ketonen und Glycinaten
- Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion

→Prozessentwicklung und Upscaling zeigten, dass Organokatalyse ein wertvolles Werkzeug für Lösungen im industriellen Maßstab sein kann, aber noch nicht ausgereift ist.

4.Zusammenfassung

- Junges Forschungsgebiet
- Ergänzung zu Metall- und Enzymkatalyse
- Begrenzung auf relativ wenig Reaktionen
- Beschränkte Anwendung in der Industrie
- Lücken im Verständnis der Mechanismen

5.Literatur

- [1] A. Berkessel, H. Kröger, Asymmetric Organocatalysis, Wiley-VCH, 2005
- [2] P. I. Dalko, L. Moisan, Angew. Chem. 2001, 113, 3840 -3864
- [3] B. Fubini, L. O. AreÂan, Chem. Soc. Rev. 1999, 28, 373-382.
- [4] S. C. Stinson Chem. Eng. News 2000, 78(43), 55-79
- [5] G. Bredig, W.S. Fiske, Biochem. Z. 1912, 7
- [6] H. Pracejus, JustusnLiebigs Ann. Chem. 1960, 634, 9-22
- [7] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, Angew. Chem. 1971, 83,492-493
- [8] Z.G. Hajos, D.R. Parrish, J. Org. Chem. 1974,39,1615-1521
- [9] J. Oku, S. Inoue, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1981, 229-230
- [10] J. Oku, S. Inoue, N. Ito, Macromol. Chem.1982, 183, 579-589
- [11] S. Julia, J. Masana, J.C. Vega, Angew. Chem. 1980, 92, 968-969; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1980, 19, 929

Literatur

- [12] S. Julia, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Anuziata, H. Molinari, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1982, 1317-1324
- [13] B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas III, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 2395-2396
- [14] B. List, Tetrahedron 2002, 58, 5573-5590
- [15] K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4243-4244
- [16] D.W.C. MacMillan, Nature 2008, 455, 304
- [17] K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 11490 ± 11 495
- [18] S. Danishefsky, P. Cain, J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 4975 ± 4983

Literatur

- [19] C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, Angew. Chem. 1993, 105, 1091 ± 1093; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, 32, 1042 ± 1044
- [20] S. Colonna, A. Re, H. Wynberg, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1981, 547 ± 552
- [21] A. R. Fersht, Enzyme Structure and Mechanisms, Freeman, New York, 1985