

Angewandte Organische Chemie Modul OC III

Organokatalyse

05.12.2019

Theresa Donath, Sebastian Herrmann, Florian Fiksel, Julia Hübner, Philomene Koko

Gliederung

1. Einleitung
2. Historische Entwicklung
3. Klassen von Katalysatoren
4. Reaktionen
5. Ausblick

1. Einleitung

1.1 Definition

Organokatalyse

- nutzt unterstöchiometrische Mengen an kleinen, organischen, metallfreien Molekülen
- Moleküle bestehen überwiegend aus den Atomen C, H, O, N, S, P
- Beschleunigung chemischer Reaktionen

P. I. Dalko, L. Moisan. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.

1. Einleitung

1.1 Definition

Asymmetrische Synthese

- ein prochirales oder achirales Edukt wird zu enantiomeren Produkten umgesetzt, die in ungleichem Verhältnis entstehen
- dient der bevorzugten Bildung eines bestimmten Enantiomers
- ist nicht mit der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen gleichzusetzen
- Verwendung eines chiralen, nicht racemischen Auxiliars

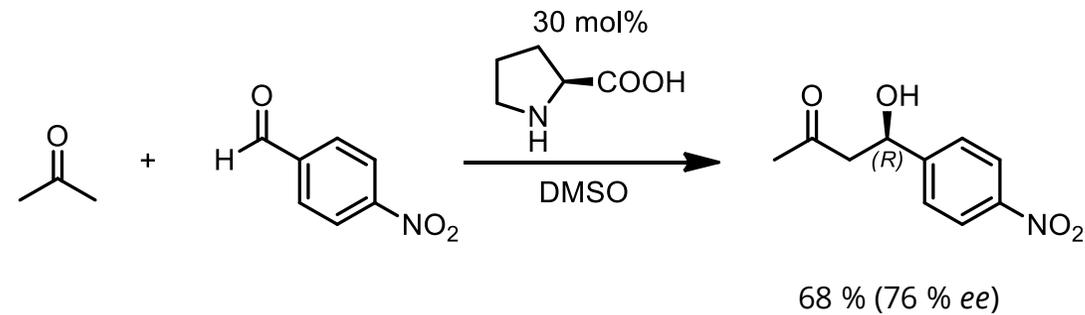
K. H. Hellwich, *Stereochemie*, 2. Auflage, Springer Verlag, **2007**, 17–18.

1. Einleitung

1.1 Definition

Beispiel für die Asymmetrische Organokatalyse

- (S)-Prolin-katalysierte Aldol-Reaktion:



B. List, R. A. Lerner, C. F. B. Iii, N. Torrey, P. Road, L. Jolla, R. V. December. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

1. Einleitung

1.2 Vergleich von Organokatalyse und Metallorganischer Katalyse

	Vorteile	Nachteile
Organokatalyse	<ul style="list-style-type: none">- milde Bedingungen und geringer experimenteller Aufwand- Katalysatoren meist stabil gegenüber Luft und Wasser und wenig toxisch- günstige bzw. leicht herstellbare Katalysatoren- leichte Abtrennung der Katalysatoren- umweltfreundlich	<ul style="list-style-type: none">- relativ hohe katalytische Mengen nötig- sehr unerforschtes Gebiet und bislang noch nicht im großen, industriellen Maßstab nutzbar

M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo. *Drug Discov. Today* **2007**, 12 (1-2), 8-27.

P. I. Dalko, L. Moisan. *Angew. Chemie* **2001**, 113, 3840-3864.

I. R. Shaikh. *J. Catal.* **2014**, 2014, 1-35.

1. Einleitung

1.2 Vergleich von Organokatalyse und Metallorganischer Katalyse

	Vorteile	Nachteile
Metallorganische Katalyse	<ul style="list-style-type: none">- Katalysatoren besitzen klar definierte, variable Struktur- weisen gerichtete Selektivität auf- hohe Atomökonomie	<ul style="list-style-type: none">- asymmetrische Metallkomplexe als Katalysatoren sind schwer zugänglich- hoher experimenteller Aufwand und drastische Bedingungen nötig- Katalysatoren sind teuer und/oder schwer zugänglich sowie häufig instabil gegenüber Luft und Wasser

M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo. *Drug Discov. Today* **2007**, 12 (1-2), 8-27.

P. I. Dalko, L. Moisan. *Angew. Chemie* **2001**, 113, 3840-3864.

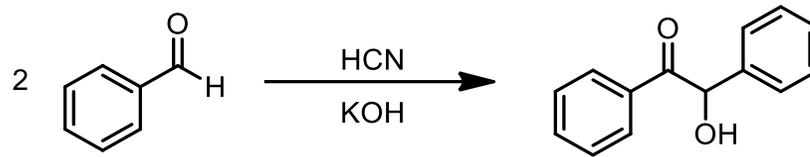
I. R. Shaikh. *J. Catal.* **2014**, 2014, 1-35.

W. A. Herrmann, B. Cornils. *Angew. Chem. Int. Et. Engl.* **1997**, 36, 1048-1067.

2. Historische Entwicklung

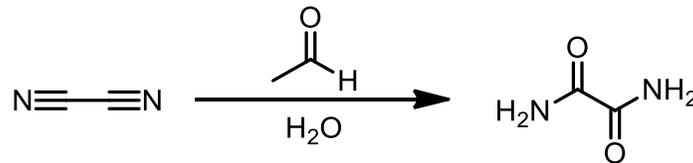
1832

- J. Liebig und F. Wöhler: Benzoin-Addition unter Cyanid-Katalyse



1860

- J. Liebig: Oxamid-Synthese – Hydrolyse von Dicyan unter Acetaldehyd-Katalyse



F. Wöhler, J. Liebig, *J. Ann. Pharm.* **1832**, 3, 249.
J. von Liebig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 113, 246-247.

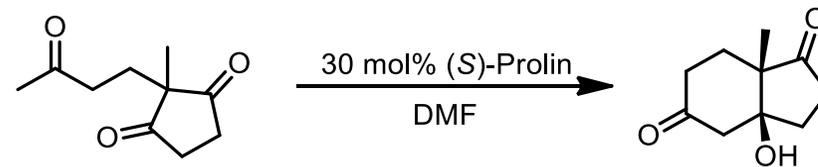
2. Historische Entwicklung

1912

- G. Bredig und P. Fiske: Asymmetrische HCN-Addition an Benzaldehyd mit Cinchona-Alkaloiden

1971

- Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion



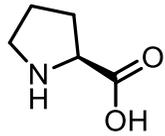
G. Bredig, P. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7-23.

Z. G. Hajos, D. R. Parrish, in *German Patent DE 2102623*, 29. Juli, **1971**.

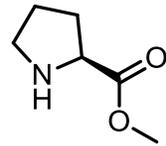
3. Klassen von Katalysatoren

3.1 Einteilung nach Struktur

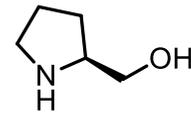
Abgeleitet von Naturstoffen: Aminosäuren – Prolin



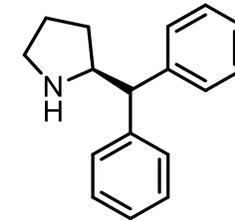
(S)-Prolin



(S)-Prolinmethylester



(S)-Prolinol



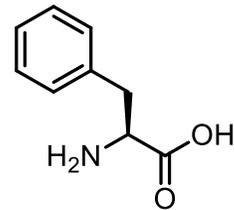
(S)-Diphenylprolin

P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232 – 6265.

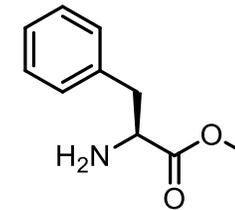
3. Klassen von Katalysatoren

3.1 Einteilung nach Struktur

Abgeleitet von Naturstoffen: Aminosäuren - Phenylalanin



(S)-Phenylalanin



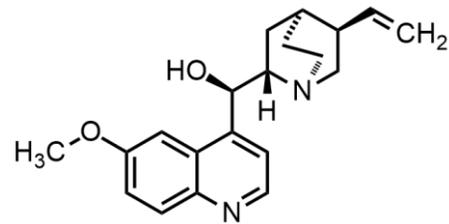
(S)-Phenylalaninmethylester

P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232 – 6265.

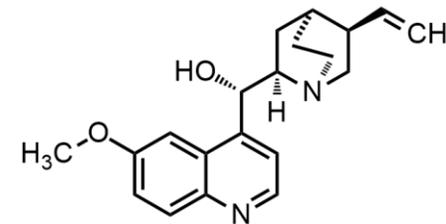
3. Klassen von Katalysatoren

3.1 Einteilung nach Struktur

Abgeleitet von Naturstoffen: Alkaloide



Chinin



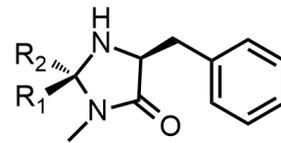
Chinidin

T. Ooi; K. Maruoka. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, 119, 4331.

3. Klassen von Katalysatoren

3.1 Einteilung nach Struktur

Synthetisierte Organokatalysatoren: Mac-Millan-Katalysator



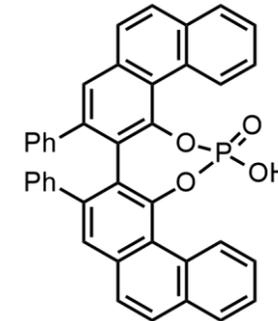
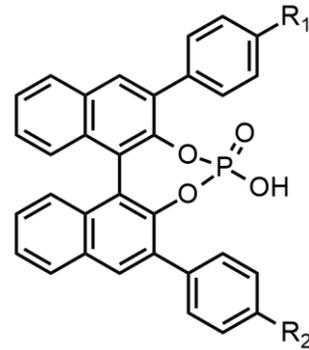
R_1 und $R_2 = \text{z.B. CH}_3$

P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232 – 6265.

3. Klassen von Katalysatoren

3.1 Einteilung nach Struktur

Synthetisierte Organokatalysatoren: Phosphorsäurederivate



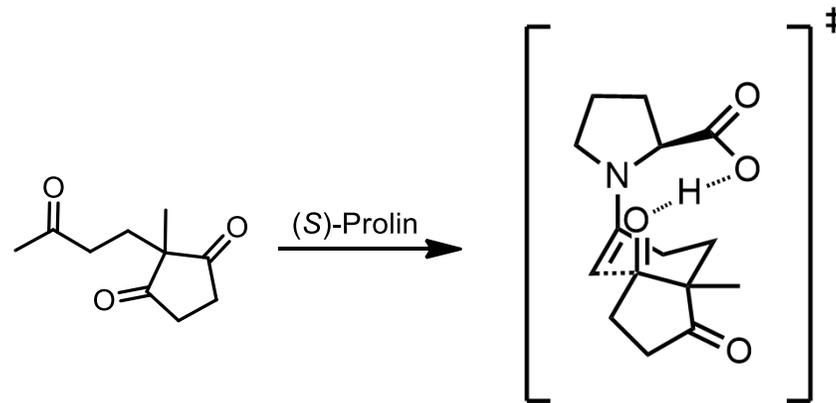
R_1 und $R_2 = \text{z.B. H; Ph}$

S.J. Connon *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4013-3016.

3. Klassen von Katalysatoren

3.2 Einteilung nach Mechanismus

Ausbildung einer kovalenten Bindung: (S)-Prolin und stickstoffhaltige Katalysatoren

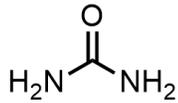


L. Hoang, S. Bahamanyar, K.N. Houk, B. List. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 125, 16.

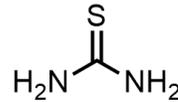
3. Klassen von Katalysatoren

3.2 Einteilung nach Mechanismus

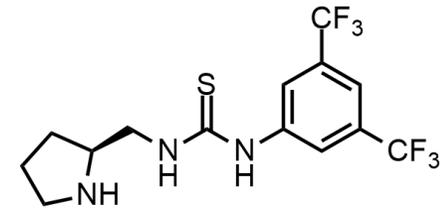
Ausbildung nicht-kovalenter Bindung



Harnstoff



Thioharnstoff



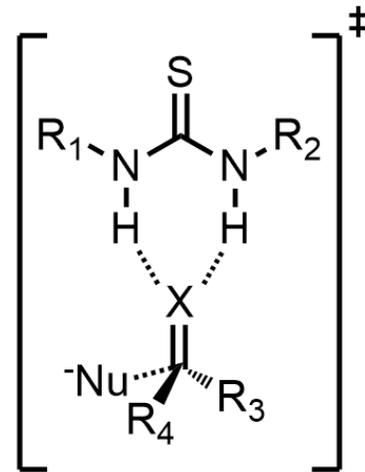
Thioharnstoffkatalysator

C.J. Xu, H. Li, X. He, W. Du, Y. Chen. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1038.

3. Klassen von Katalysatoren

3.2 Einteilung nach Mechanismus

Ausbildung nicht-kovalenter Bindung



X = O

R₁ und R₂ = z.B. H

R₃ und R₄ = z.B. CH₃; H

M.S Taylor, E. N. Jacobsen. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, 45, 1520.

4. Reaktionen

4.1 Enaminkatalyse

Allgemeine Informationen

- reversible Entstehung eines Enamins aus: Amin (als Katalysator) und einer Carbonylverbindung
- Verminderung der LUMO-Energie
- Umwandlung der Carbonylverbindung in Iminiumion
 - Erhöhung der C-H-Acidität
- 2 Formen der Enaminkatalyse: Nukleophile Addition und Nukleophile Substitution
 - abhängig vom genutzten Elektrophil

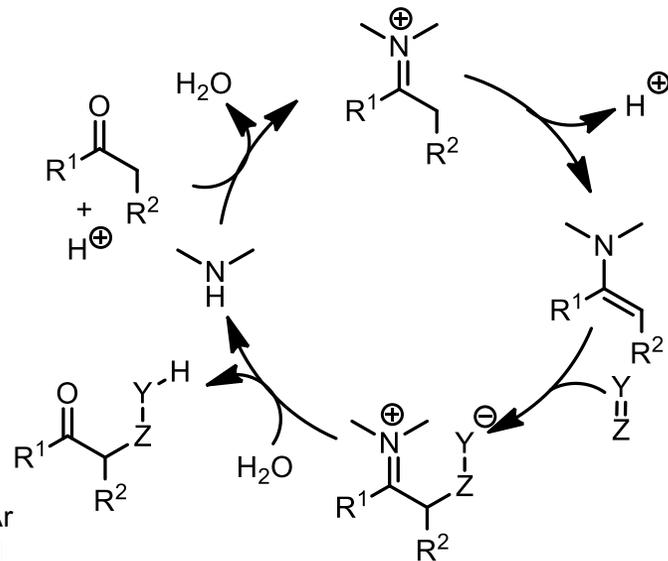
S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List. *Chem. Rev. - Int. Ed.* **2007**, *107*, 5471-5569.

4. Reaktionen

4.1 Enaminkatalyse

Nukleophile Addition

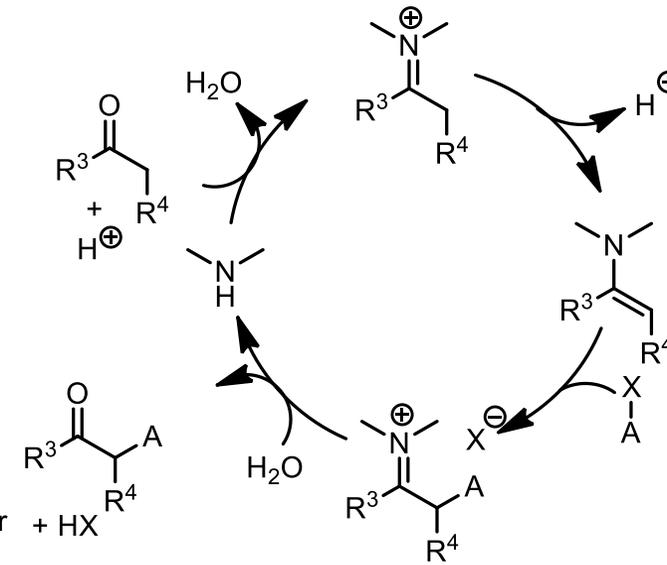
- Elektrophile mit Doppelbindung
- z.B. Aldehyde, Imine



R¹ = Alkyl, Ar
R² = Alkyl, H
Y = O, NH
Z = Alkyl

Nukleophile Substitution

- Elektrophile mit Einfachbindung
- z.B. Alkylhalogene



R³ = Alkyl, Ar
R⁴ = Alkyl, H
X = Cl, Br, I
A = Alkyl

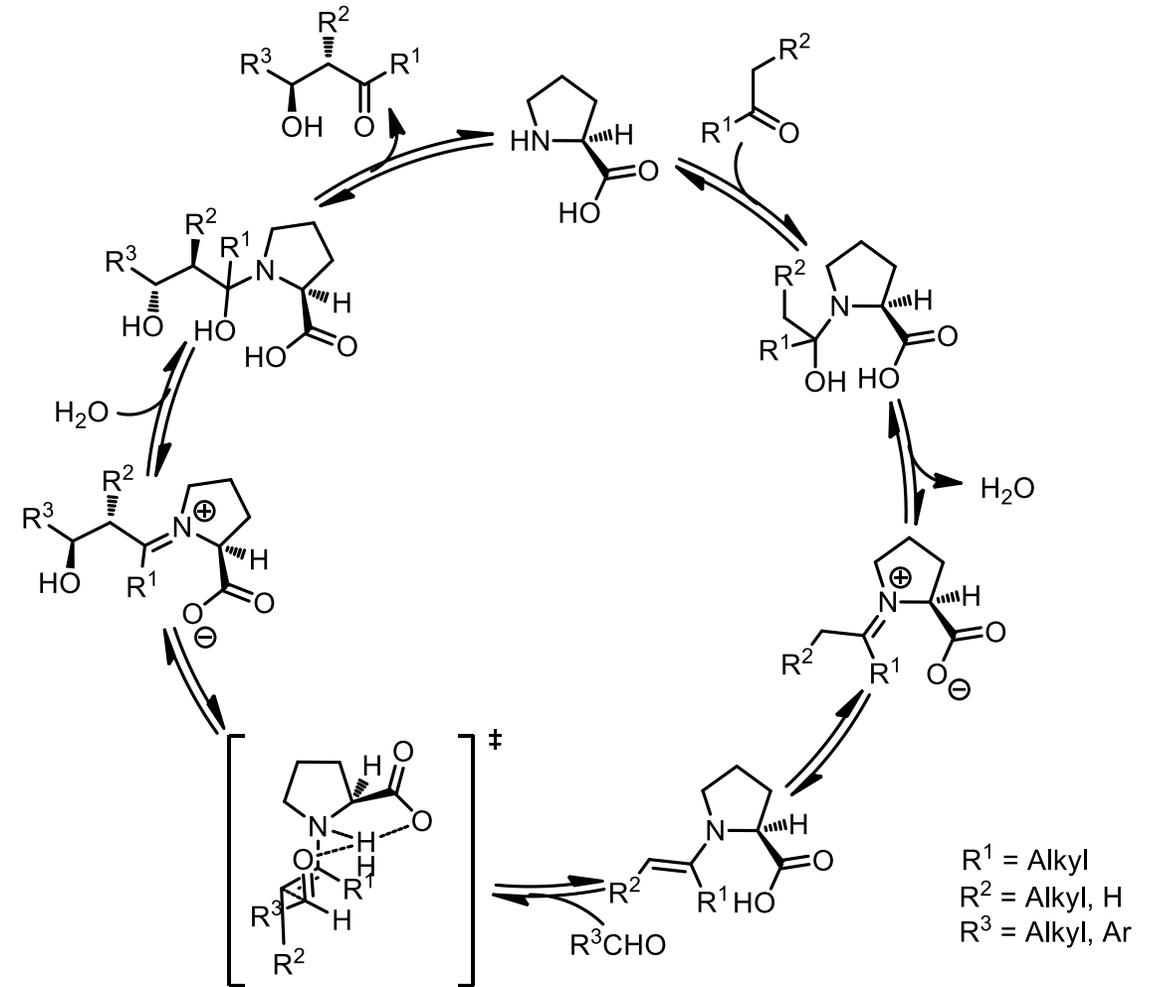
S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List. *Chem. Rev. - Int. Ed.* **2007**, 107, 5471-5569.

4. Reaktionen

4.1 Enaminkatalyse

(S)-Prolin-katalysierte Aldol-Reaktion

- guter Katalysator, einfache Aminosäure
- wirkt ähnlich wie natürliche Klasse-I-Aldolasen
- verläuft allgemein nach Enamin-Mechanismus
- es wird kein Metall-Cofaktor benötigt



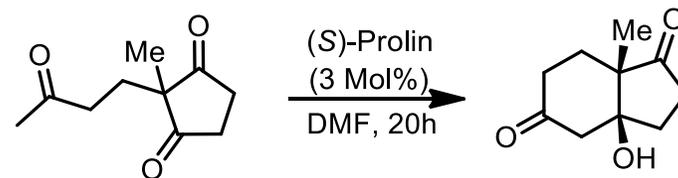
S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List. *Chem. Rev. - Int. Ed.* **2007**, 107, 5471-5569.

4. Reaktionen

4.1 Enaminkatalyse

Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert Reaktion

- „vereinfachtes Modell eines biologischen Systems, indem (S)-Prolin die Rolle des Enzyms übernimmt“
(Hajos und Parrish)
- 2 mögliche Mechanismen nach Hajos und Parrish:
 1. mutmaßliches Enamin-Intermediat als nukleophiler Reaktionspartner
 2. Halbaminal als Intermediat

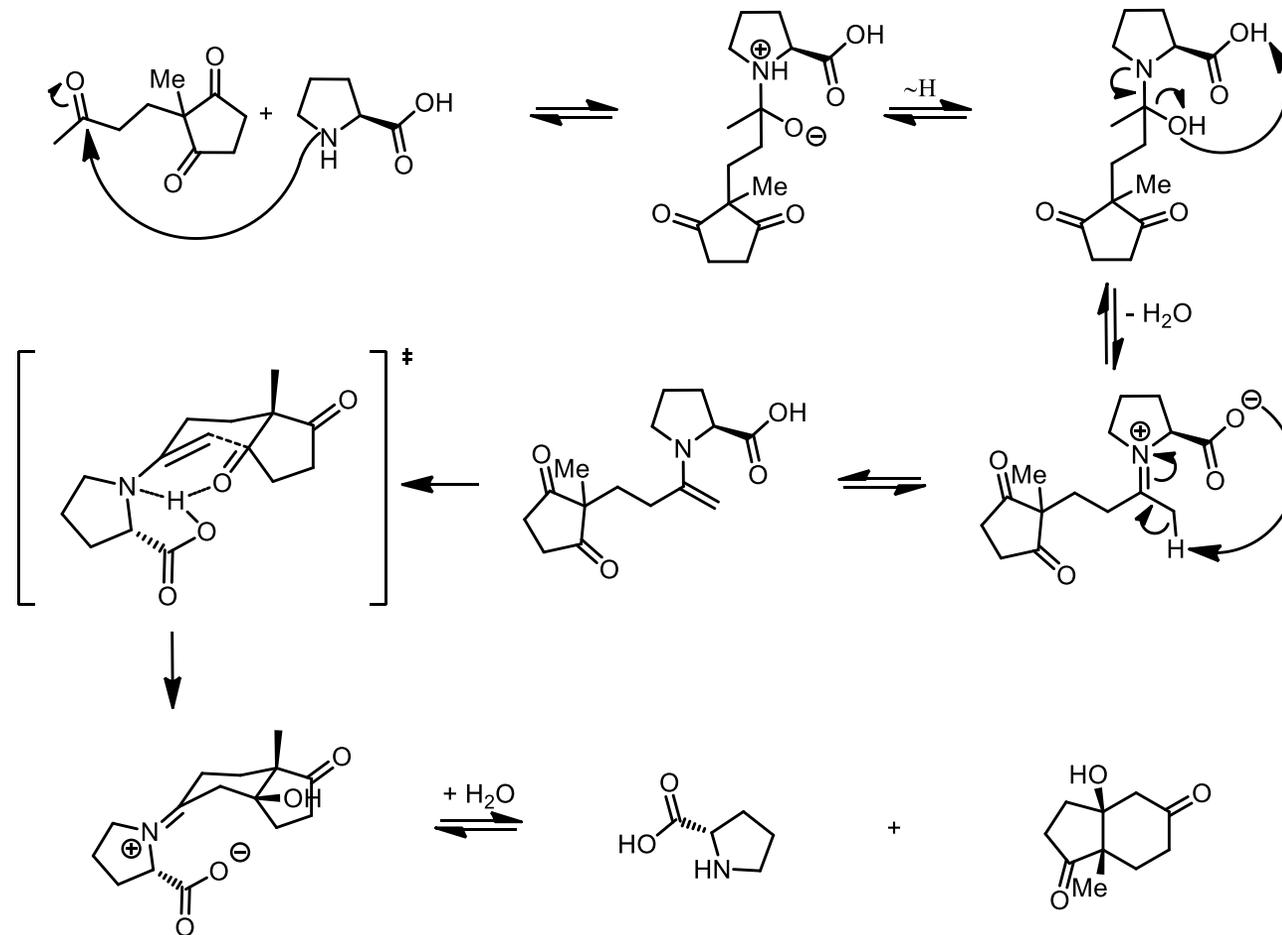


P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232 – 6265.

4. Reaktionen

4.1 Enaminkatalyse

Mechanismusvorschlag:

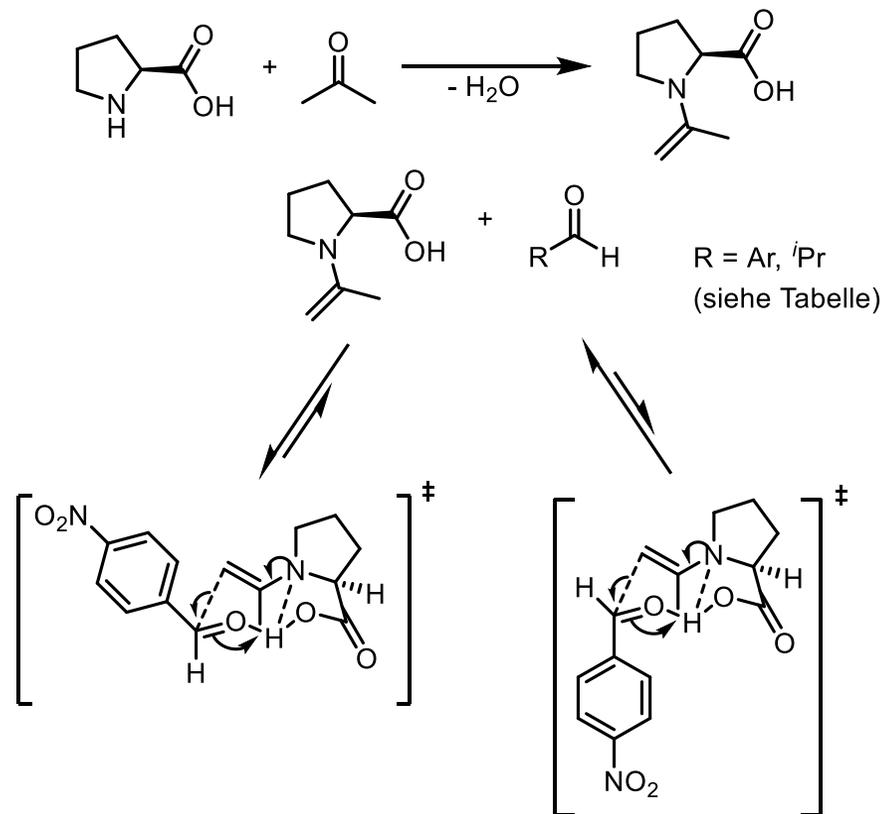


P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232 – 6265.

4. Reaktionen

4.1 Enaminkatalyse

Enantioselektivität bei Prolin-Katalyse



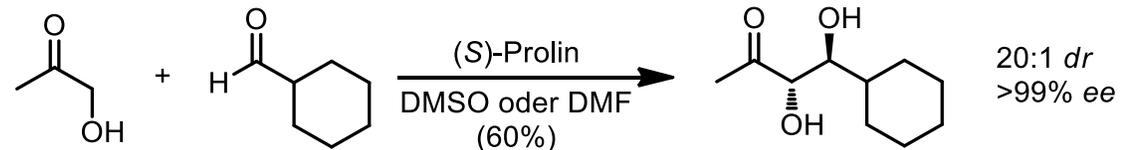
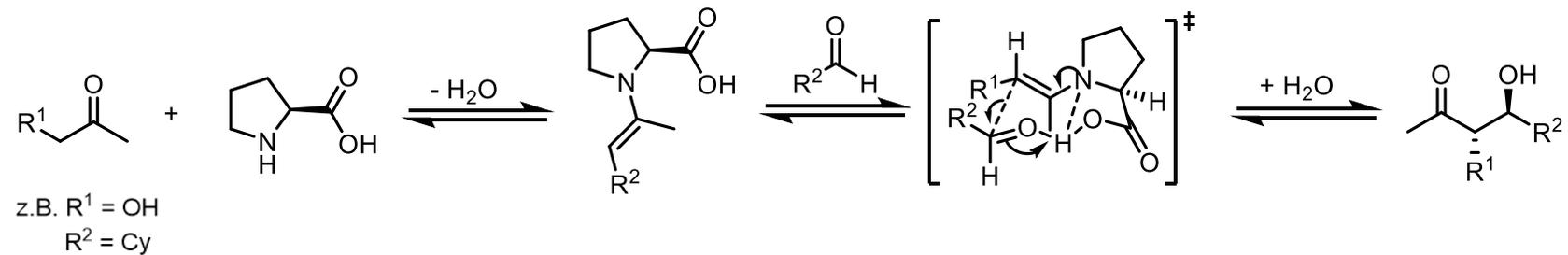
Produkt	Ausbeute	ee
 (R)-1	68%	76%
 (R)-2	62%	60%
 (R)-3	74%	65%
 (R)-4	94%	69%
 (R)-5	54%	77%
 (R)-6	97%	96%

B. List, R. A. Lerner, C.F. Barbas. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (10), 2395–2396.

4. Reaktionen

4.1 Enaminkatalyse

Diastereoselektivität bei Prolin-Katalyse

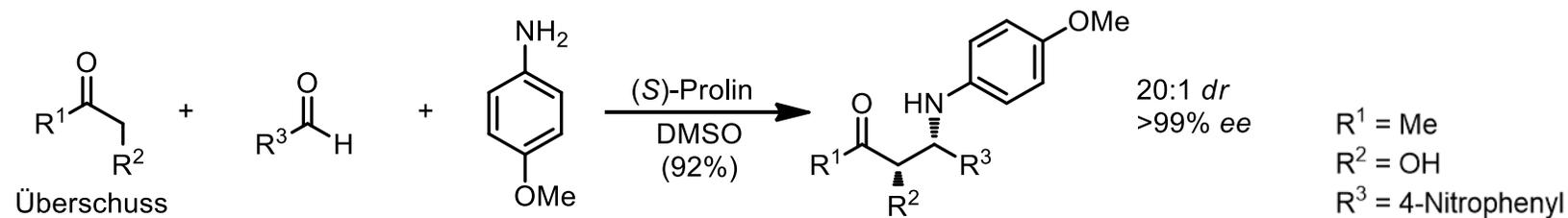


P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232 – 6265.

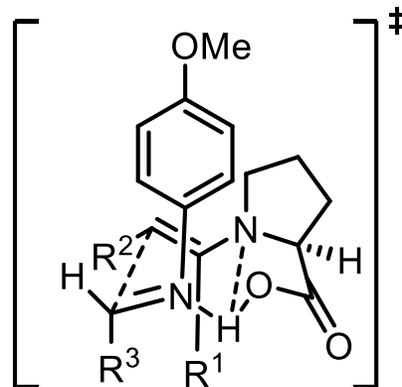
4. Reaktionen

4.1 Enaminkatalyse

Asymmetrische Mannich-Reaktion



Übergangszustand:



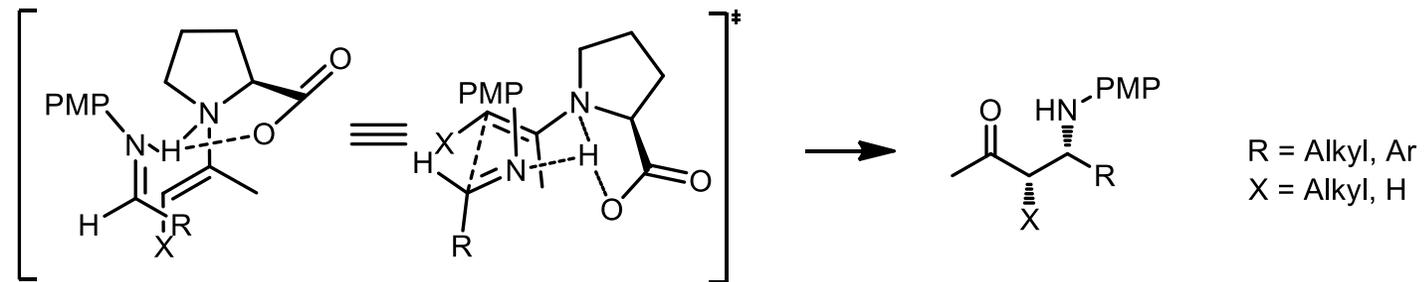
P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232 – 6265.

4. Reaktion

4.1 Enaminkatalyse

Stereoselektivität bei der Mannich-Reaktion

- kleine (planare) R ergeben hohe *ee*-Werte
- Enamin: *Si*-Seite (wenn X höchste Priorität hat)
- Imin: *Si*-Seite
- *syn*-Stellung



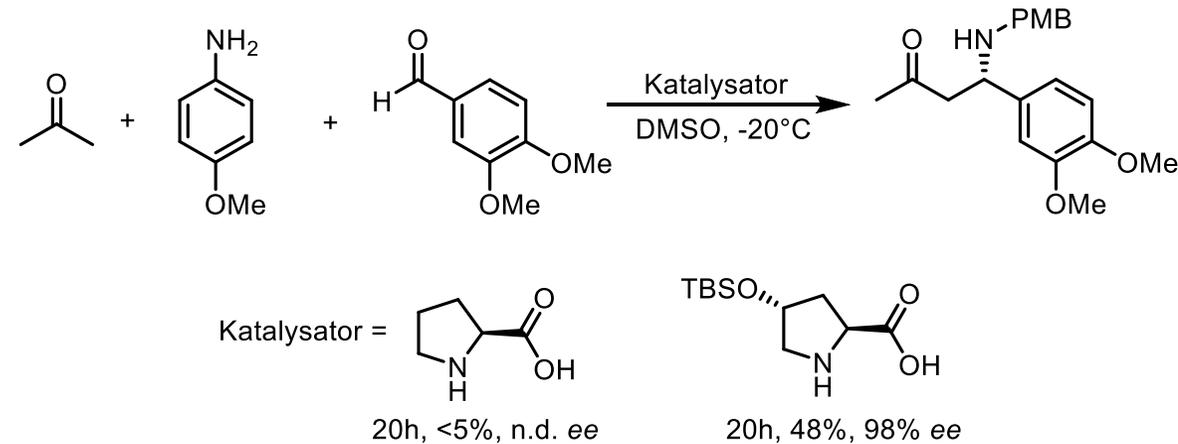
P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232 – 6265.

4. Reaktionen

4.1 Enaminkatalyse

Enantioselektivität bei der Mannich-Reaktion

- sinkende Selektivität bei aromatischen Aldehyden → deutliche höhere Ausbeuten und Enantioselektivitäten mit sterisch anspruchsvollen Prolin-Derivaten



S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List. *Chem. Rev. - Int. Ed.* **2007**, 107, 5471-5569.

4. Reaktionen

4.2 Iminium-Katalyse

Diels-Alder-Reaktion

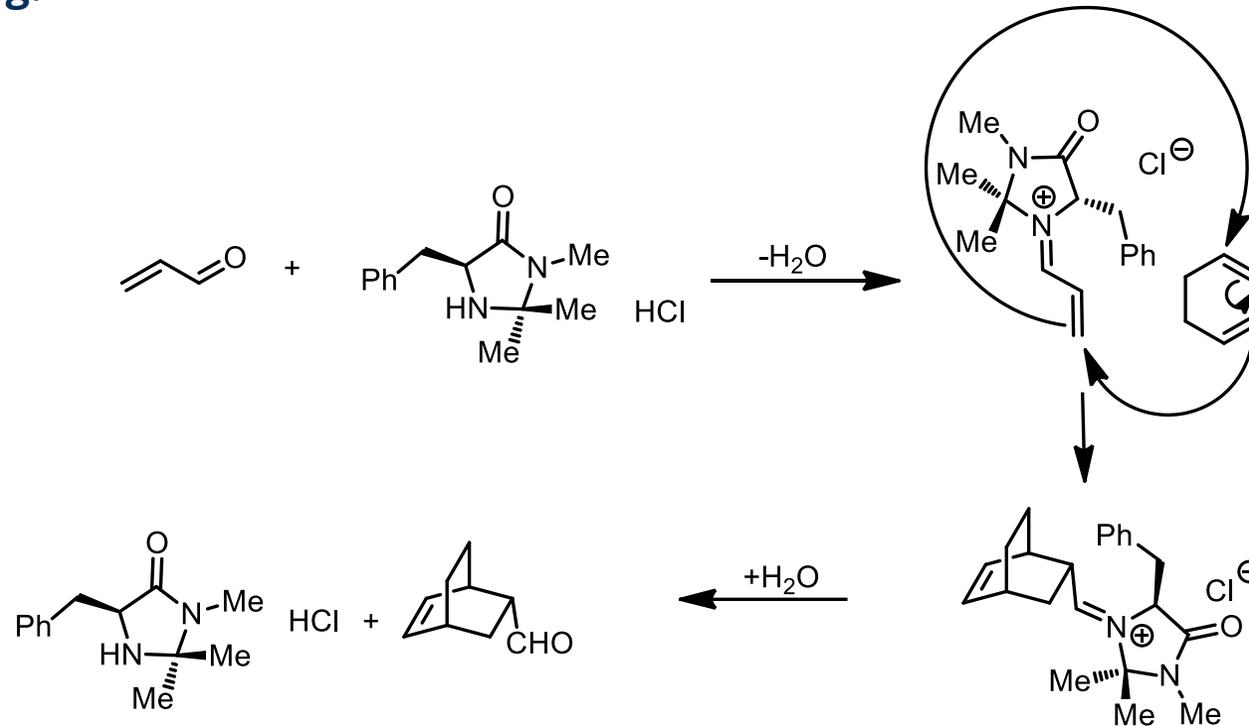
- Katalysator: Imidazolidinon
- Bildung Iminiumion-Zwischenstufe
- LUMO gegenüber Ausgangsverbindung abgesenkt
- analog zu Lewis-Säure-Katalyse von elektrophilen Reaktionen

P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232 – 6265.

4. Reaktionen

4.2 Iminium-Katalyse

Mechanismusvorschlag:



P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232 – 6265.

4. Reaktionen

4.3 Shi-Epoxidierung

Allgemeine Informationen

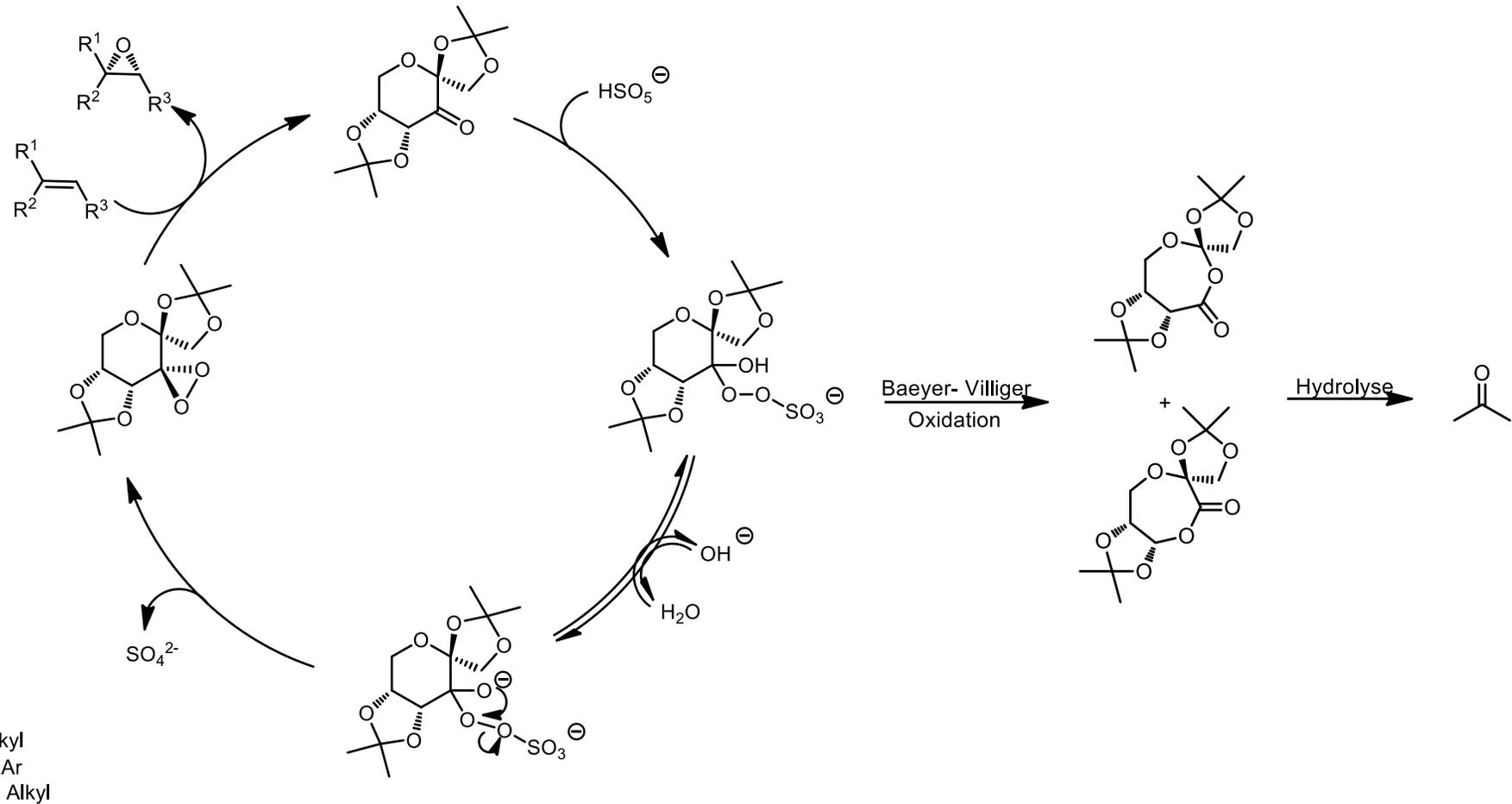
- ermöglicht Synthese von Epoxiden aus unterschiedlichen Alkenen
- Oxone®: primäres Oxidationsmittel
- Dioxiran als eigentliches Epoxidierungsreagenz
 - nicht stabil
 - Herstellung insitu durch Oxidation eines Ketons mit Oxone® ($2 \text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$)
- Organokatalysator von Fructose abgeleitet

M. Frohn, Y. Shi. *Thieme Stuttgart*, **2000**, 14, 1979–2000.

4. Reaktionen

4.3 Shi-Epoxidierung

Beispiel:



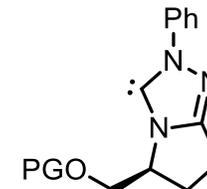
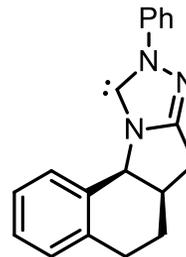
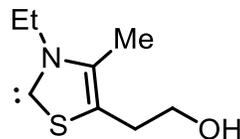
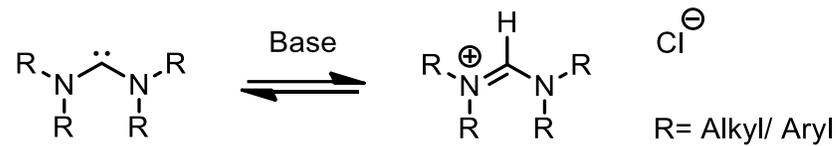
M. Frohn, Y. Shi. *Thieme Stuttgart*, 2000, 14, 1979–2000.

4. Reaktionen

4.4 Umpolung mit *N*-Heterozyklischen Carbenen

N-Heterozyklische Carbene

- Stabile Carbene
- Entdeckung in Katalysezyklus Thiamin (Vitamin B₁)
- Deprotonierung Präkursorsalz

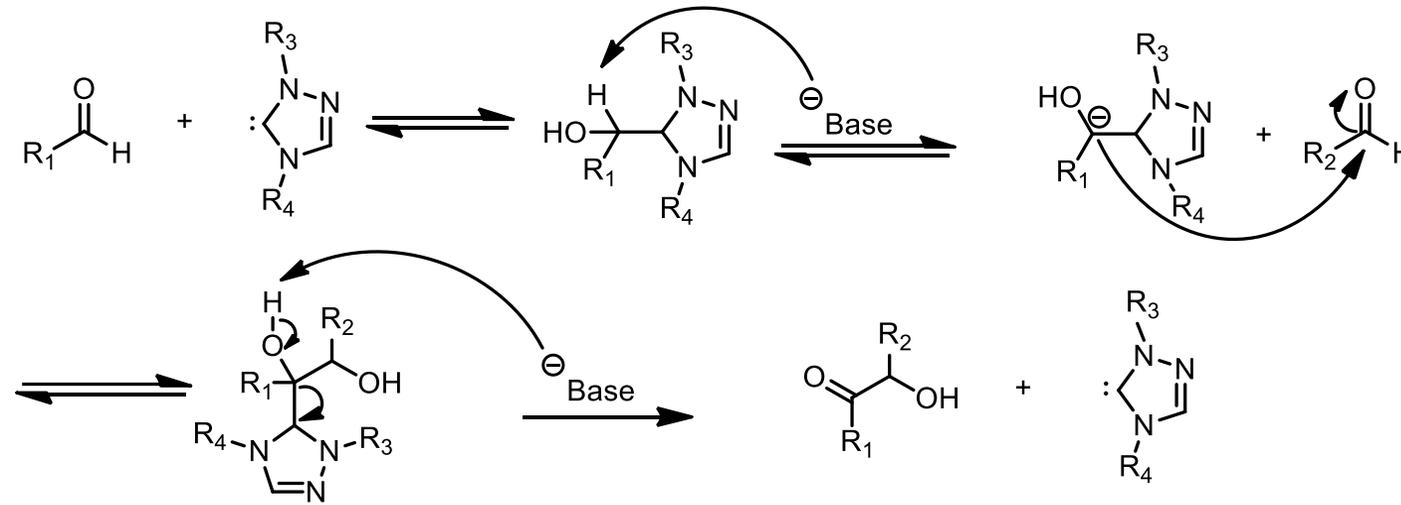


J. Izquierdo, G. E. Hutson, D. T. Cohen, K. A. Scheidt. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, 51 (47), 11686–11698.

4. Reaktionen

4.4 Umpolung mit *N*-Heterozyklischen Carbenen

Allgemeiner Mechanismusvorschlag der Benzoin-Reaktion:



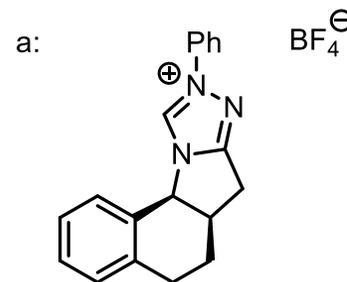
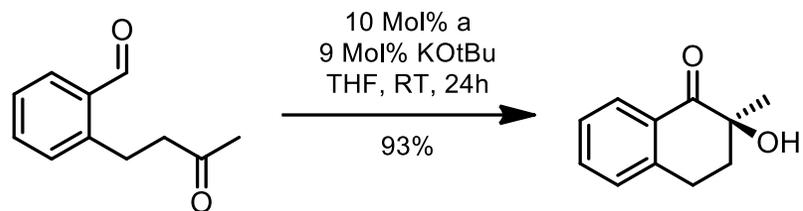
R=Alkyl, Aryl

H. Beyer, W. Walter, W. Francke, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Auflage, S. Hirzel Verlag, 1998.

4. Reaktionen

4.4 Umpolung mit *N*-Heterozyklischen Carbenen

Beispiel: Asymmetrische intramolekulare Benzoin-Reaktion

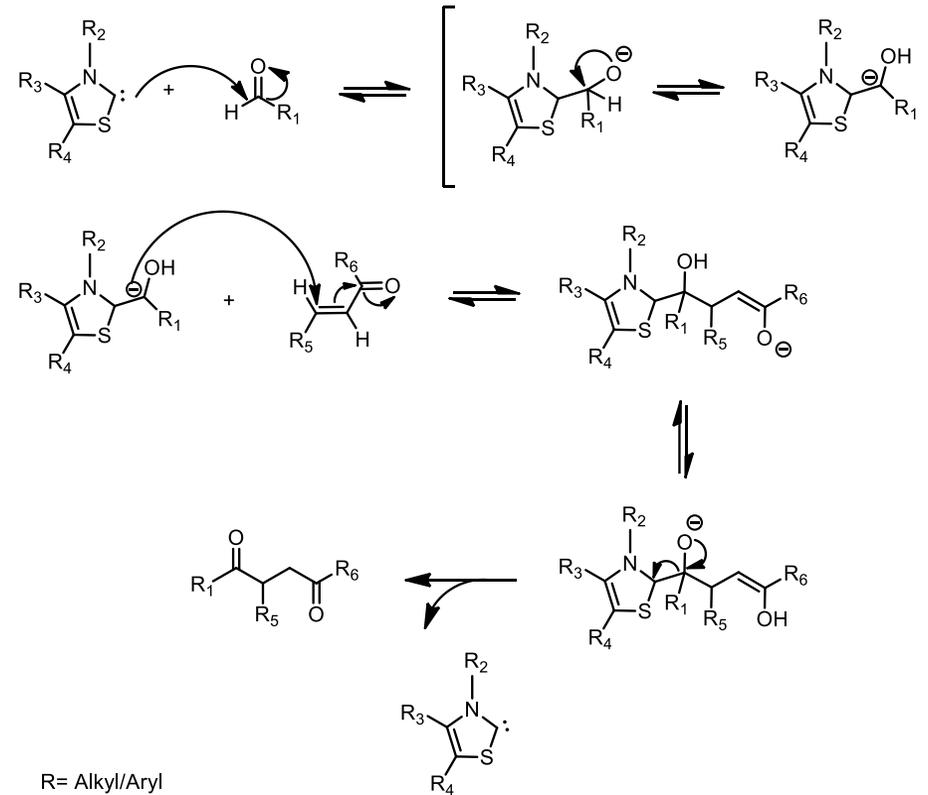


D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1463-1467.

4. Reaktionen

4.4 Umpolung mit *N*-Heterozyklischen Carbenen

Allgemeiner Mechanismusvorschlag der Stetter-Reaktion:

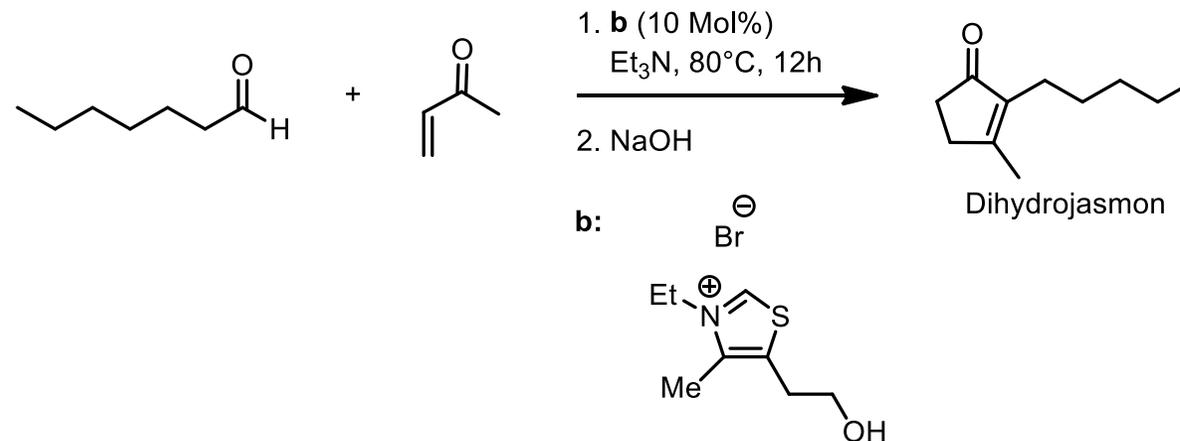


H. Stetter, *Angew. Chem.* **1976**, 88 (21), 695-704.

4. Reaktionen

4.4 Umpolung mit *N*-Heterozyklischen Carbenen

Beispiel: Synthese von Dihydrojasmon



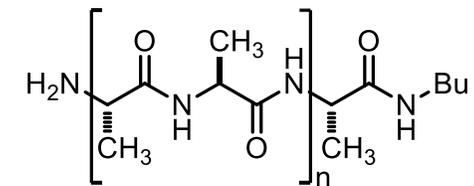
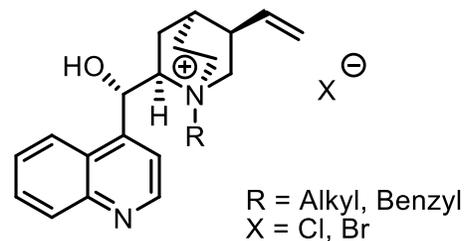
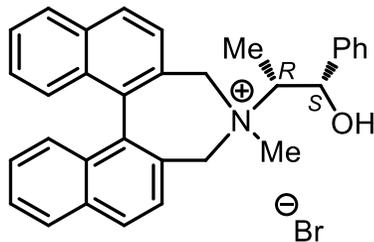
J. Izquierdo, G. E. Hutson, D. T. Cohen, K. A. Scheidt. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, 51 (47), 11686–11698.

4. Reaktionen

4.5 Phasentransferkatalyse

Vorteile und Katalysatoren

- Verkürzte Reaktionszeiten
- Milde Reaktionsbedingungen
- Erhöhte Ausbeuten
- Enantioselektive Synthese möglich
- Katalysatoren: Ephedra-Alkaloide, China-Alkaloide, Oligopeptide

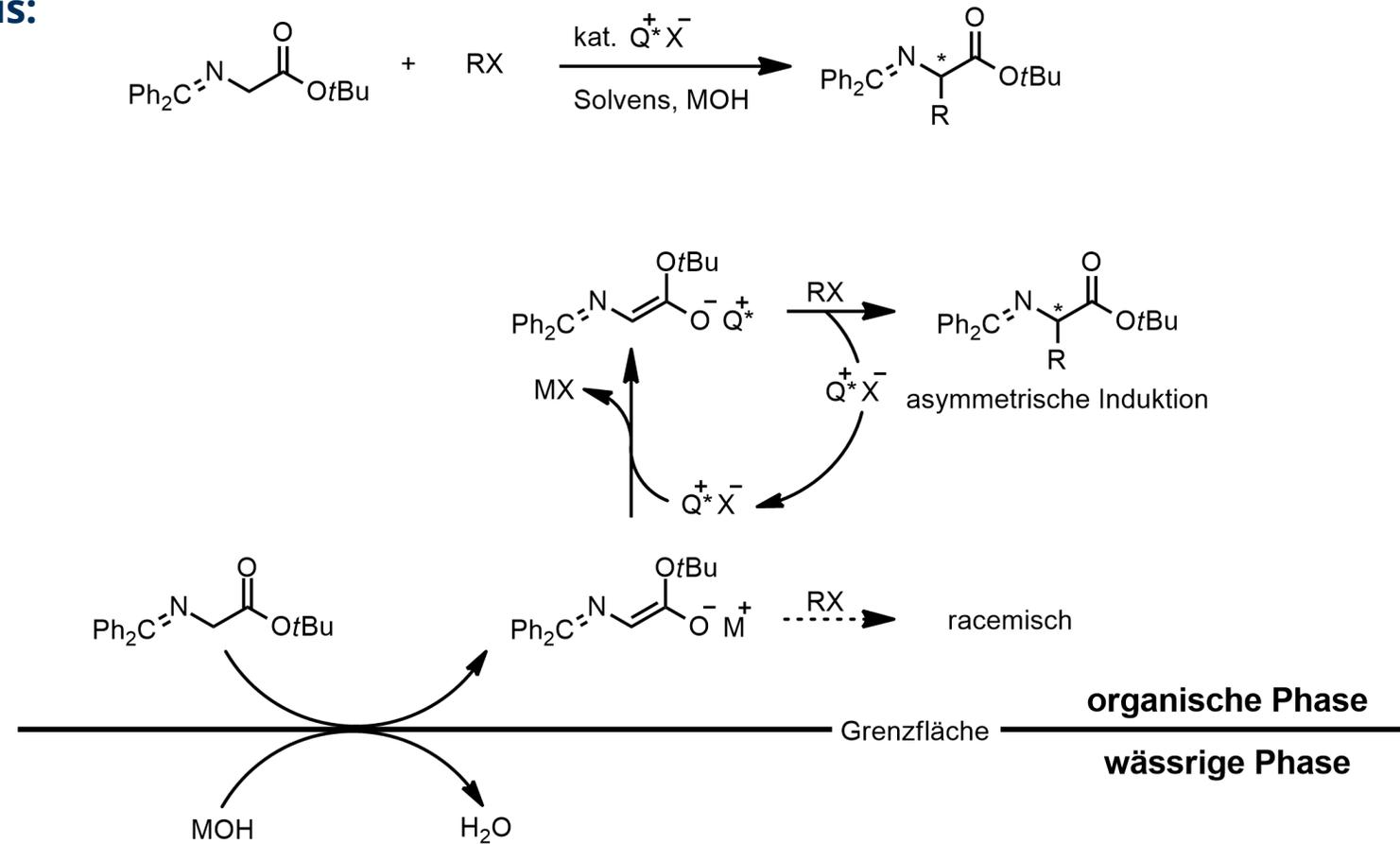


P. I. Dalko, L. Moisan. *Angew. Chemie* **2001**, *113*, 3840–3864.
T. Ooi, K. Maruoka. *Angew. Chemie* **2007**, *119* (23), 4300–4345

4. Reaktionen

4.5 Phasentransferkatalyse

Grenzflächenmechanismus:



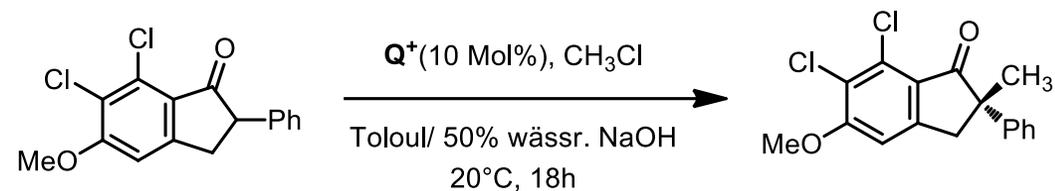
T. Ooi, K. Maruoka. *Angew. Chemie* **2007**, 119 (23), 4300–4345.

4. Reaktionen

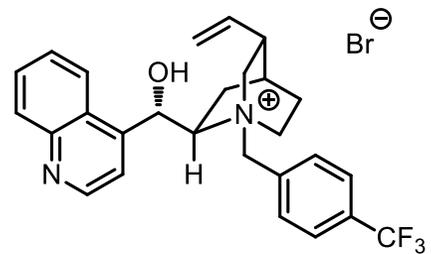
4.5 Phasentransferkatalyse

Enantioselektive Alkylierung

- erste und häufigste chirale Anwendung von Phasentransferkatalysen



Q^+ :

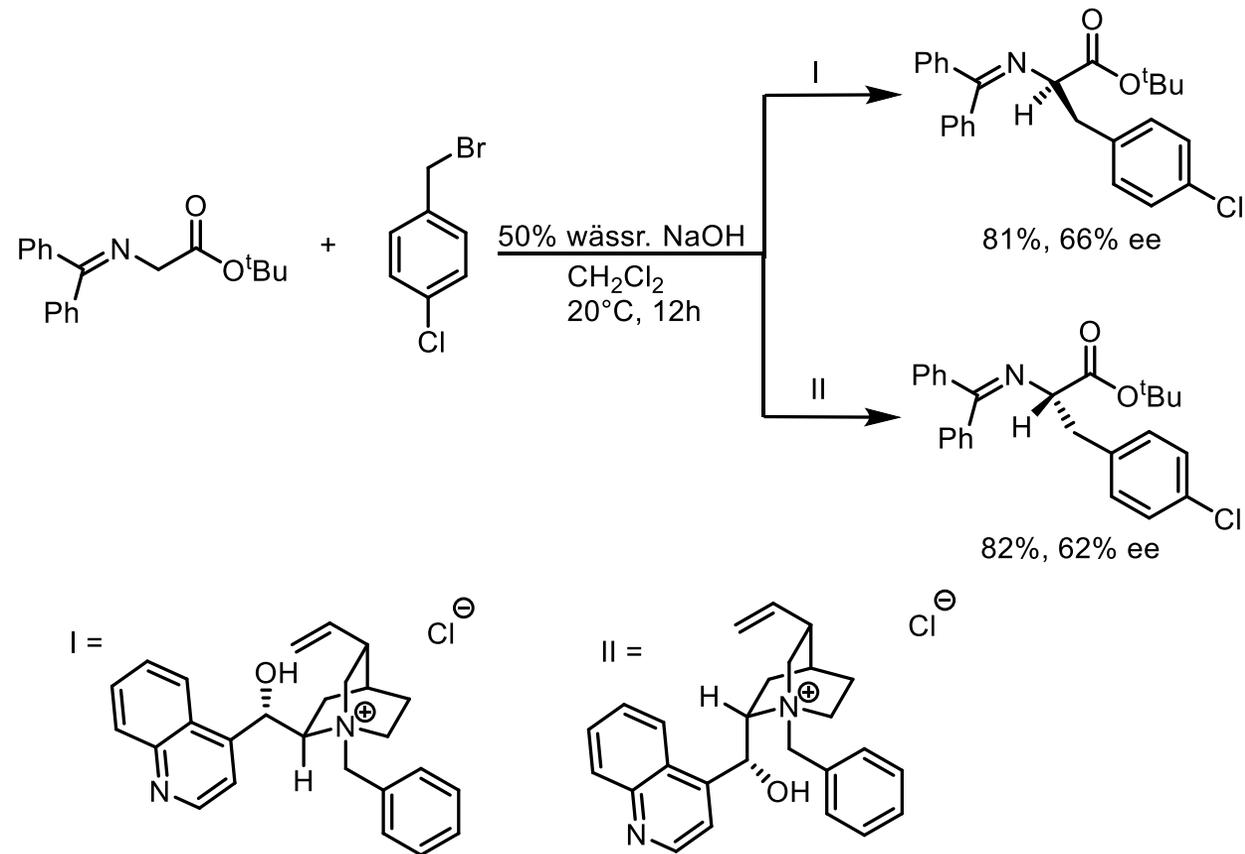


T. Ooi, K. Maruoka. *Angew. Chemie* **2007**, 119 (23), 4300–4345.

4. Reaktionen

4.5 Phasentransferkatalyse

Beispiel:

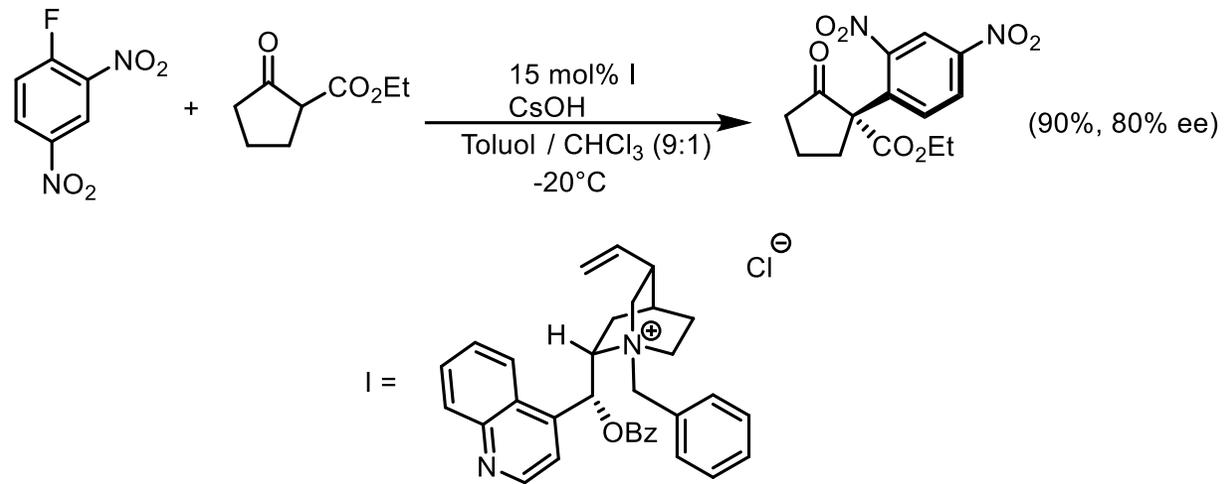


T. Ooi, K. Maruoka. *Angew. Chemie* **2007**, 119 (23), 4300–4345.

4. Reaktionen

4.5 Phasentransferkatalyse

Nucleophile aromatische Substitution

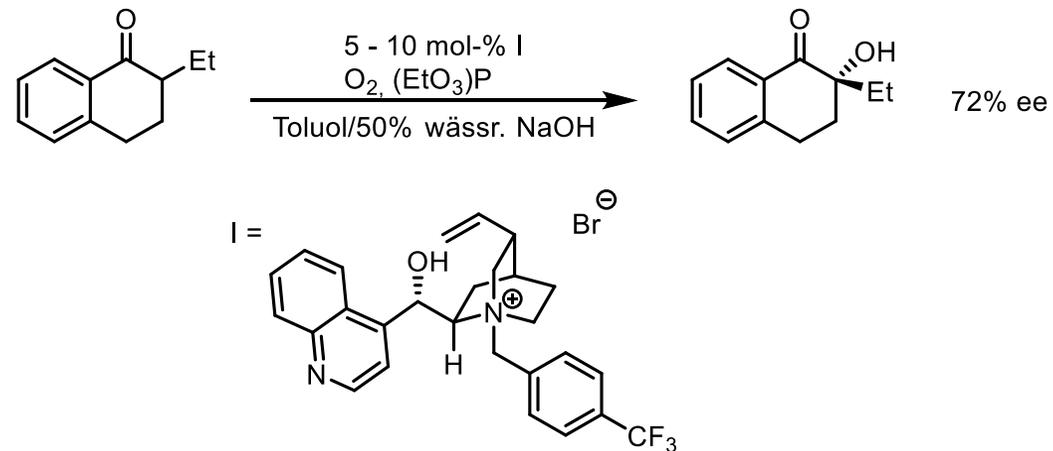


T. Ooi, K. Maruoka. *Angew. Chemie* **2007**, 119 (23), 4300–4345.

4. Reaktionen

4.5 Phasentransferkatalyse

Hochselektive Oxidation

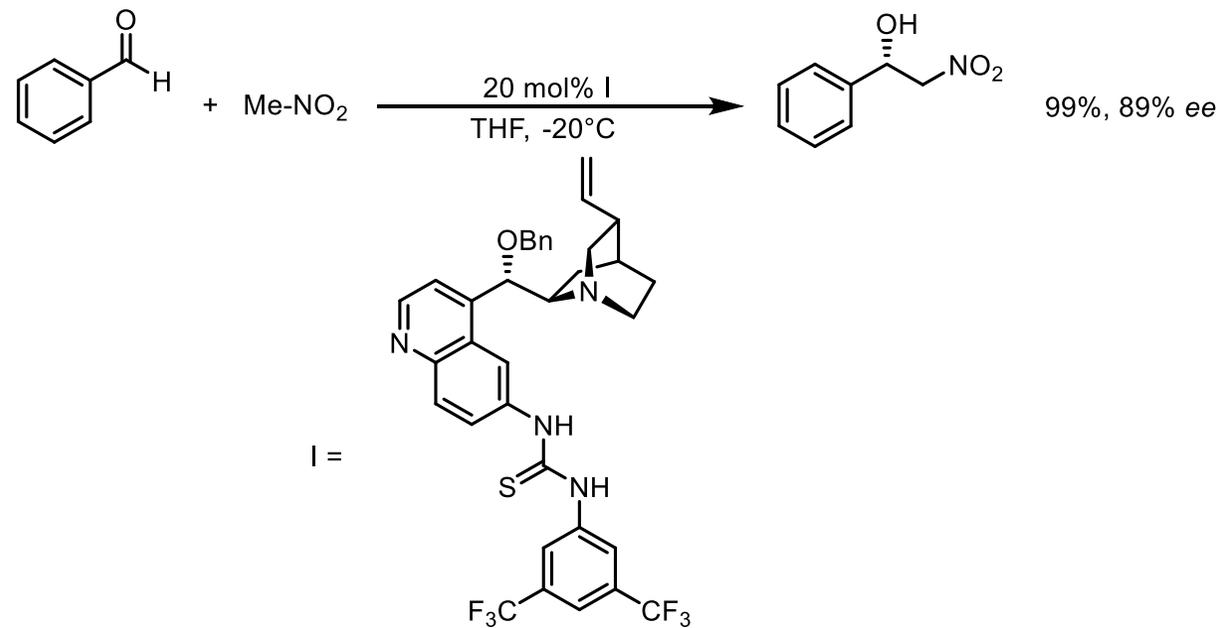


T. Ooi, K. Maruoka. *Angew. Chemie* **2007**, 119 (23), 4300–4345.

4. Reaktionen

4.6 Weitere Beispiele

Asymmetrische Henry-Reaktion

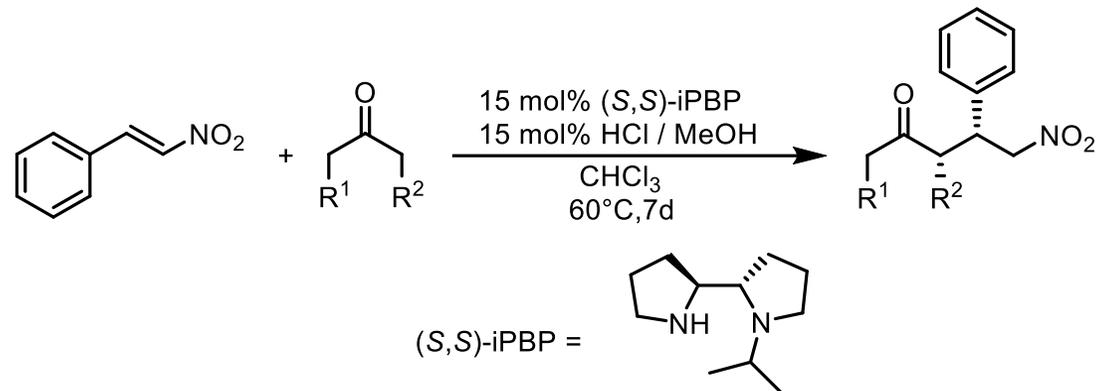


T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (6), 929–931.

4. Reaktionen

4.6 Weitere Beispiele

Asymmetrische Michael-Addition



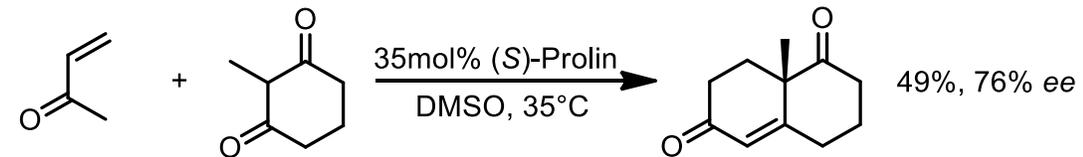
	Ausbeute [%]	<i>dr</i> (syn:anti)	<i>ee</i> (syn) [%]
R ¹ , R ² = Me	65	84:16	67
R ¹ = H, R ² = Et	95	68:32	34

O. Andrey, A. Alexakis, A. Tomassini, G. Bernardinelli. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, 346 (910), 1147–1168.

4. Reaktionen

4.6 Weitere Beispiele

Asymmetrische Domino-Reaktion / Robinson-Anellierung

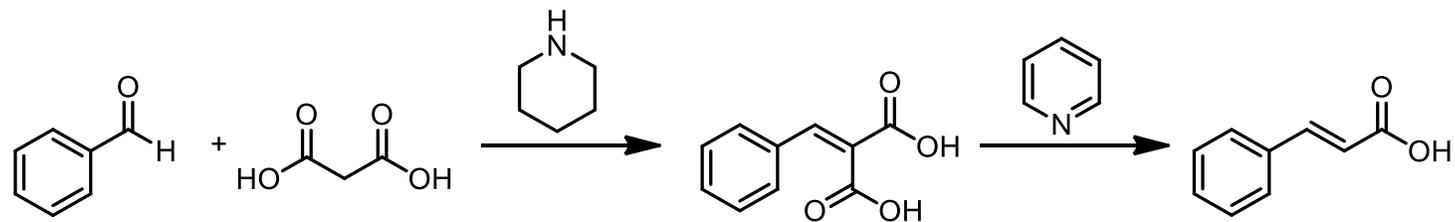


P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232 – 6265.

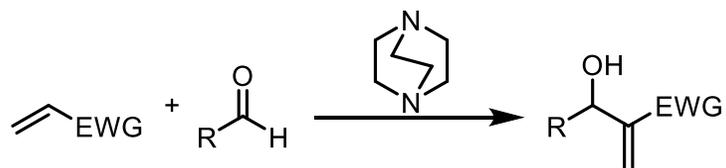
4. Reaktionen

4.6 Weitere Beispiele

Knoevenagel-Doebner-Variante



Baylis-Hillman-Reaktion



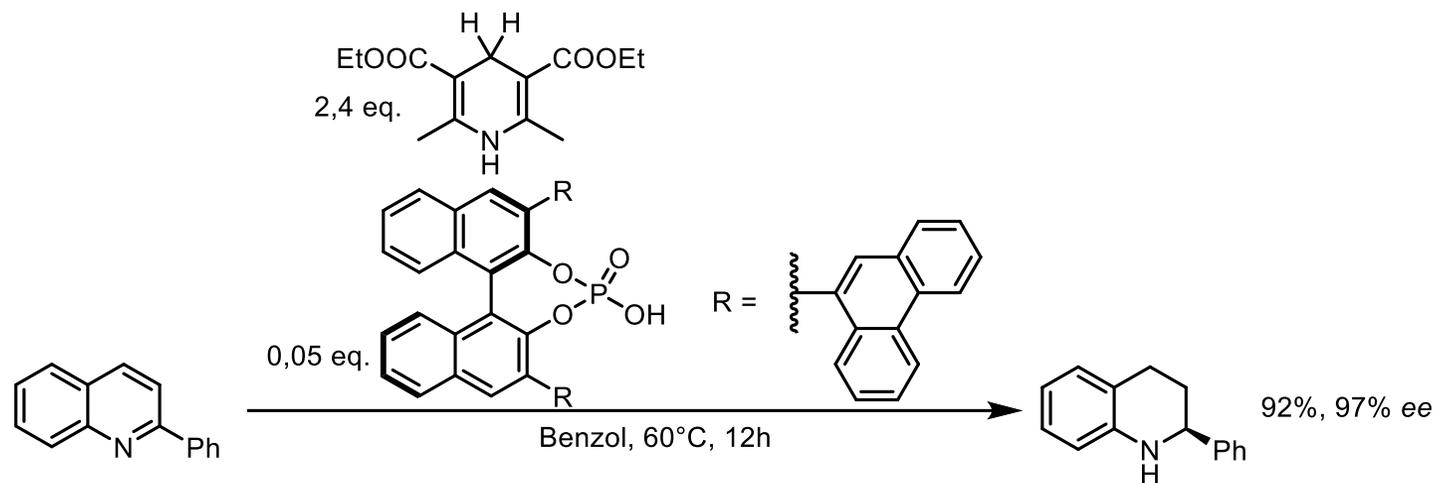
K. Schwetlick, W. Schroth. *Z. Chem.* **2010**, 3 (9), 528.

F. Coelho, W.P. Almeida, D. Veronese, C. R. Mateus, E. C. S. Lopes, R. C. Rossi, G. P. C. Silveira, C. H. Pavam. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 11.

4. Reaktionen

4.6 Weitere Beispiele

Asymmetrische Transferhydrierung



M. Rueping, A. P. Antonchick, T. A. Theissmann. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (22), 3683–3686.

5. Ausblick

Goldrausch der Organischen Chemie

- Organokatalyse soll dem Ziel dienen, bei chemischen Synthesen den Energieverbrauch zu senken und die Nutzung von verfügbaren Ressourcen zu optimieren
- stellt eine Möglichkeit dar, nachhaltig eine grüne Chemie zu betreiben und zwar durch:
 - milde Reaktionsbedingungen
 - Entwicklung von lösungsmittelfreien Reaktionen bzw. Reaktionen mit Wasser als LM
 - Recycling der Organokatalysatoren

Grundlegende Herausforderungen in der Zukunft und industrielle Nutzbarkeit

- z.B. direkte asymmetrische α -Alkylierungen von Aldehyden und Ketonen noch nicht zuverlässig

J. G. Hernández, E. Juaristi. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (44), 5396–5409.
P. Melchiorre; M. Marigo; A. Carlone; G. Bartoli. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, 120, 6259.

Danke für eure Aufmerksamkeit!

Abkürzungsverzeichnis

Ar = aromatischer Rest

Bn = Benzyl

Bu = Butyl

Bz = Benzoyl

DMF = Dimethylformamid

DMSO = Dimethylsulfoxid

dr = Diastereomerenverhältnis

ee = Enantiomerenüberschuss

Et = Ethyl

EWG = Electron Withdrawing Group

LM = Lösungsmittel

LUMO = Lowest Unoccupied Molecular Orbital

Me = Methyl

Ph = Phenyl

PMB = *para*-Methoxyphenyl

Pr = Propyl

TBS = *tert*-Butylsilyl

THF = Tetrahydrofuran