

# Proposal

## Organokatalysatoren für die fluorige biphasische Katalyse

Möglichkeiten der homogenen Katalyse mit anschließendem Katalysator-Recycling

Rene Koenigs  
03. September 2006

## *INHALTSVERZEICHNIS*

INHALTSVERZEICHNIS .....	2
EINLEITUNG .....	3
BRØNSTED-SÄURE-KATALYSE MIT BINOL-PHOSPHAT .....	3
BINOL AN FESTER PHASE .....	6
TADDOL- UND THIOHARNSTOFF IN DER KATALYSE.....	7
BIPHASISCHE SYSTEME FÜR DIE KATALYSE .....	9
FLUORIGE BIPHASISCHE SYSTEME.....	9
ZIELSETZUNG.....	12
ORGANOKATALYSATOREN AN FESTER PHASE .....	12
BINOL-PHOSPHAT FÜR DIE FBS.....	13
F-BINOL PHOSPHAT KATALYSATOREN.....	13
SYNTHESE DER 6,6' DERIVATISIERTEN F-BINOL-PHOSPHATE .....	14
SYNTHESE DER 3,3' DERIVATISIERTEN F-BINOL-PHOSPHATE .....	15
SYNTHESE DER 4,4' DERIVATISIERTEN F-BINOL-PHOSPHATE .....	16
SYNTHESE DER ARYLBORONSÄUREN UND FLUORIERTEN SEITENKETTEN .....	17
MIT F-BINOL-PHOSPHAT KATALYSIERBARE REAKTIONEN .....	18
F-DIOLE UND F-HARNSTOFFE.....	19
KATALYSATOR-REGENERATION .....	21
AUSBlick .....	22
LITERATURVERZEICHNIS .....	23
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	24

## EINLEITUNG

In den vergangenen Jahren hat die Organokatalyse immer mehr an Bedeutung gewonnen. Bei der Organokatalyse werden im Gegensatz zur Organometallkatalyse keine Übergangsmetalle zur Aktivierung der Substrate verwendet. Man unterscheidet zwischen kovalenter und nicht-kovalenter Organokatalyse<sup>[1]</sup>.

Ein erfolgreiches Beispiel für die kovalente Organokatalyse ist die Prolin-Katalyse. Hierbei bildet das Prolin ein Enamin mit einem Aldehyd oder Keton und aktiviert auf diese Weise den  $\alpha$ -Kohlenstoff des Aldehyds/Ketons, der nun als Nukleophil reagieren kann. Auf diese Weise konnten unter anderem Robinson-Annellierungen und Aldol-Reaktionen durchgeführt werden<sup>[2, 3]</sup> (Abbildung 1).

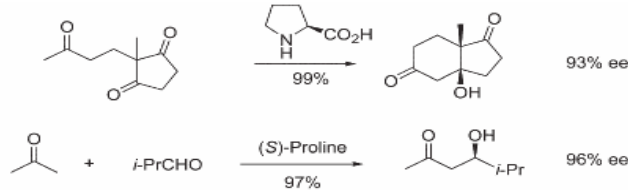


Abbildung 1: Beispiele für Prolin-katalysierte Reaktionen<sup>[2]</sup>

Nicht-kovalente Organokatalyse kann z.B. durch die Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen Katalysator und Substrat erfolgen. Die Aktivierung kann demnach entweder mit einer Brønsted Säure oder Brønsted Base erfolgen. Erfolgreiche Beispiele für die nicht-kovalente Organokatalyse mit Brønsted Säuren sind Thioharnstoffe<sup>[4-11]</sup>, Taddol<sup>[12-14]</sup>, Amidine<sup>[15]</sup> oder auch BINOL-Phosphate<sup>[16-23]</sup> (Abbildung 2).

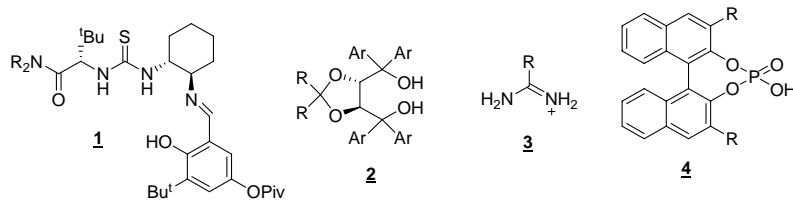
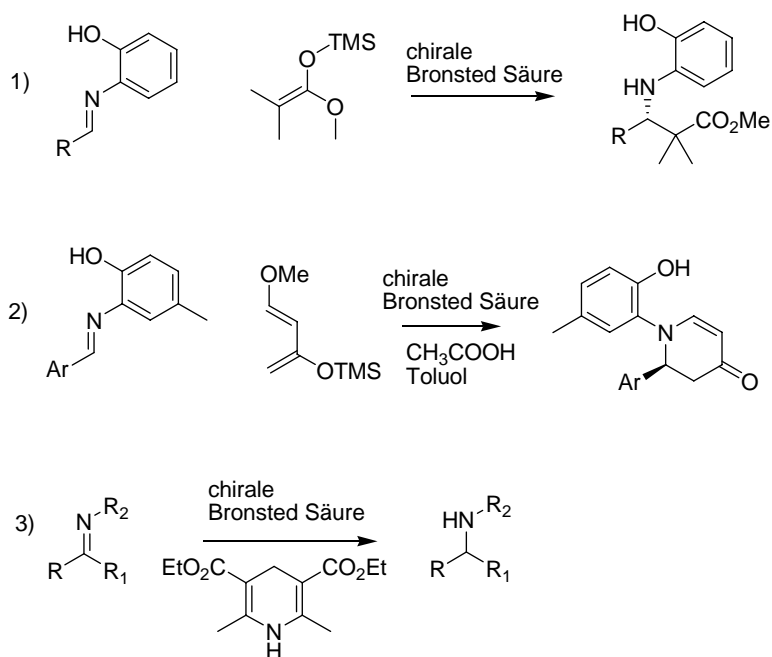


Abbildung 2: Übersicht über verschiedenen Brønsted-Säure-Katalysatoren: Thioharnstoff (1), Taddol (2), Amidin (3), BINOL-Phosphat (4)

## BRØNSTED-SÄURE-KATALYSE MIT BINOL-PHOSPHAT

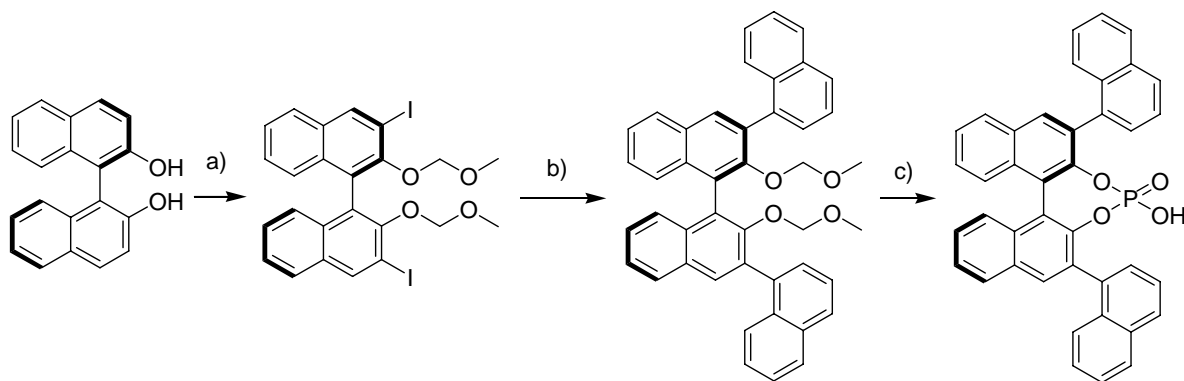
Zu den BINOL-Phosphat-katalysierten Reaktionen gehören unter anderem die Strecker<sup>[21]</sup>, Mannich<sup>[16]</sup>, Aza-Diels-Alder<sup>[17]</sup>, Aza-Ene<sup>[23]</sup> und Morita-Baylis-Hillman<sup>[22]</sup> Reaktion. Weiterhin wurden Transfer-Hydrierungen<sup>[18, 20]</sup> und Reduktive Aminierungen<sup>[19]</sup> mit BINOL-Phosphaten erfolgreich durchgeführt (Abbildung 3).

## Brønsted-Säure-Katalyse mit BINOL-Phosphat



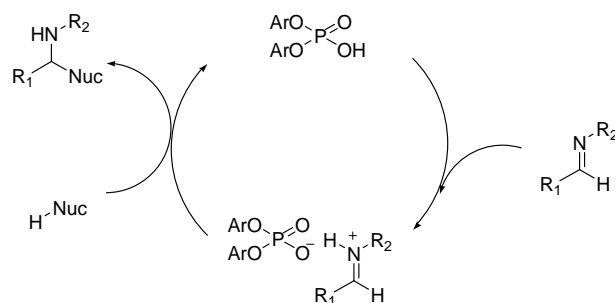
**Abbildung 3:** Beispiele für BINOL-Phosphat katalysierte Reaktionen. 1) Mannich Reaktion<sup>[16]</sup> 2) Aza-Diels Alder Reaktion<sup>[17]</sup> 3) Transfer Hydrierung<sup>[20]</sup>

In den vorgestellten Reaktionen konnte die Chiralität des BINOL-Phosphates auf das Substrat übertragen werden. Hierfür ist es allerdings essentiell, dass das BINOL-Gerüst an der 3 und 3' Position durch verschiedene Substituenten variiert wird um eine sterisch anspruchsvolle Umgebung für das Phosphat zu generieren. Nur so können gute Enantiomerenüberschüsse erzielt werden. Die Variation der Substituenten erfolgt in der Regel über eine Suzuki- Kreuzkupplungsreaktion (Abbildung 4).



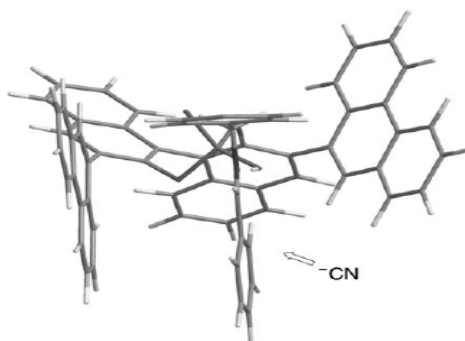
**Abbildung 4:** Synthese von 1-Naphthyl-BINOL-Phosphat, Reaktionsbedingungen: a) 1. NaH 2. MOM-Cl 3. nBuLi, TMEDA 4. I<sub>2</sub> b.) 1-Naphthyl-B(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> c) 1. H<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>O 2. POCl<sub>3</sub> 3. H<sub>2</sub>O

Der katalytische Zyklus einer BINOL-Phosphat katalysierten Reaktion kann wie folgt wiedergegeben werden (Abbildung 5):



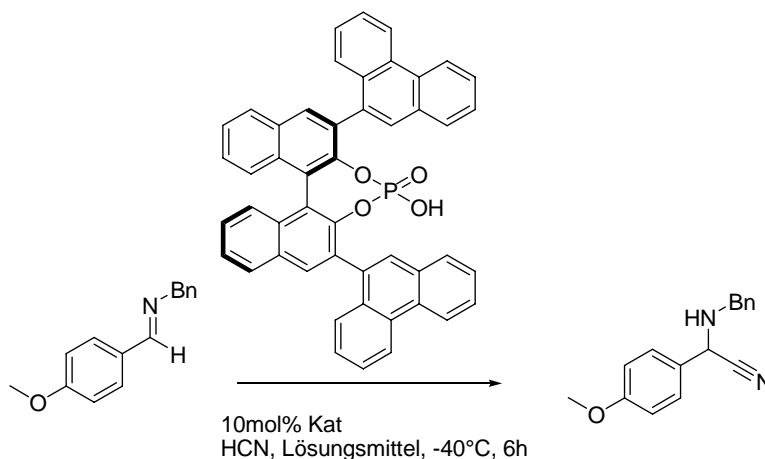
**Abbildung 5:** Katalytischer Zyklus einer BINOL-Phosphat katalysierten Reaktion eines Imins mit einem Nukleophil

Der Übergangszustand ermöglicht bei geeigneter Wahl der Arylreste optimale Bedingungen für hohe Enantioselektivitäten. Das Nukleophil kann das Substrat nur von einer Seite angreifen (Abbildung 6):



**Abbildung 6:** Möglicher Übergangszustand einer chiralen Brønsted Säure (Rest = 9-Phenantryl) mit einem chiralen Ionenpaar<sup>[21]</sup>

Diese Bedingungen resultieren in sehr guten Enantioselektivitäten von BINOL-Phosphat katalysierten Reaktionen. Mit dem unten abgebildeten Katalysator wurde eine asymmetrische Strecker-Reaktion mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen durchgeführt<sup>[21]</sup>:



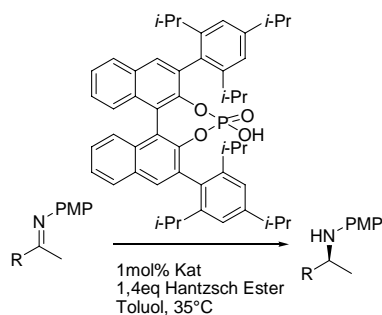
Lösungsmittel	ee [%]
Toluol	93
Chloroform	66
Dichlormethan	44
Acetonitril	<i>rac</i>
THF	<i>rac</i>

**Tabelle 1:** Einfluss des Lösungsmittel auf die Enantioselektivität eines BINOL-Phosphat Katalysators in der asymmetrischen Strecker Reaktion<sup>[21]</sup>

Essentiell für eine erfolgreiche Katalyse ist die passende Wahl des Lösungsmittels (Tabelle 1)<sup>[21]</sup>. Der Übergangszustand wird durch das Ionenpaar Phosphation-Iminium-Ion gebildet. Führt man eine BINOL-Phosphat katalysierte Reaktion in polarem Medium, wie z.B. Acetonitril oder THF, durch, kann keine chirale Induktion des BINOL-Phosphates auf das Substrat erfolgen, da das Ionenpaar nicht stabil genug ist. Bei Verwendung eines polaren Lösungsmittels erhält man daher meist racemische Gemische oder nur sehr geringe Enantiomerenüberschüsse. In unpolaren Lösungsmitteln, wie z.B. Toluol, dissoziiert das Ionenpaar nicht; es kann die chirale Induktion erfolgen und man erhält hervorragende Enantiomerenüberschüsse.

Auch in der asymmetrischen Transfer-Hydrierung konnten mit BINOL-Phosphaten exzellente Enantiomerenüberschüsse erzielt werden:

## Brønsted-Säure-Katalyse mit BINOL-Phosphat



R	Zeit [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
	71	91	93
	45	84	89
	60	80	90
	42	96	80

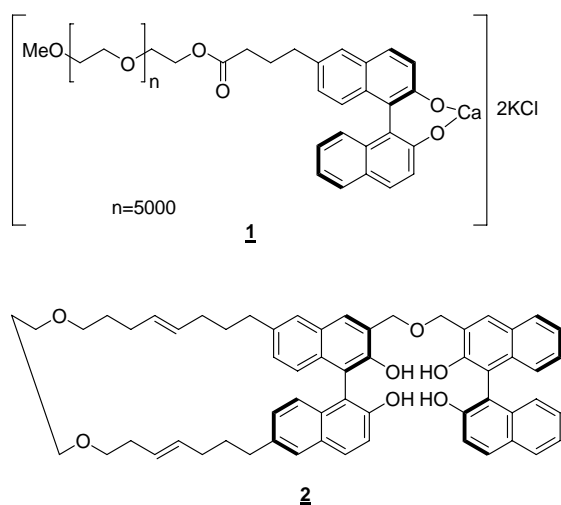
**Tabelle 2:** Substratbreite der durch BINOL-Phosphat katalysierten Transfer Hydrierung von Iminen<sup>[18]</sup>

Die durchgeführte Reaktion zeigt sehr gute Enantioselektivitäten bei sehr guter Reaktionsausbeute und verschiedenen Substraten, obwohl nur 1 mol% Katalysator zugegeben wurde (Tabelle 2). Die gezeigte Reaktion verdeutlicht damit die hervorragende katalytischen Eigenschaften der BINOL-Phosphate<sup>[18]</sup>. Verglichen mit der anfangs vorgestellten Prolin-Katalyse stellt die katalytische Eigenschaft der BINOL-Phosphate eindeutig als vorteilhafter aus, da bei Ersterer bis zu 30mol% des Prolin-Katalysators eingesetzt werden.

## BINOL an fester Phase

Für die Darstellung der BINOL-Phosphate muss von enantiomerenreinen BINOL ausgegangen werden, welches aus racemischem BINOL über Racematspaltung erhalten werden kann. Da der eingesetzte Katalysator nach der Reaktion nur durch Säulenchromatographie regeneriert werden kann, ist dies vor allem für Reaktionen in größerem Maßstab nicht praktikabel.

Es wurden bereits einige Möglichkeiten der Immobilisierung von BINOL-Derivaten auf fester Phase vorgestellt. In der Regel wurde das immobilisierte BINOL allerdings für die Chelatisierung von Metallen verwendet (Abbildung 7).<sup>[24-26]</sup>



**Abbildung 7:** **1** von Kumaraswamy vorgestellter immobilisierte BINOL-Katalysator<sup>[24]</sup>, **2** von Shibasaki eingeführter BINOL-Katalysator. In der katalytisch aktiven Spezies wird von den beiden BINOL-Einheiten Lanthan(III) komplexiert<sup>[26]</sup>

Mit immobilisierten BINOL-Derivaten wurden in den vergangenen Jahren unter anderem erfolgreich asymmetrische Michael- (Abbildung 8)<sup>[24, 26]</sup>, Additions-<sup>[25]</sup> und Epoxidierungs-<sup>[24]</sup> Reaktionen durchgeführt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Enantionmerenüberschuss nach dem Recycling des Katalysators teilweise nur minimal abnahm (Abnahme um 1% ee nach zweimaligem Recycling)<sup>[24]</sup>.

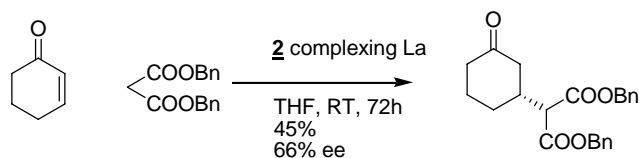


Abbildung 8: Michael Reaktion, die durch den Komplex von **2** und La asymmetrisch katalysiert wird<sup>[26]</sup>

## TADDOL- UND THIOHARNSTOFF IN DER KATALYSE

Rawal und Yamamoto haben mit Taddol und Taddol Derivaten erfolgreich unter anderem enantioselektive Mukaiyama Aldol- und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen durchgeführt (Abbildung 9)<sup>[13, 14]</sup>.

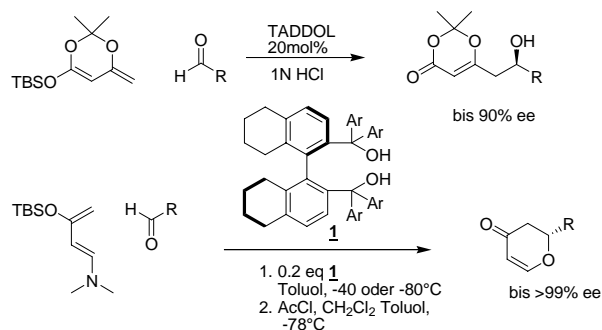


Abbildung 9: Beispiele für Taddol- und Taddol-Derivat katalysierte Reaktionen<sup>[13, 14]</sup>

Taddol und Taddol-Derivate katalysieren die Reaktion durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zum Substrat. Ein Wasserstoffatom des Diols bildet eine intramolekulare Wasserstoffbrücke aus. Dadurch erhöht sich die Acidität des jeweils anderen alkoholischen Protons, so dass dieses eine Wasserstoffbrücke zu einem Aldehyd ausbilden kann<sup>[14]</sup>. Aufgrund der Symmetrie des Taddols spielt es keine Rolle, welches der beiden alkoholischen Protonen die intra- oder intermolekulare Wasserstoffbrücke ausbildet (Abbildung 10).

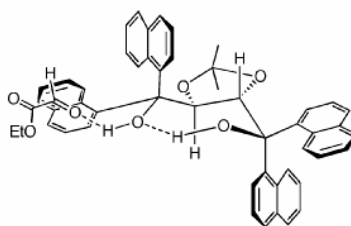


Abbildung 10: Modell für die Aktivierung eines Aldehyds durch Taddol (Ar=1-Naphthyl)

Die Wasserstoffbrücken-vermittelte asymmetrische Katalyse kann neben Diolen auch mit Harnstoffen durchgeführt werden. Thioharnstoff eignet sich aufgrund seiner höheren Acidität ( $pK_a=21.0$ , in DMSO) besser als Harnstoff ( $pK_a=26.9$ , in DMSO)<sup>[27]</sup>.

Der Einfluss der Acidität des Thioharnstoffgerüsts auf die Reaktionsgeschwindigkeit wurde am Beispiel einer Diels-Alder Reaktion mit einem symmetrisch substituierten Thioharnstoff-Katalysator gezeigt. So ergab sich, dass der Katalysator mit den am elektronenziehendsten Substituenten die schnellste Reaktionsgeschwindigkeit aufweist (Abbildung 11)<sup>[11]</sup>.

## Taddol- und Thioharnstoff in der Katalyse

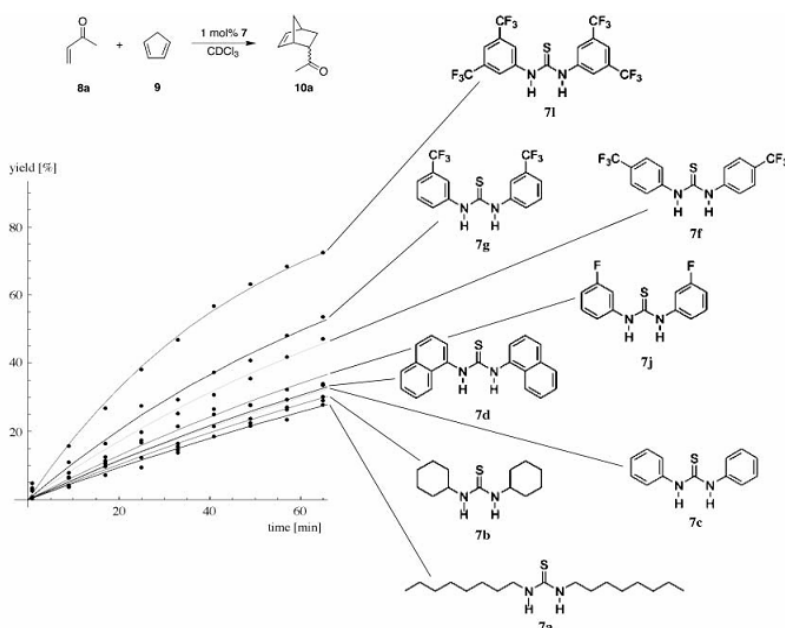


Abbildung 11: Einfluss der Acidität des Thioharnstoffs auf die Katalyse<sup>[11]</sup>

Wenn an das Thioharnstoffgerüst eine Brønsted-Base angehängt wird, lassen sich bifunktionale Organokatalysatoren aufbauen (Abbildung 12).

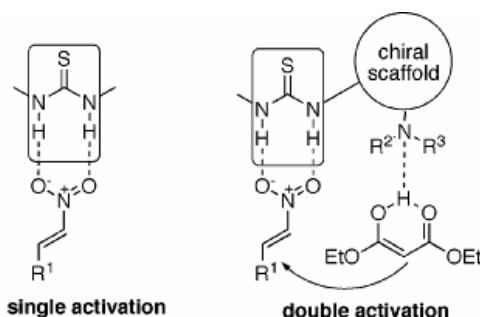


Abbildung 12: Unterschied zwischen Thioharnstoff- und bifunktionalen Thioharnstoff-Katalysatoren<sup>[10]</sup>

Mit derartig bifunktionalisierten Thioharnstoff-Katalysatoren konnten u.a. die Aza-Baylis-Hillman<sup>[7]</sup> (Abbildung 13), Mannich<sup>[4]</sup>, Miachel<sup>[8-10]</sup> und Strecker<sup>[5]</sup> Reaktion erfolgreich durchgeführt werden. Außerdem waren kinetische Racemattrennung möglich<sup>[6]</sup>.

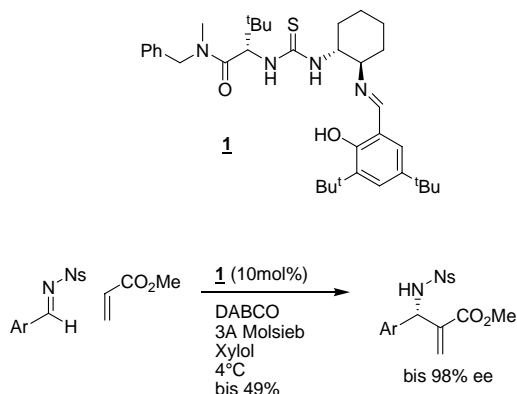


Abbildung 13: Beispiel für die bifunktionale Thioharnstoff-Katalyse der Aza-Baylis-Hillman-Reaktion<sup>[7]</sup>

Der Unterschied zwischen der BINOL-Phosphat- und der Taddol/Thioharnstoff-Katalyse liegt in der Acidität der Protonen. BINOL-Phosphat ist sehr acide und protoniert z.B. ein Imin. Der Übergangszustand wird demnach durch ein Ionenpaar gebildet. Taddol und Thioharnstoffe besitzen keine derart aciden Protonen. Das Substrat wird nicht protoniert, sondern lediglich über ein Lewis-acides Zentrum am Katalysator festgehalten.



## BIPHASISCHE SYSTEME FÜR DIE KATALYSE

Eine andere Möglichkeit der Immobilisierung eines Katalysators ist seine Einbindung in eine andere ebenfalls flüssige Phase. Dies wurde in der Vergangenheit mit super-kritischen Flüssigkeiten<sup>[28]</sup>, ionischen Flüssigkeiten<sup>[29]</sup> sowie fluorigen Lösungsmitteln<sup>[30, 31]</sup> (der Begriff „fluorig“ ist eine Anlehnung an den Begriff „wässrig“) erfolgreich durchgeführt.

So wurden asymmetrische Hydrierungen von Doppelbindungen, Iminen oder auch Mukaiyama-Aldol-Reaktionen mit verschiedenen Organometallkatalysatoren in superkritischem Kohlendioxid bzw. 1,1,1,2-Tetrafluorethan durchgeführt<sup>[28]</sup>.

In ionischen Flüssigkeiten wurde unter anderem die Prolin Katalyse ergänzt. Mit einem an einer ionischen Flüssigkeit verankerten Prolin konnten sehr gute Enantiomerenüberschüsse in der asymmetrischen Aldolreaktion erreicht werden (Abbildung 14). Auch nach mehrfachem Recycling des Katalysators zeigte dieser weiterhin eine hohe Aktivität, die sich in nahezu unveränderten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen zeigt<sup>[29]</sup>.

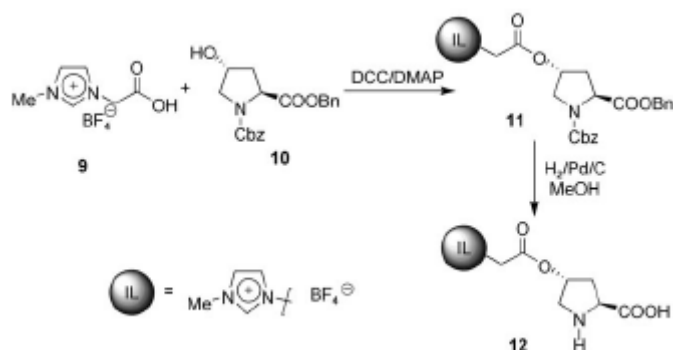


Abbildung 14: An einer ionischen Flüssigkeit verankertes Prolin<sup>[29]</sup>

## Fluorige biphasische Systeme

Fluorige biphasische Systeme (FBS) bestehen aus einem fluorigen Lösungsmittel, wie z.B. FC-72 ( $n\text{-C}_6\text{F}_{14}$ ) oder Perfluoro-Methylcyclohexan. Nachfolgende Abbildungen zeigen in beeindruckender Weise die temperaturabhängige Mischbarkeit von Perfluoro-Methylcyclohexan (3mL) mit einem Gemisch aus Toluol (1mL) und  $n$ -Hexan (3mL). Es wurde ein perfluoroalkylierter Cobalt Phthalocyanin Komplex hinzugefügt, der für die blaue Phase der Fluorphase verantwortlich ist<sup>[30]</sup>.

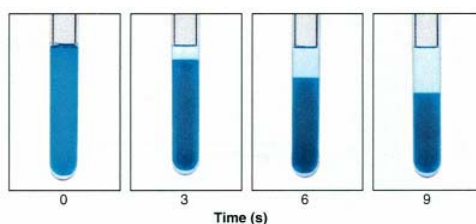


Abbildung 15: Phasentrennung nach schütteln eines Gemisches von Perfluoro-Methylcyclohexan (3mL), Toluol (1mL) und  $n$ -Hexan (3mL)

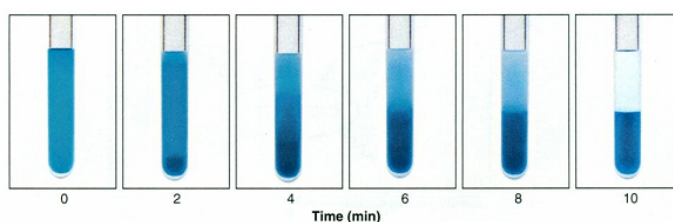
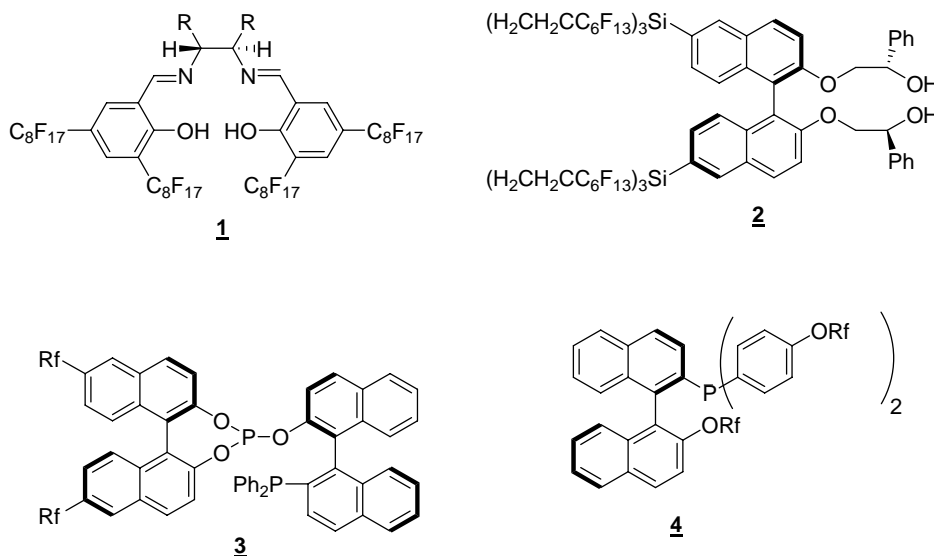


Abbildung 16: Phasentrennung eines auf 36,5°C erwärmten Gemisches aus Perfluoro-Methylcyclohexan (3mL), Toluol (1mL) und  $n$ -Hexan (3mL) beim Abkühlung auf Raumtemperatur<sup>[30]</sup>

Fluorige biphaseische Systeme für den Einsatz in der Katalyse fanden in der Vergangenheit erfolgreiche Anwendungen in der asymmetrischen Organometallkatalyse von Epoxidierungs-, Transfer-Hydrierungs-<sup>[32]</sup>, Additions-<sup>[33-35]</sup>, Protonierungs-<sup>[36]</sup>, Hydroformylierungs-<sup>[30]</sup> Ringschlussmetathese-<sup>[37, 38]</sup> und Heckreaktionen<sup>[39]</sup>. Zur asymmetrischen Katalyse wurden Prolin-<sup>[40, 41]</sup>, Salen-<sup>[39]</sup>, Arenthiolate-<sup>[39]</sup>, BINOL-<sup>[33-36, 42]</sup>, NAPHOS-<sup>[39]</sup>, und MOP-<sup>[39]</sup> Derivate eingesetzt (Abbildung 17).

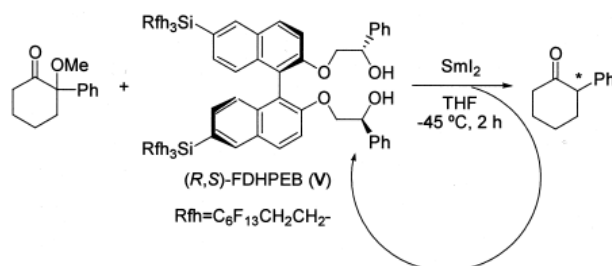


**Abbildung 17:** Übersicht über verschiedene perfluorierte Katalysatoren: **1** Salen- basiert<sup>[32, 39]</sup> **2** BINOL basiert<sup>[33]</sup> **3** BINAPHOS<sup>[39]</sup> **4** MOP<sup>[39]</sup>

Die erste fluorige biphaseische Katalyse wurde 1994 von Horváth und Rabai beschrieben. Sie nutzten einen Rhodium-Phosphin Komplex zur Hydroformylierung von langkettigen Alkenen. Der beschriebene Rhodium Katalysator wurde durch den Einsatz von Phosphinen mit langkettigen perfluorierten Alkylketten in einer fluorigen Phase immobilisiert. Der Einsatz von Spacern zwischen dem Phosphoratom des Phosphins und der perfluorierten Alkylkette war für die Metall-Ligand Bindung von großer Bedeutung um elektronische Effekte zu minimieren. Nach durchgeführter Hydroformylierung erfolgte mittels Phasentrennung die Separation von Katalysator und dem Produkt. In der einphasigen Katalyse gestaltete sich vor allem bei langkettigen Alkanen die Trennung von Katalysator und Produkt als sehr schwierig. Die fluorige biphaseische Katalyse zeigte vor allem in der Trennung von Katalysator und Produkten ihre überragenden Möglichkeiten.

Für diese Arbeit ist die Protonierung mit Hilfe von **2** als auch eine Arbeit in der eine Super-Brønsted-Säure zur Katalyse von Acetalisierungs-, Allylübertragungs- Mukaiyama-Aldol- und Veresterungsreaktionen<sup>[43]</sup> von besonderem Interesse.

So konnte gezeigt werden, dass das fluorierte BINOL-Derivat **2** sich bei  $-45^{\circ}\text{C}$  in THF praktisch nicht löst. Auf diese Weise wurde ein biphasisches System ohne Verwendung eines fluorigen Lösungsmittels geschaffen. Bei Raumtemperatur mischte sich der Katalysator völlig mit THF. Mit diesem biphasischen System konnten erfolgreich asymmetrische Protonierungsreaktionen eines Samariumenolates durchgeführt werden (Abbildung 18).<sup>[36]</sup>

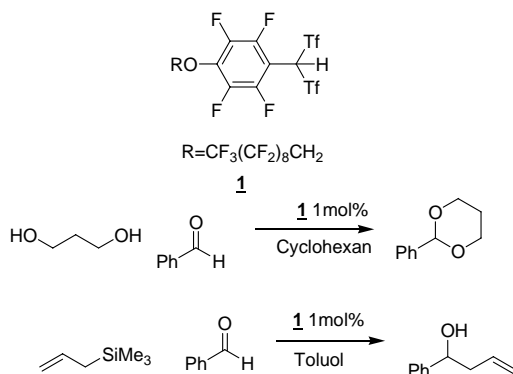


**Abbildung 18:** Samarium-katalysierte asymmetrische Protonierungsreaktion<sup>[36]</sup>

Auch die Aufarbeitung und das Recycling des Katalysators erweist sich mit einer einfachen fluorierten Reverse-Phase Säulenchromatographie als sehr einfach und effizient. Der aufgereinigte Katalysator zeigte auch

nach mehrfacher Nutzung und anschließender Aufarbeitung eine hohe Aktivität, die sich sowohl in der Ausbeute als auch im Enantiomerenüberschuss zeigt<sup>[36]</sup>.

Mit einer Super-Brønsted Säure konnten u.a. Allylübertragungen und Acetalisierungsreaktionen erfolgreich katalysiert werden (Abbildung 19). Interessant ist, dass mit der vorgestellten Super-Brønsted Säure eine fluorige biphasische Katalyse ohne den Einsatz eines fluorigen Lösungsmittels durchgeführt werden konnte. Der Katalysator zeigt selbst die Eigenschaften des fluorigen Lösungsmittels. Er löst sich bei Raumtemperatur nicht in organischen Lösungsmitteln, beim Refluxieren löst sich der Katalysator aber in der Regel<sup>[43]</sup>.



**Abbildung 19:** Super-Brønsted Säure für die fluorige biphasische Katalyse ohne fluoriges Lösungsmittel und deren Anwendung in Acetalisierungs- und Allylübertragungsreaktionen<sup>[43]</sup>

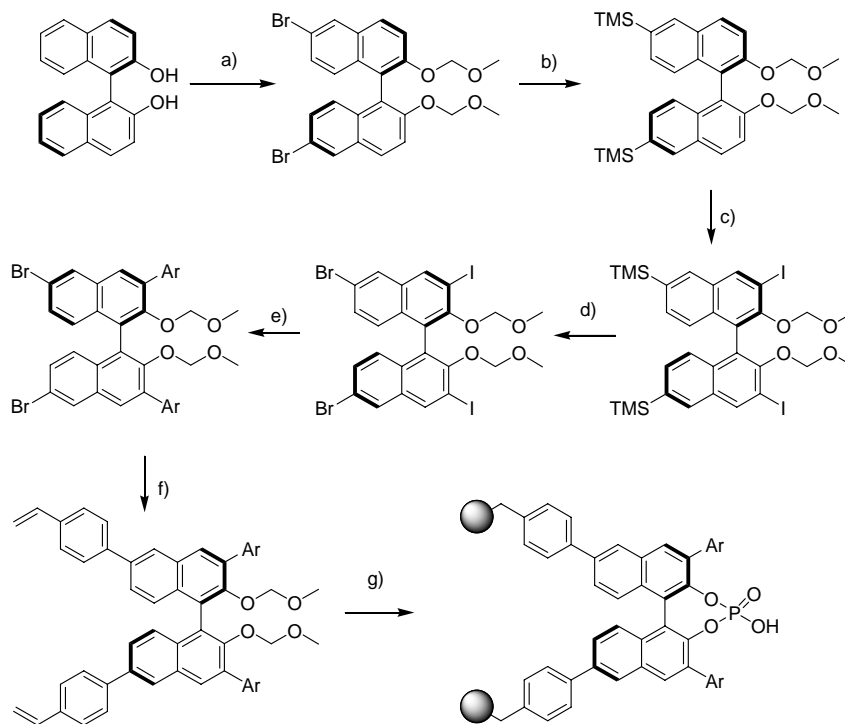
## ZIELSETZUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Planung der Synthese von Organokatalysatoren. Diese sollen nach ihrem Einsatz in der asymmetrischen Synthese möglichst einfach regeneriert werden können. Hierzu kommen generell immobilisierte Organokatalysatoren als auch Organokatalysatoren mit perfluorierten Alkylseitenketten in Frage. Als Katalysatoren sind BINOL-Phosphate, Diole oder auch Harnstoffe denkbar.

## Organokatalysatoren an fester Phase

Am Beispiel des BINOL-Phosphates sind nachfolgend zwei Möglichkeiten aufgezeigt, den Organokatalysator an eine feste Phase, hier ein Styrol-Divinylbenzol-Polymer, zu koppeln.

Die Verankerung an der festen Phase kann an der 6 und 6' oder der 3 und 3' Position des BINOLs erfolgen. Dies bedeutet jedoch einen erheblich größeren synthetischen Aufwand bei der Darstellung der BINOL-Phosphate, da bei der Verankerung an 6 und 6' eine weitere Kreuzkupplung durchgeführt werden muss (Abbildung 20).

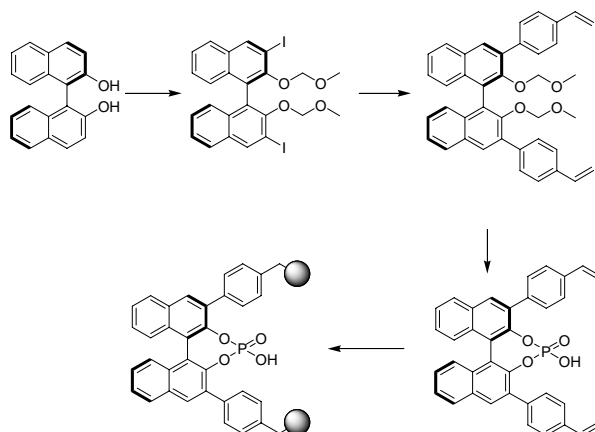


**Abbildung 20:** Syntheschema für 6,6' disubstituierte BINOL-Phosphate an fester Phase

Reaktionsbedingungen: a) 1.  $\text{Br}_2$  2.  $\text{NaH}$ ,  $\text{MOMCl}$  b)  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{TMSCl}$  c)  $s\text{BuLi}$ ,  $\text{I}_2$  d)  $\text{ArB}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  e)  $\text{ArB}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  f)  $\text{Styrol-B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  g) 1.  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  2.  $\text{POCl}_3$  3.  $\text{H}_2\text{O}$  4. Kupplung ans Harz

Bei Kupplung über die 3 und 3' Position ist die Geometrie für eine optimale Katalysator-Substrat Wechselwirkung unter Umständen beeinträchtigt, da das Phosphat in direkter Nachbarschaft zur Oberfläche der festen Phase angeordnet ist. Dies kann aber durch den Einsatz von Spacern wieder aufgehoben werden (Abbildung 21).

## F-BINOL Phosphat Katalysatoren



**Abbildung 21:** Syntheschema für 3,3' substituierte BINOL-Phosphate an fester Phase

Reaktionsbedingungen: a) 1. NaH, MOMCl 2. *n*-BuLi, I<sub>2</sub> b) ArB(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> c) Polymerisation an Styrol-Divinylbenzol Polymer d) 1. H<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>O 2. POCl<sub>3</sub> 3. H<sub>2</sub>O

## BINOL-Phosphat für die FBS

Wesentlich interessanter als eine Immobilisierung an fester Phase ist der Einsatz eines fluorigen biphasischen Systems.

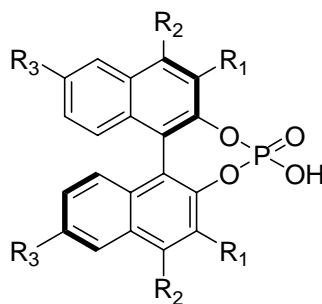
Perfluorierte Lösungsmittel mischen sich bei Raumtemperatur mit den meisten organischen Lösungsmitteln nicht. Erwärmt man das Zweiphasengemisch auf etwa 40°C, so kommt es zu einer vollständigen Vermischung beider Lösungsmittel. Kühlt man wieder ab, bilden sich wieder zwei Phasen. Dies kann man sich für das Katalysatordesign zu Nutze machen. Durch perfluorierte Seitenketten kann die Löslichkeit des Katalysators in fluorigen Lösungsmitteln stark variiert werden, so dass sich dieser idealerweise nur in der fluorigen Phase befindet<sup>[44]</sup>. Dadurch kann die Diffusion des Katalysators gewährleistet werden und es können sich – je nach Temperaturbedingungen – optimale Katalysator-Substrat Wechselwirkungen ausbilden, wie man sie in der homogenen einphasigen Katalyse vorfindet. Auf diese Weise kann der Katalysator sowohl in der homogenen Katalyse eingesetzt als auch auf einfache Weise den Katalysator zurückzugewinnen.

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass die Katalysatorregeneration von fluorierten Seitenketten stark abhängig ist. Durch geschickte Veränderungen konnten sogar mehr als 99% des Katalysators recycled werden. Eine alternative Regenerationsmethode bietet entweder eine fluoridierte Reversed-Phase Chromatographie oder eine fluorige Festphasenextraktion.

## F-BINOL PHOSPHAT KATALYSATOREN

Das F-BINOL-Phosphat kann genauso wie das BINOL-Phosphat, das an die feste Phase gekuppelt werden soll, an 6 und 6' oder an 3 und 3' oder auch 4 und 4' mit perfluorierten Alkanseitenketten ausgestattet werden. Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die zu synthetisierenden Grundgerüste für F-BINOL-Phosphat Katalysatoren:

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<u>1</u>	Ar	H	Rf
<u>2</u>	Ar	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Rf
<u>3</u>	Ar-Rf	H	H
<u>4</u>	Ar	Rf	H
<u>5</u>	Ar	Rf	Rf
<u>6</u>	Ar-Rf	H	Rf
<u>7</u>	Ar-Rf	Rf	Rf
<u>8</u>	Ar-Rf	Rf	H



Rf = *n*-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>

Als Arylreste  $R_1$  kann man z.B. folgende Aromaten kuppeln (Abbildung 22). Für Aryl-perfluoroalkyl-Reste sind bifunktionale Aromaten einsetzbar. Auf diese wird später eingegangen.

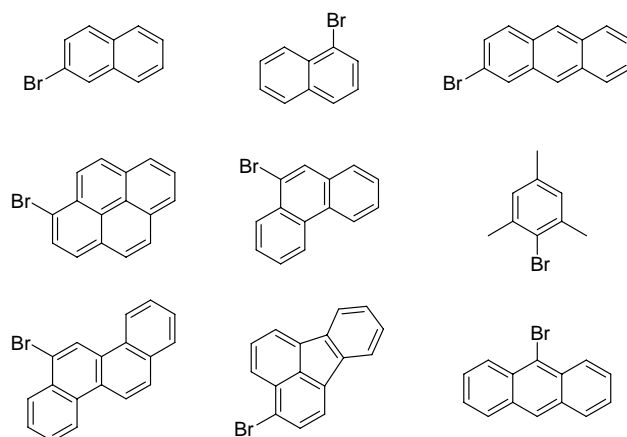


Abbildung 22: Reste für F-BINOL Phosphate

## Synthese der 6,6' derivatisierten F-BINOL-Phosphate

Die Variation an 6 und 6' kann, ähnlich wie bei der bereits vorgestellten Synthesemöglichkeit für die feste Phase, durch eine Silylierung erreicht werden. Am Silicium-Atom sind perfluorierte Alkanseitenketen angebracht. So können mehrere „ponytails“ auf einmal eingeführt werden. Eine gute Löslichkeit in fluorierter Phase sollte demnach gewährleistet sein. Alternativ lässt sich eine perfluorierte Seitenkette auch direkt an das BINOL-Gerüst kuppeln. Die Synthese von **1** kann nach folgendem Schema durchgeführt werden (Abbildung 23).

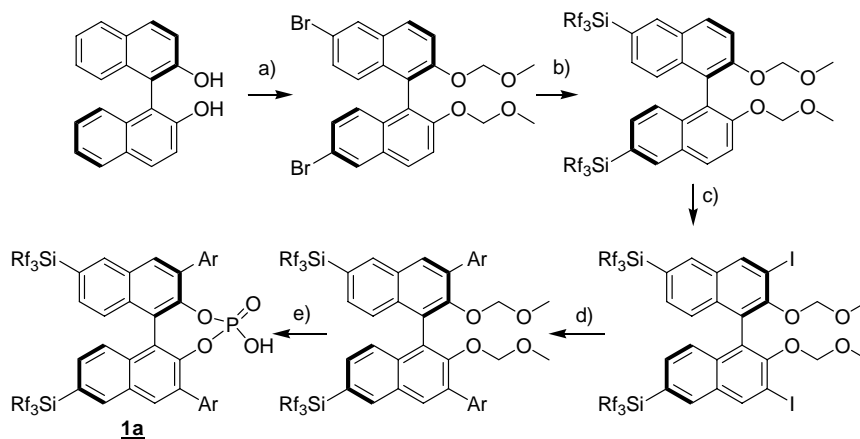


Abbildung 23: Syntheschema für den Katalysator **1a**

Reaktionsbedingungen: a) 1.  $Br_2$  2. NaH, MOMCl b)  $n-BuLi$ ,  $Rf_3SiCl$  c)  $s-BuLi$ ,  $I_2$  d)  $Ar-B(OH)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  e) 1.  $H^+$ ,  $H_2O$  2.  $POCl_3$  3.  $H_2O$

Möchte man statt einer Tri-perfluoroalkyl-Silyl Gruppe eine einfache Perfluoroalkylkette an der 6 und 6' Position direkt am BINOL-Gerüst einführen so muss der Reaktionsschritt b) aus Abbildung 23 variiert werden (Abbildung 24).

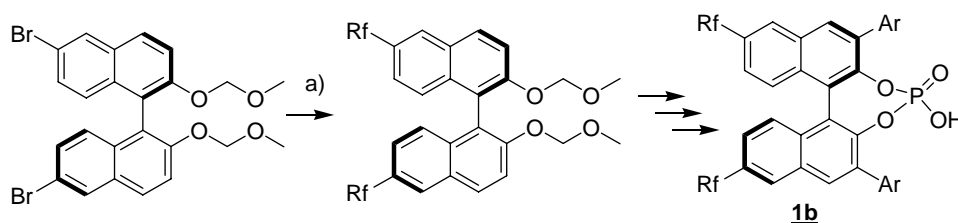
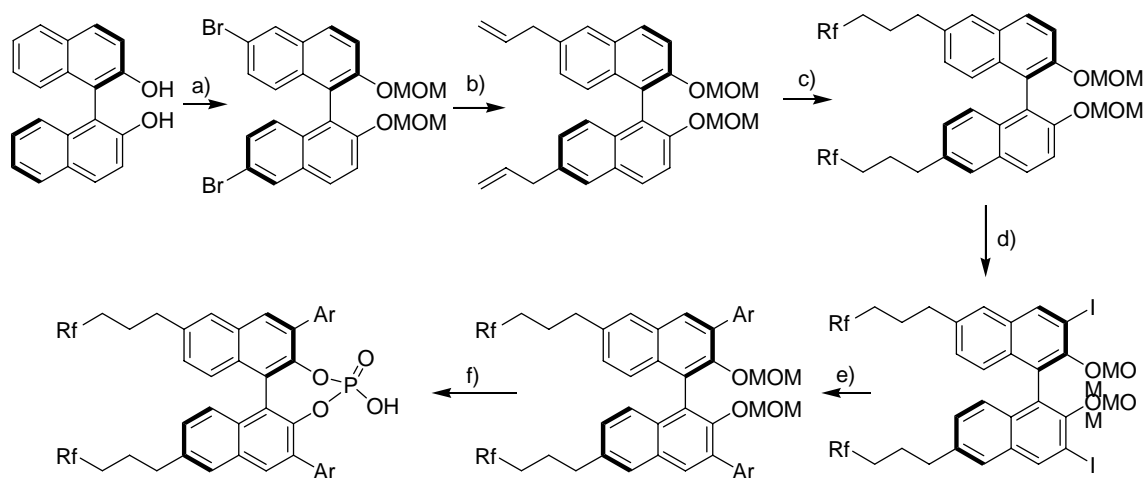


Abbildung 24: Syntheschema für den Katalysator **1b**, Reaktionsbedingungen: a)  $Rf-I$ , Cu-Bronze, DMSO

Eine weitere Alternative ist die Kupplung an eine zuvor angefügte Doppelbindung. Dies hätte den Vorteil, dass der fluorierte „ponytail“ nicht direkt am BINOL-Gerüst verankert wäre und durch den Spacer die elektronischen Eigenschaften des BINOLs nicht so stark verändert würden, da eine perfluorierte Alkylkette einen großen Elektronenzug auf das BINOL-Gerüst ausübt (Abbildung 25).

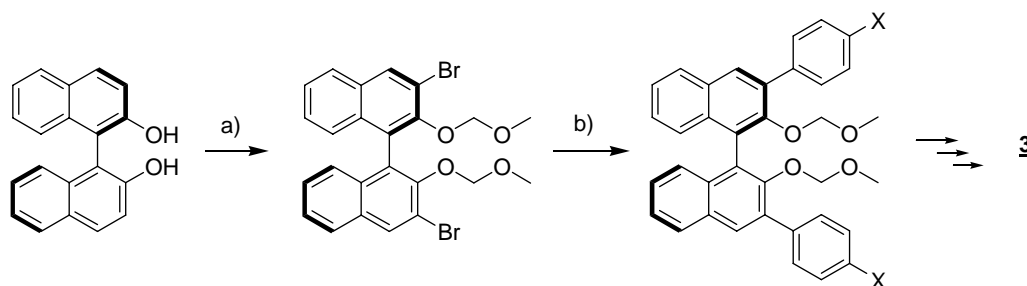


**Abbildung 25:** Syntheschema für den Katalysator **2**

Reaktionsbedingungen: a) 1.  $\text{Br}_2$  2. NaH, MOMCl b)  $\text{SnBu}_3\text{Allyl}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  c) 1.  $\text{CuCl}$ , Rf-I 2.  $\text{Pd/C}$  d)  $n\text{-BuLi}$ , I 2.  $\text{Ar-B(OH)}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  f) 1.  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  2.  $\text{POCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

## Synthese der 3,3' derivatisierten F-BINOL-Phosphate

Die Variation an 3 und 3' erfolgt über den Arylrest oder über einen sekundären bzw. tertiären Rest. Ein primärer Rest würde eine Umgebung um das Phosphat schaffen, die für eine asymmetrische Induktion durch das BINOL nicht ausreichend wäre. So kann an 3 und 3' z.B. ein Arylrest mit einer zweiten funktionellen Gruppe eingeführt werden, die anschließend in einen Fluor-Tag überführt werden kann (Abbildung 26).

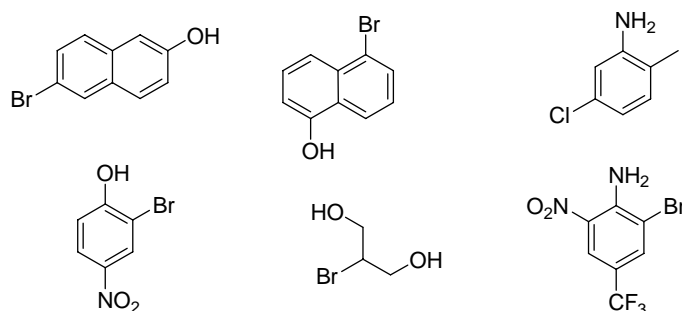


**Abbildung 26:** Syntheschema für die Einführung des Katalysators **3**

Reaktionsbedingungen: a) 1. NaH, MOMCl 2.  $n\text{-BuLi}$ , 1,2-Dibrom-Tetrachlorethan b)  $\text{Ar-B(OH)}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

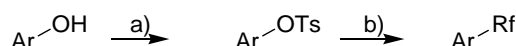
Auf diese Weise können verschieden Reste eingeführt werden. Die Kupplung an 3 und 3' bringt weitere Vorteile mit sich. Das BINOL-Gerüst muss an 6 und 6' nicht weiter derivatisiert werden, dies vereinfacht die Synthese. Weiterhin ist es vorteilhaft die fluorierte Seitenkette mit einem großem Abstand zum BINOL-Gerüst zu installieren. So sind elektronische Effekte auf die katalytische Wirkung minimal. Als Alkyl- bzw. Arylreste können z.B. folgende Reste eingeführt werden (Abbildung 27).

## F-BINOL Phosphat Katalysatoren



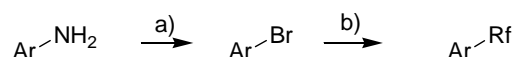
**Abbildung 27:** Reste für F-BINOL Phosphate

An die bifunktionellen Alkohole lassen sich nach Kupplung an das BINOL-Gerüst Fluor-Tags anbringen. Dies kann über eine Tosylierung und anschließende Kupplung eines F-Alkyliodids mit Kupfer erfolgen (Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Syntheschema für die Überführung einer Alkoholfunktionalität in einen Fluor-Tag nach Kupplung des Arylrestes an das BINOL-Gerüst, Reaktionsbedingungen: a)  $\text{NEt}_3$ , Ts-Cl b) Rf-I, CuCl

Die Amine können nach Kupplung an das BINOL-Gerüst über eine Sandmeyer Reaktion in das entsprechende Arylhalogenid überführt werden und anschließend wie bereits vorgestellt mit Hilfe von Kupfer mit einem Fluor-Tag versehen (Abbildung 29).

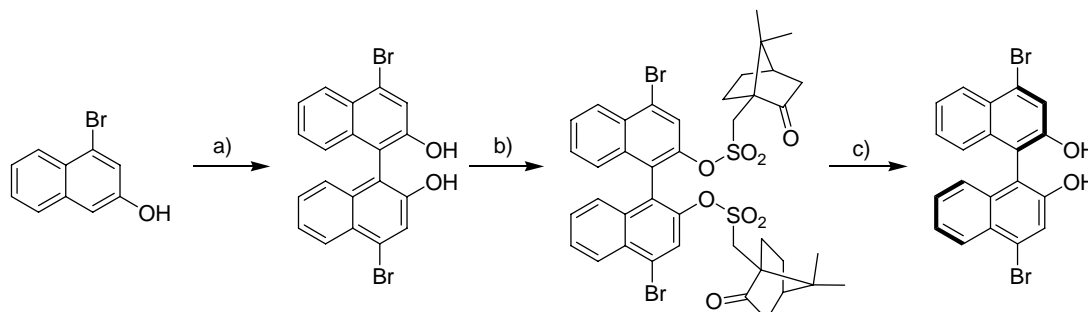


**Abbildung 29:** Syntheschema für die Überführung einer Aminfunktionalität in einen Fluor-Tag nach Kupplung des Arylrestes an das BINOL-Gerüst, Reaktionsbedingungen: a)  $\text{NEt}_3$ , Ts-Cl b) Rf-I, CuCl

Die Synthese des Katalysators **6** erfolgt aus einem Vorläufer von **1a**, **1b** oder **2**. Bei dem Vorläufer handelt es sich um das entsprechende 6,6'-Rf<sub>2</sub>-3,3'-X<sub>2</sub>-2,2'-MOM-(R)-BINOL. Der Rest Rf kann also für drei unterschiedliche Reste stehen. An diese Stufe wird wie bei der Synthese von **3** ein doppelt funktionalisierter Aryl- oder Alkylrest eingeführt, der anschließend analog zu den zuvor gezeigten Reaktionen in einen Fluor-Tag umfunktionalisiert werden kann.

## Synthese der 4,4' derivatisierten F-BINOL-Phosphate

Die Einführung einer funktionellen Gruppe an 4,4' ist über das Dibromid vorstellbar<sup>[34, 45, 46]</sup>. Problematisch ist allerdings, dass das racemische 4,4'-Br<sub>2</sub>-BINOL aus 4-Brom-2-Naphthol dargestellt werden muss, welches anschließend über Racematspaltung mit Hilfe von S-Camphersulfonsäurechlorid in die Enantiomere getrennt wird. Die Trennung der beiden Diastereomere kann durch Säulenchromatographie erfolgen (Abbildung 30).

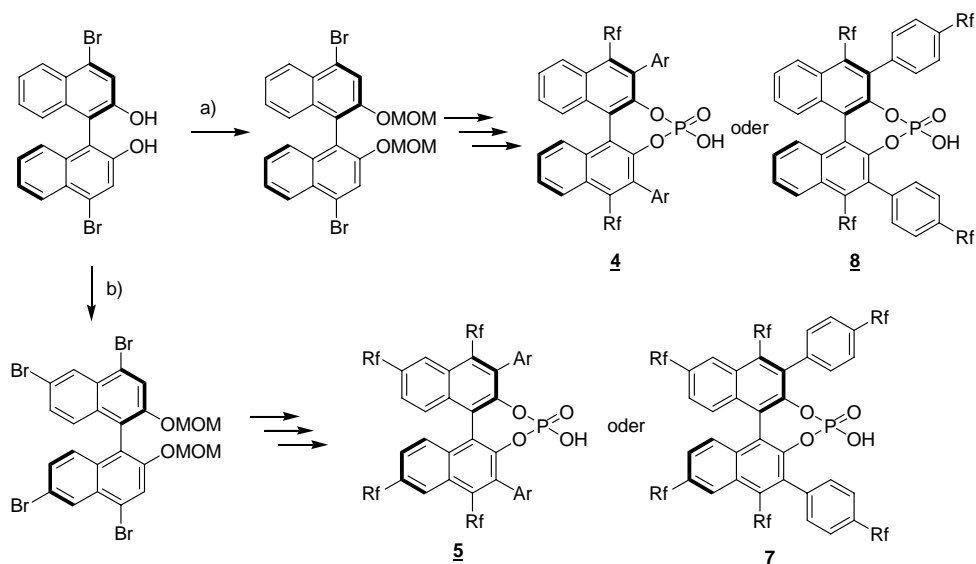


**Abbildung 30:** Syntheschema für die Darstellung von enantiomerenreinem 4,4'-Br<sub>2</sub>-(R)-BINOL  
Reaktionsbedingungen: a) CuClOH, TMEDA, O<sub>2</sub> b) S-Camphersulfonsäurechlorid, NEt<sub>3</sub> c) 1. Säulenchromatographie Hex:Tol 50:1 2. NaOH

Das derart erhaltene enantiomerenreine Bromid kann analog zur Variation der 6,6' Position durch eine Silylgruppe, Allylgruppe oder Perfluoroalkylkette substituiert werden (Abbildung 31).



## F-BINOL Phosphat Katalysatoren



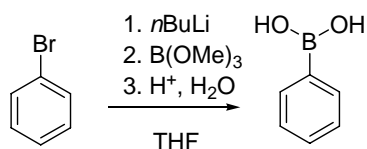
**Abbildung 31:** Syntheschema für die Darstellung von **4**, **5**, **7** und **8**  
 Reaktionsbedingungen: a) NaH, MOMCl b) 1. Br<sub>2</sub> 2. NaH, MOMCl

Mit dieser Strategie sind 4 perfluorierte Seitenketten am BINOL-Gerüst installierbar. Nach der Installation der perfluorierten Seitenketten ist das BINOL-Gerüst sehr elektronenarm. Demnach müsste eine ortho-Metallierung an 3 und 3' mit guten Ausbeuten durchführbar sein um anschließend verschiedene Reste zu kuppeln.

Bei Einführung eines Aryl-Restes mit Alkoholfunktionalität können noch zwei weitere fluorierte Seitenketten eingeführt werden.

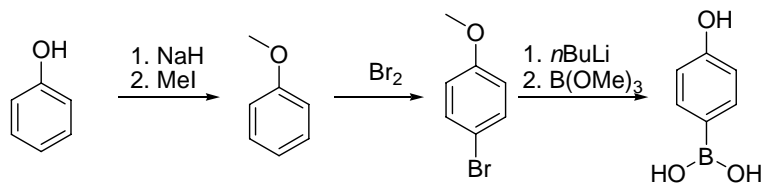
## Synthese der Arylboronsäuren und fluorierten Seitenketten

Ausgehend vom entsprechenden Arylhalogenid können mit *n*-BuLi, B(OMe)<sub>3</sub> und anschließender wässriger saurer Aufarbeitung die Boronsäuren synthetisiert werden (Abbildung 32).



**Abbildung 32:** Syntheschema der Boronsäuren

Bei Boronsäuren mit einer Alkohol- oder Aminfunktionalität ist die Ausgangssubstanz der Arylalkohol bzw. das Arylamin. Nach Schützung der Alkoholfunktionalität mit Methyljodid bzw. des Amins mit BOC<sub>2</sub>O kann die Halogenfunktionalität in die entsprechende Boronsäure überführt werden. Bei der sauren Aufarbeitung sollte die Methylschutzgruppe abgespalten werden (Abbildung 33).



**Abbildung 33:** Syntheschema bifunktionaler Boronsäuren

Die Synthese der fluorierten-*n*-Alkyl-Bromide/Iodide wird nicht durchgeführt. Sie sind in Kettenlängen mit 6 bis 8 Kohlenstoffen kommerziell erhältlich. Das Rf<sub>3</sub>SiCl muss allerdings hergestellt werden. Hierfür kann man vom entsprechenden F-Alkyl-Bromid ausgehen und dieses mit Chlorsilan umsetzen. Nach destillativer Aufarbeitung sollte man in guten Ausbeuten das Tri-F-Alkyl-Chlorsilan erhalten. Alternativ können die Tri-F-Alkyl-Chlorsilane aus SiCl<sub>4</sub> bzw. SiCl<sub>3</sub>H und Rf-Li bzw. Si und Rf-Cl dargestellt werden.

## MIT F-BINOL-PHOSPHAT KATALYSIERBARE REAKTIONEN

Mit den vorgestellten F-BINOL-Phosphaten sind prinzipiell alle Reaktionen katalysierbar, die auch mit BINOL-Phosphaten katalysiert werden können. So ist es vorstellbar, F-BINOL-Phosphate – analog wie BINOL-Phosphate – für die Katalyse asymmetrischer Morita-Baylis-Hillman- oder auch Mannich-Reaktionen einzusetzen.

Bei der Verwendung eines fluorigen Lösungsmittels, wie z.B. FC-72 ( $n\text{-C}_6\text{F}_{14}$ ), ist prinzipiell auch die Protonierung des fluorierten Lösungsmittels denkbar – wenn auch sehr unwahrscheinlich. In der Vergangenheit konnte aber gezeigt werden, dass beim Einsatz von FC-72 Protonierungsreaktionen durchführbar sind<sup>[36]</sup>. Dies zeigt deutlich, dass der Einsatz von Brønsted Säure Katalysatoren in fluorigen Lösungsmitteln prinzipiell möglich ist.

Fluorige Lösungsmittel besitzen eine kleinere Dielektrizitätskonstante als die entsprechend nicht fluorierten Lösungsmittel (Tabelle 3). Weiterhin wird die Lipophilie einer Verbindung durch den Austausch von  $\text{CH}_x$  Gruppen gegen  $\text{CF}_x$  Gruppen ( $x=1-3$ ) erhöht<sup>[47]</sup>. Analog zu den vorgestellten Reaktionen sollte das Ionenpaar Phosphation-Iminium-Ion nicht dissoziieren. Daher sollte es sogar möglich sein, höhere Enantiomerenüberschüsse zu erzielen und den Katalysator durch Phasentrennung einfach zu regenerieren.

**Tabelle 3:** Übersicht über ausgewählte Lösungsmiteleigenschaften<sup>[48]</sup>:

	$\text{C}_6\text{F}_{14}$	$\text{C}_6\text{H}_{14}$	Perfluoro-Methylcyclohexan	Cyclohexan	Benzol	Perfluorobenzol	Toluol
Siedepunkt (°C)	57°C	69°C	76°C	80°C	80°C	80°C	110°C
Dichte $d^{25}$ (g/cm <sup>3</sup> )	1,672	0,655	1,78	0,77	0,86	1,61	0,86
Dielektrizitätskonstante (C <sup>2</sup> m/J)	1,57	1,88	1,85	2,02	2,27	2,05	2,4

Je nach Wahl der Substituenten kann man die elektronischen Eigenschaften derart verändert, dass sich die Acidität des Phosphates erhöhen lässt. Dies ist z.B. bei den an der 6 und 6' Position sowie der 4 und 4' Position mit perfluorierten Seitenketten ausgestatteten F-BINOL-Phosphaten denkbar, da vier perfluorierte Seitenketten einen starken Elektronenzug auf das BINOL-Gerüst ausüben.

Bei erhöhter Acidität des BINOL-Phosphates ist es auch vorstellbar, Aldehyde zu protonieren und auf diese Weise neben Iminen auch Aldehyde zu aktivieren.

## F-DIOLE UND F-HARNSTOFFE

Neben F-BINOL-Phosphaten lassen sich auch andere chirale Brønsted-Säuren mit perfluorierten Seitenketten synthetisieren. Vorstellbar ist dies prinzipiell für jeden der anfangs vorgestellten Organokatalysatoren.

Nachfolgend sind einige Möglichkeiten für die Variation von Taddol für die fluorige biphasische Katalyse gezeigt (Abbildung 34):

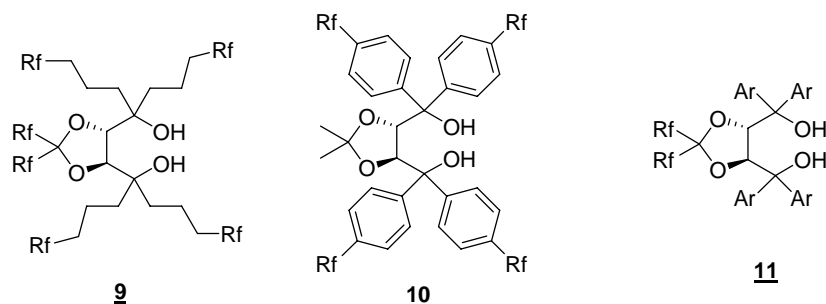


Abbildung 34: Übersicht über F-Taddole

Die derart modifizierten Taddole sind für die Verwendung in einer fluorigen Phase gut geeignet. Für einen besseren Verteilungskoeffizienten zwischen fluoriger und organischer Phase ist es viele Fluor-Tags einzuführen. Daher könnte **11** u.U. einen schlechten Verteilungskoeffizienten besitzen.

**9** kann aus Weinsäure durch Umsetzung mit einem Allylgrignardreagenz sowie der Kupplung eines perfluorierten Rests an die Doppelbindung und anschließende Hydrierung der Doppelbindung dargestellt werden (Abbildung 35). Lediglich der geringe sterische Anspruch der vier beweglichen Seitenketten könnte die Selektivität des Katalysators verringern.

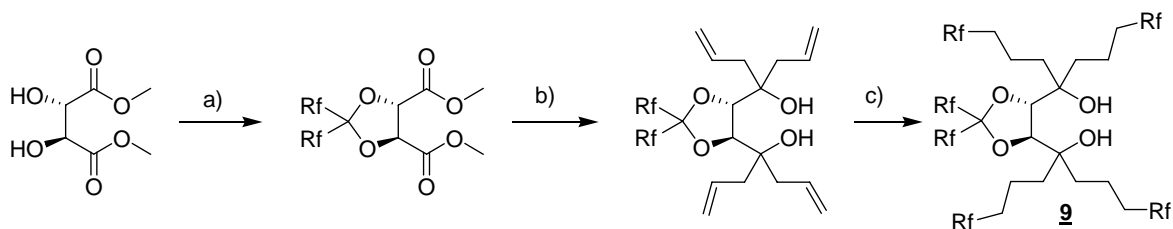


Abbildung 35: Syntheschema von **9**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{RF}_2\text{CO}$ ,  $\text{H}^+$  b)  $\text{Allyl-MgBr}$  c) 1.  $\text{Rf-I}$ ,  $\text{CuCl}$  2.  $\text{Pd/C}$

Es ist vielleicht sinnvoller, wie bei den 3,3'-F-Ar-BINOL-Phosphaten einen bifunktionalisierten Aromaten einzusetzen, der anschließend mit einem Fluor-Tag versehen wird. Als aromatische Reste können wieder folgende Reste eingeführt werden (Abbildung 36):

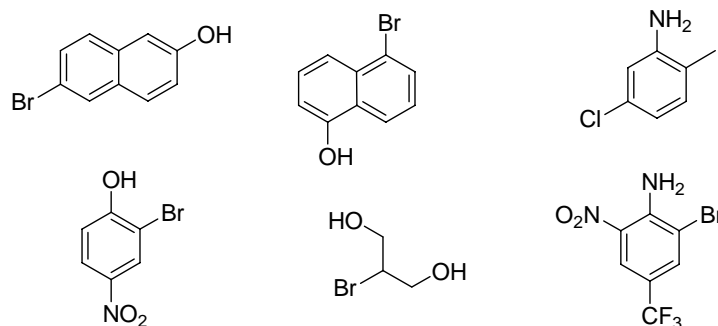
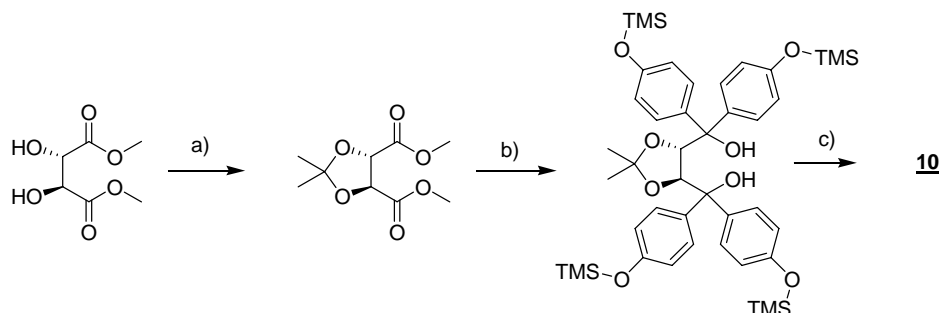


Abbildung 36: Reste für F-Taddole

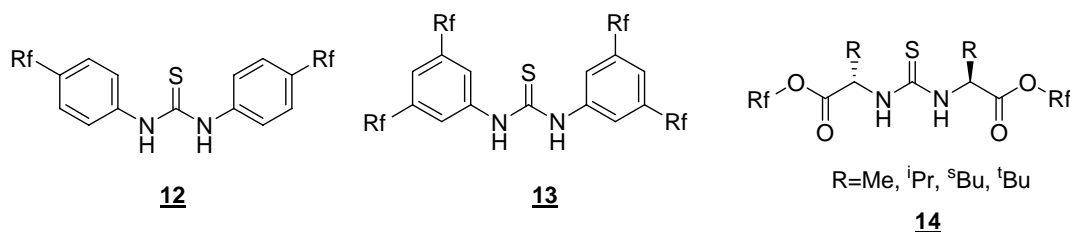
Bei der Einführung dieser Reste ist die Schützung der Alkohol- und Amin-Funktionen essentiell. Hier eignet es sich die Amine wieder mit BOC zu schützen, für die Alkoholfunktionalität ist diesmal eine Silyl-Schutzgruppe

am sinnvollsten, da nach Kupplung zunächst die beiden freien Alkohole des Taddols geschützt werden müssen, z.B. mit Methoxymethylchlorid oder Methylchlorid. Anschließend kann selektiv mit TBAF die Silyl-Schutzgruppe abgespalten werden (Abbildung 37).



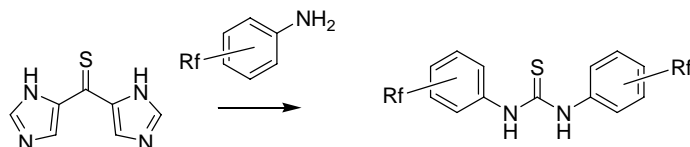
**Abbildung 37:** Syntheschema von **10**, Reaktionsbedingungen: a)  $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OMe})_2$ ,  $\text{H}^+$  b)  $p\text{-MgBr-C}_6\text{H}_4\text{-OTMS}$ , c) 1. Ac-Cl, Pyridin 2. TBAF 3. Ts-Cl,  $\text{NEt}_3$  4. Rf-I, Cu 5. NaOH

Neben Taddol können auch Harnstoff-basierte Organokatalysatoren mit perfluorierten Seitenketten ausgestattet werden. Eine Derivatisierung eines einfachen Harnstoff-Katalysators durch perfluorierten Seitenketten ist z.B. folgendermaßen denkbar (Abbildung 38):



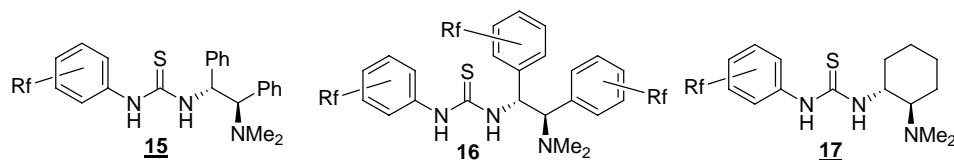
**Abbildung 38:** einfache F-Thioharnstoff Derivate

Die Synthese von **12** und **13** geht vom entsprechenden Anilin Derivat aus, welches mit Thiocarbonyldiimidazol umgesetzt wird. Bei der Synthese von **14** wird der entsprechende F-Alkyl-Aminosäureester mit letzterem zur Reaktion gebracht werden. Das entsprechende Anilin-Derivat kann aus der Reaktion von Br-Anilin mit Rf-I in Anwesenheit von Kupfer durchgeführt werden (Abbildung 39).



**Abbildung 39:** Syntheschema einfacher F-Thioharnstoff Derivate

Eine Derivatisierung eines bifunktionalen Harnstoffkatalysators für die asymmetrische Katalyse kann wie folgt durchgeführt werden (Abbildung 40):

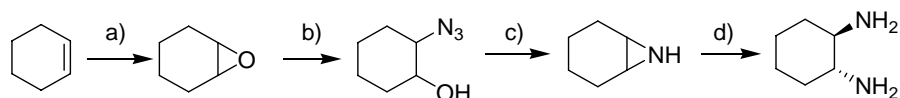


**Abbildung 40:** bifunktionale F-Thioharnstoffe

Die Synthese erfolgt durch eine Einfachkupplung des Anilinderivates an Thiocarbonyldiimidazol und anschließende Kupplung des Di-Amins erfolgen.

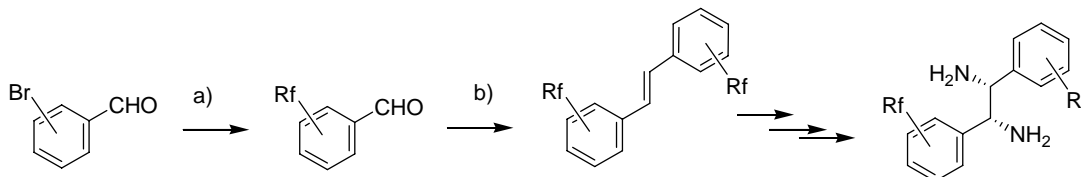
Das *trans*-1,2-Diamino-Cyclohexan für **17** kann wie folgt dargestellt werden (Abbildung 41) (die Synthese für das Stilben Derivat für **15** kann analog dargestellt werden):

## Katalysator-Regeneration



**Abbildung 41:** Syntheschema des *trans*-1,2-Diamino-Cyclohexan, Reaktionsbedingungen: a) mCPBA b) NaN<sub>3</sub> c) PPh<sub>3</sub> d) NH<sub>3</sub>

Das Stilben-Derivat mit Fluor-Tag für den Katalysator **16** kann aus Brom-Benzaldehyd dargestellt werden. Hierzu wird zunächst der Fluor-Tag mit Hilfe von Kupfer an das Benzaldehyd-Derivat gekuppelt werden. Das Olefin wird über eine McMurry Reaktion synthetisiert. Letzteres kann analog zur Umsetzung von Cyclohexen zum *trans*-1,2-Diamino-Cyclohexan zum Diamin weiter umgesetzt werden (Abbildung 42).



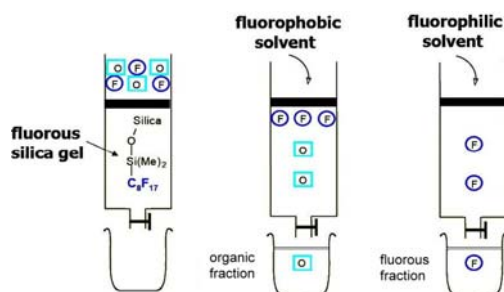
**Abbildung 42:** Syntheschema für das Transdiamin für den Katalysator **16**, Reaktionsbedingungen: a) Rf-I, Cu b) TiCl<sub>3</sub>, LiAlH<sub>4</sub>

Auch F-Taddole und F-Harnstoffe sollten ähnlich wie die F-BINOL-Phosphate in einer fluorigen biphasischen Katalyse einsetzbar sein. Die geringe Polarität der fluorigen Lösungsmittel sollte in dieser Wasserstoffbrücken-vermittelten Katalyse die Katalyse in positiver Weise beeinflussen.

## KATALYSATOR-REGENERATION

Alle vorgestellten Katalysatoren sind mit einem fluorierten ponytail – einem Fluor-tag – ausgerüstet. Daher rührt auch der Name der F-Katalysatoren. Das Katalysator-Recycling kann auf verschiedene Weisen erfolgen.

Zum einen sind die vorgestellten Katalysatoren aufgrund des Fluor-tags in fluorigen Lösungsmitteln gut löslich. Nach erfolgter Reaktion bei erhöhter Temperatur kann der Katalysator nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur durch einfache Phasentrennung regeneriert werden.



**Abbildung 43:** Prinzip der fluorigen Festphasenextraktion<sup>[49]</sup>

Nutzt man kein fluoriges Lösungsmittel und möchte den Katalysator dennoch einfach regenerieren, kann eine fluorige Festphasenextraktion (kurz FSPE) durchgeführt werden. Die Festphasenextraktion (kurz SPE) ist ein in der analytischen Chemie weit verbreitetes Verfahren. Es macht sich die unterschiedliche Adsorption von Molekülen an fester Phase zu Nutze. Es handelt sich also um eine vereinfachte Säulenchromatographie. Verwendet man statt wie sonst üblich keine reversed Phase sondern eine fluorige reversed Phase, kann man in einer solchen FSPE-Kartusche den F-Katalysator adsorbieren und somit von der organischen Phase abtrennen. Nach Elution der FSPE-Kartusche mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. FC-72 oder BTF, hat man den Katalysator und die Kartusche regeneriert<sup>[50]</sup>.

Eine weitere Möglichkeit ist eine fluorose reversed phase Chromatographie. Auch mit ihr lässt sich der Katalysator einfach von der Reaktionslösung trennen.

Am geschicktesten ist jedoch, den Katalysator derart zu derivatisieren, dass sein Verteilungskoeffizient zwischen der organischen und fluorigen Phase möglichst klein wird, so dass der Katalysator bei Raumtemperatur in der organischen Phase bestenfalls nicht nachweisbar ist. Ansonsten stellt die fluorige Festphasenextraktion eine schnelle, effektive Möglichkeit dar, den Katalysator zu regenerieren.

## AUSBLICK

Wenn die vorgestellten Organokatalysatoren in der FBS asymmetrische Reaktionen mit hervorragenden Enantiomerenüberschüssen katalysieren, kann man mit dem Konzept der FBS asymmetrische Reaktionen z.B. auch in industriellem Maßstab katalysieren.

Mit F-BINOL-Phosphaten kann weiterhin die Aktivierung einer Carbonylverbindung untersucht werden, da durch die stark elektronenziehenden Fluor-Tags die Acidität des Phosphates erhöht wird. So kann man untersuchen, ob mit F-BINOL-Phosphaten auch Baylis-Hilman-Reaktionen, Nazarov Cyclisierungen katalysiert werden können.

Wenn die Synthese der vorgestellten Organokatalysatoren und das Konzept der fluoigen biphasischen Katalyse erfolgt hat, können auch andere bereits bekannte Organokatalysatoren, wie z.B. die auf BINOL basierenden Supersäuren (Abbildung 44) für diese biphasische Katalyse modifiziert werden.

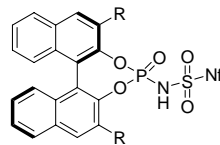


Abbildung 44: Struktur einer auf BINOL basierenden Supersäure

Neben einem Recycling mittels F-SPE oder der Nutzung eines Zweiphasensystems ist auch ein Recycling der fluorigen Katalysatoren auf einem Teflonband vorstellbar. Dies wurde in anderem Zusammenhang vor kurzem von Gladysz et al. vorgestellt. Es konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung eines fluorigen Rhodium Katalysator letzterer praktisch quantitativ nach erfolgter Reaktion auf einem Teflonband gebunden werden konnte. Mit dem selben Katalysator konnte die Hydrosilylierung auch nach einigen Katalysezyklen hervorragende Ausbeuten (>98%) erzielt werden (Abbildung 45). Das Problem des Katalysator-Leachings nach mehr als drei Zyklen konnte zwar nicht gelöst werden, dennoch ist dies für die fluorige Organokatalyse von geringerem Interesse, da der Fluor-tag hier kovalent gebunden ist und nicht ein Ligand des Metalls ist.<sup>[51]</sup>

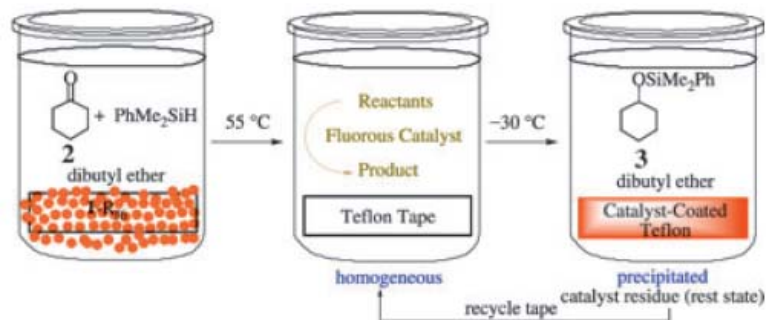


Abbildung 45: Prinzip des Katalysatorrecyclings auf einem Teflonband<sup>[51]</sup>

Eine andere völlig neuartige Möglichkeit einen Katalysator zu immobilisieren ist die Bildung eines SAM auf einem Gold-Nanoteilchen (Abbildung 46). Hierzu müssten zwei fluor Tags gegen Thiofunktionen ausgetauscht werden. Man könnte auf diese Weise Oberflächen erzeugen, die asymmetrische Reaktionen katalysieren.

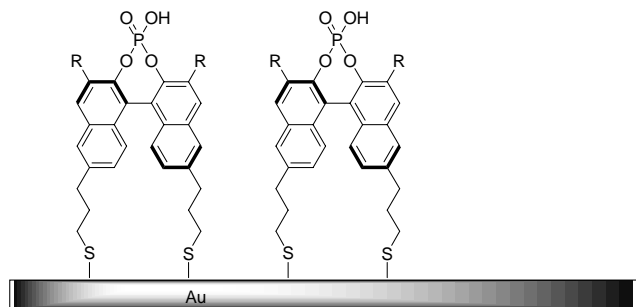


Abbildung 46: SAM von BINOL-Phosphat auf einer Gold Oberfläche

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] B. List, *ChemComm* **2006**, 819.
- [3] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *13*, 492.
- [4] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.
- [5] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.
- [6] A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, T. N. Mllerund, J. Lex, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 817.
- [7] I. T. Raheem, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701.
- [8] S. B. Tsogoeva, D. A. Yalalov, M. J. Hateley, C. Weckbecker, K. Huthmache, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4995.
- [9] Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032.
- [10] T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
- [11] A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J* **2003**, *9*, 407.
- [12] A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, V. H. Rawal., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336.
- [13] Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146.
- [14] V. B. Gondi, M. Gravel, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5657.
- [15] T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Goebel, *Org. Lett.* **2000**, 179.
- [16] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566.
- [17] T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141.
- [18] S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424.
- [19] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 84.
- [20] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781.
- [21] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617.
- [22] N. T. McDougal, W. L. Trevellini, S. A. Rodgen, L. T. Kliman, S. Schaus, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1231.
- [23] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254.
- [24] G. Kumaraswamy, N. Jena, M. N. V. Sastry, G. V. Rao, K. Ankamma, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, *230*, 59.
- [25] H. L. Ngo, A. Hu, W. Lin, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2004**, *215*, 177.
- [26] S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Letters* **2000**, 8473.
- [27] F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. John A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903.
- [28] D. J. Cole-Hamilton, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1341 – 1351.
- [29] T. H. Chan, W. Miao, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1711 – 1718.
- [30] I. T. Horvath, J. Rábai, *Science* **1994**, *266*, 72.
- [31] A. Studer, S. Hadida, R. Ferritto, S.-Y. Kim, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *Science* **1997**, *275*, 823.
- [32] D. Maillard, G. Pozzi, S. Quici, D. Sinou, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3971.
- [33] Y. Nakamura, S. Takeuchi, K. Okumura, Y. Ohgo, D. P. Curran, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3963.
- [34] K. S. Chan, Y. Tin, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 8813–8816.
- [35] J. Fawcett, E. G. Hope, A. M. Stuart, A. J. West, *Green Chemistry* **2005**, *7*, 316.
- [36] Y. Nakamura, S. Takeuchi, D. P. Curran, Y. Ohgo, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 351.
- [37] W. Bannwarth, F. Michalek, *Helvetica Chimica Acta* **2006**, *89*, 1030.
- [38] Y. Zhang, Q. Yao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 74.
- [39] G. Pozzi, I. Shepperson, *Coordination Chemistry Reviews* **2003**, *242*, 115.
- [40] Z. Dalicsek, F. Pollreis, Á. Gömöry, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3243.
- [41] F. Fache, O. Piva, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 139.
- [42] S. Yekta, L. B. Krasnova, B. Mariampillai, C. J. Picard, G. Chen, S. Pandiaraju, A. K. Yudin, *Journal of Fluorine Chemistry* **2004**, *125*, 517–525.
- [43] K. Ishihara, A. Hasegawa, H. Yamamoto, *Synlett* **2002**, *8*, 1299–1301.
- [44] J. A. Gladysz, *Science* **1994**, *266*, 55.
- [45] Y. Tin, Q. C. Yang, T. C. W. Mak, K. S. Chan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3951.
- [46] M. S. Newman, V. Sankaran, D. R. Olson, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3237.
- [47] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363.
- [48] Y. Marcus, *The Properties of Solvents*, John Wiley & Sons, **1999**.
- [49] W. Zhang, in [www.fluorous.com](http://www.fluorous.com), **2004**.
- [50] D. P. Curran, *Synlett* **2001**, *9*, 1488.
- [51] L. V. Dinh, J. A. Gladysz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4095.

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Beispiele für Prolin katalysierte Reaktionen <sup>[2]</sup> .....	3
Abbildung 2: Übersicht über verschieden Brønsted Säure Katalysatoren: Thioharnstoff (1), Taddol (2), Amidin (3), BINOL-Phosphat (4) .....	3
Abbildung 3: Beispiele für BINOL-Phosphat katalysierte Reaktionen. 1) Mannich Reaktion <sup>[16]</sup> 2) Aza-Diels Alder Reaktion <sup>[17]</sup> 3) Transfer Hydrierung <sup>[20]</sup> .....	4
Abbildung 4: Synthese von 1-Naphthyl-BINOL-Phosphat, Reaktionsbedingungen: a) 1. NaH 2. MOM-Cl 3. nBuLi, TMEDA 4. I <sub>2</sub> b.) 1-Naphthyl-B(OH) <sub>2</sub> , Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> c) 1. H <sup>+</sup> , H <sub>2</sub> O 2. POCl <sub>3</sub> 3. H <sub>2</sub> O .....	4
Abbildung 5: Katalytischer Zyklus einer BINOL-Phosphat katalysierten Reaktion eines Imins mit einem Nukleophil .....	4
Abbildung 6: Möglicher Übergangszustand einer chiralen Brønsted Säure (Rest = 9-Phenantryl) mit einem chiralen Ionenpaar <sup>[21]</sup> .....	5
Abbildung 7: 1 von Kumaraswamy vorgestellter immobilisierte BINOL-Katalysator <sup>[24]</sup> , 2 von Shibasaki eingeführter BINOL-Katalysator. In der katalytisch aktiven Spezies wird von den beiden BINOL-Einheiten Lanthan(III) komplexiert <sup>[26]</sup> .....	6
Abbildung 8: Michael Reaktion, die durch den Komplex von 2 und La asymmetrisch katalysiert wird <sup>[26]</sup> .....	7
Abbildung 9: Beispiele für Taddol- und Taddol-Derivat katalysierte Reaktionen <sup>[13, 14]</sup> .....	7
Abbildung 10: Modell für die Aktivierung eines Aldehyds durch Taddol (Ar=1-Naphthyl) .....	7
Abbildung 11: Einfluss der Acidität des Thioharnstoffs auf die Katalyse <sup>[11]</sup> .....	8
Abbildung 12: Unterschied zwischen Thioharnstoff- und bifunktionalen Thioharnstoff Katalysatoren <sup>[10]</sup> .....	8
Abbildung 13: Beispiel für die binfunktionale Thioharnstoff-Katalyse der Aza-Baylis-Hillman-Reaktion <sup>[7]</sup> .....	8
Abbildung 14: An einer ionischen Flüssigkeit verankertes Prolin <sup>[29]</sup> .....	9
Abbildung 15: Phasentrennung nach schütteln eines Gemisches von Perfluoro-Methylcyclohexan (3mL), Toluol (1mL) und <i>n</i> -Hexan (3mL) .....	9
Abbildung 16: Phasentrennung eines auf 36,5°C erwärmten Gemesches aus Perfluoro-Methylcyclohexan (3mL), Toluol (1mL) und <i>n</i> -Hexan (3mL) beim Abkühlung auf Raumtemperatur <sup>[30]</sup> .....	9
Abbildung 17: Übersicht über verschiedene perfluorierte Katalysatoren: 1 Salen- basiert <sup>[32, 39]</sup> 2 BINOL basiert <sup>[33]</sup> 3 BINAPHOS <sup>[39]</sup> 4 MOP <sup>[39]</sup> .....	10
Abbildung 18: Super -Brønsted Säure für die fluorige biphasische Katalyse ohne fluoriges Lösungsmittel und deren Anwendung in Acetalisierungs- und Allylübertragungsreaktionen <sup>[43]</sup> .....	11
Abbildung 19: Syntheschema für 6,6' disubstituierte BINOL-Phosphate an fester Phase .....	12
Abbildung 20: Syntheschema für 3,3' substituierte BINOL-Phosphate an fester Phase .....	13
Abbildung 21: Syntheschema für den Katalysator 1a .....	14
Abbildung 22: Syntheschema für den Katalysator 1b, Reaktionsbedingungen: a) Rf-I, Cu-Bronze, DMSO .....	14
Abbildung 23: Syntheschema für den Katalysator 2 .....	15
Abbildung 24: Syntheschema für die Einführung den Katalysator 3 .....	15
Abbildung 25: Syntheschema für die Überführung einer Alkoholfunktionalität in einen Fluor-Tag nach Kupplung des Arylrestes an das BINOL-Gerüst, Reaktionsbedingungen: a) NEt <sub>3</sub> , Ts-Cl b) Rf-I, CuCl .....	16
Abbildung 26: Syntheschema für die Überführung einer Aminfunktionalität in einen Fluor-Tag nach Kupplung des Arylrestes an das BINOL-Gerüst, Reaktionsbedingungen: a) NEt <sub>3</sub> , Ts-Cl b) Rf-I, CuCl .....	16
Abbildung 27: Syntheschema für die Darstellung von enantiomerenreinem 4,4'-Br <sub>2</sub> -(R)-BINOL .....	16
Abbildung 28: Syntheschema für die Darstellung von 4, 5, 7 und 8 .....	17
Abbildung 29: Syntheschema der Boronsäuren .....	17
Abbildung 30: Syntheschema bifunktionaler Boronsäuren .....	17
Abbildung 31: Übersicht über F-Taddole .....	19
Abbildung 32: Syntheschema von 9, Reaktionsbedingungen: a) Rf <sub>2</sub> CO, H <sup>+</sup> b) Allyl-MgBr c) 1. Rf-I, CuCl 2. Pd/C .....	19
Abbildung 33: Reste für F-Taddole .....	19
Abbildung 34: Syntheschema von 10, Reaktionsbedingungen: a) (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(OMe) <sub>2</sub> , H <sup>+</sup> b) <i>p</i> -MgBr-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OTMS, c) 1. Ac-Cl, Pyridin 2. TBAF 3. Ts-Cl, NEt <sub>3</sub> 4. Rf-I, Cu 5. NaOH .....	20
Abbildung 35: einfache F-Thioharnstoff Derivate .....	20
Abbildung 36: Syntheschema einfacher F-Thioharnstoff Derivate .....	20
Abbildung 37: bifunktionale F-Thioharnstoffe .....	20
Abbildung 38: Syntheschema des <i>trans</i> -1,2-Diamino-Cyclohexan, Reaktionsbedingungen: a) mCPBA b) NaN <sub>3</sub> c) PPh <sub>3</sub> d) NH <sub>3</sub> .....	21
Abbildung 39: Syntheschema für das Transdiamin für den Katalysator 16, Reaktionsbedingungen: a) Rf-I, Cu b) TiCl <sub>3</sub> , LiAlH <sub>4</sub> .....	21
Abbildung 40: Prinzip der fluorigen Festphasenextraktion <sup>[49]</sup> .....	21
Abbildung 41: Struktur einer auf BINOL basierenden Supersäure .....	22
Abbildung 42: Prinzip des Katalysatorrecyclings auf einem Teflonband <sup>[51]</sup> .....	22
Abbildung 43: SAM von BINOL-Phosphat auf einer Gold Oberfläche .....	22