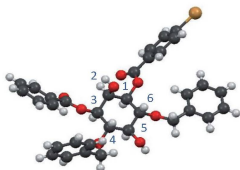
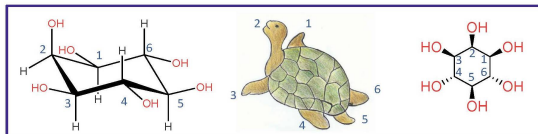
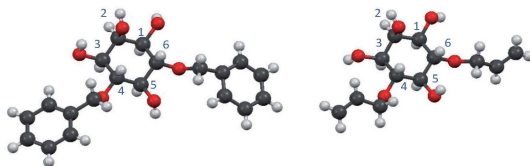




Markus Boris Lauber (Autor)
**Organokatalytische Transferhydrierungen und
Desymmetrisierungen**

Markus Boris Lauber

**Organokatalytische Transferhydrierungen
und Desymmetrisierungen**



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/6143>

Copyright:

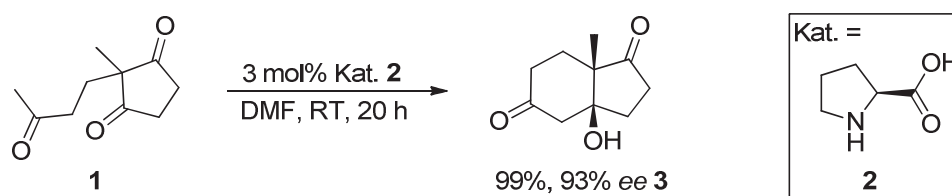
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



1 Einleitung

1.1 Organokatalyse

Der Begriff Organokatalyse beschreibt chemische Reaktionen, die durch Zugabe von substöchiometrischen Mengen an organischen, metallfreien Molekülen beschleunigt werden. Ein erstes Beispiel hierfür lässt sich bereits im Jahr 1832 finden. Justus Liebig's Cyanid-katalysierte Benzoinkondensation ist wohl die erste organokatalytische Reaktion.^[1] Die erste asymmetrische Organokatalyse, die mit sehr hohen Enantioselektivitäten verläuft wurde im Jahr 1971 berichtet.^[2] Die sogenannte *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert* Reaktion ist eine durch (L)-Prolin (**2**) katalysierte Robinson-Annelierung, die zum sogenannten Wieland-Miescher-Keton **3** führt und für die Totalsynthese von Steroiden große Bedeutung besitzt (Schema 1).^[3]



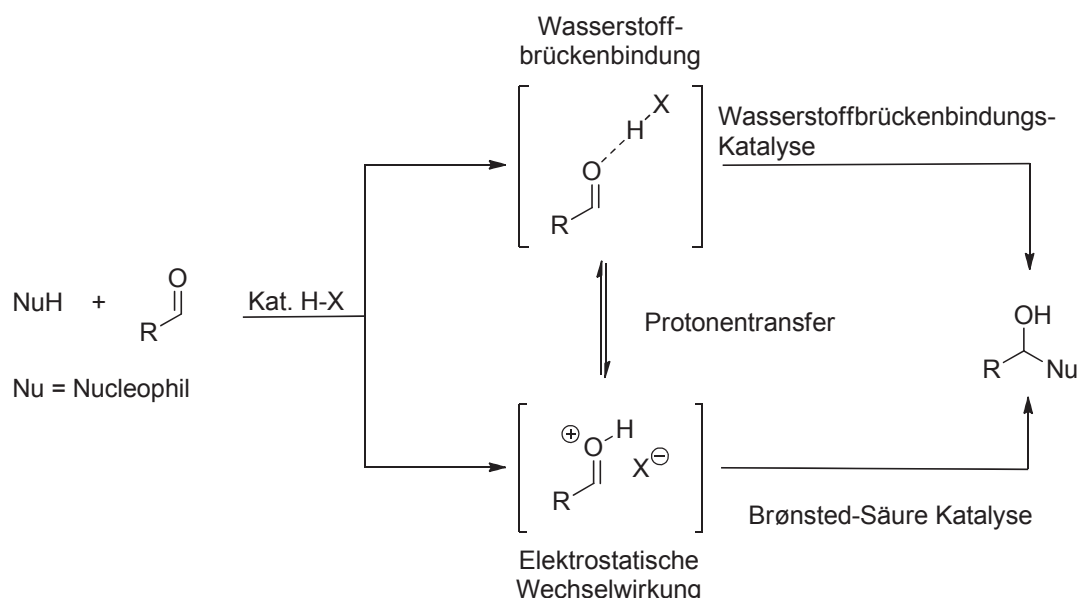
Schema 1 Die *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert* Reaktion.

Lange Zeit gab es nur vereinzelte Beispiele für organokatalytische Reaktionen. Jedoch setzte Ende der 90er Jahre ein Trend ein, der die Organokatalyse bzw. die asymmetrische Organokatalyse zu einem sich sehr schnell entwickelnden Teilbereich der Organischen Chemie machte.^[4] Dies liegt unter anderem an den vielen Vorteilen, die Organokatalysatoren gegenüber klassischen „Metallkatalysatoren“ besitzen. So sind Metallkatalysatoren zumeist teuer, toxisch und empfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit. Organokatalysatoren jedoch sind zumeist günstig, einfach zugänglich, stabil gegenüber Luft und Feuchtigkeit, einfach handhabbar und nicht toxisch. Es gibt jedoch auch Nachteile, die dazu führen, dass metallkatalysierte Reaktionen immer noch den dominantesten Bereich in der Katalyse und asymmetrischen Katalyse darstellen. Organokatalytische Reaktionen erfordern meist hohe Katalysatorbeladungen und besitzen bislang nicht die Transformationsdiversität von Metallkatalysatoren. Weitere Forschungen in diesem Gebiet sind daher notwendig, um diese Probleme zu überwinden. Hierdurch wird es möglich sein die Organokatalyse als komplementären und nicht als konkurrierenden Weg zur Metallkatalyse zu etablieren.



1.1.1 Chirale Thioharnstoff-Derivate als Katalysatoren in der asymmetrischen Organokatalyse

In der Organokatalyse unterscheidet man allgemein zwischen kovalenter Katalyse und nicht-kovalenter Katalyse. Bei der kovalenten Katalyse kommt es zwischen einem Reaktionspartner und dem Katalysator zur Ausbildung einer kovalenten Bindung. Hierdurch wird das entsprechende Molekül für die Reaktion aktiviert und gegebenenfalls vorhandene Stereoinformation, während der Transformation, übermittelt. Im Falle der nicht-kovalenten Organokatalyse werden keine kovalenten Bindungen ausgebildet. Stattdessen beruht die Wechselwirkung zwischen Substrat und Katalysator auf den elektrostatischen Wechselwirkungen eines Ionenpaares (Brønsted-Säure Katalyse) oder auf der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen (Wasserstoffbrückenbindungs-Katalyse) (Schema 2).^[5]

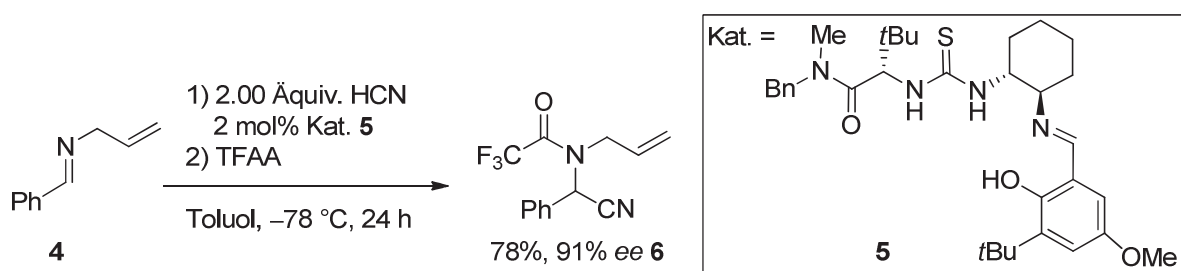


Schema 2 Aktivierung von Substraten durch Wasserstoffbrückenbindung bzw. elektrostatische Wechselwirkungen.^[5]

Im Falle der Wasserstoffbrückenbindungs-Katalyse haben sich Harnstoff- und Thioharnstoff-Derivate als hervorragende Wasserstoffbrückenbindungsdonoren erwiesen, die in vielen katalytischen Systemen und Transformationen Verwendung finden.^[6] Das erste Beispiel für eine durch Harnstoff-Derivate katalysierte Reaktion stammt von *Curran* aus dem Jahr 1994.^[7] Vier Jahre später demonstrierte *Jacobsen* die erste asymmetrische Reaktion, die durch Harnstoff- und Thioharnstoff-Derivate katalysiert wurde.^[8] *Jacobsen et al.* nutzten einen kombinatorischen Ansatz für das Design von Liganden für Metall-Ionen, die eine asymmetrische Strecker Reaktion katalysieren sollten. Er stellte jedoch fest, dass die

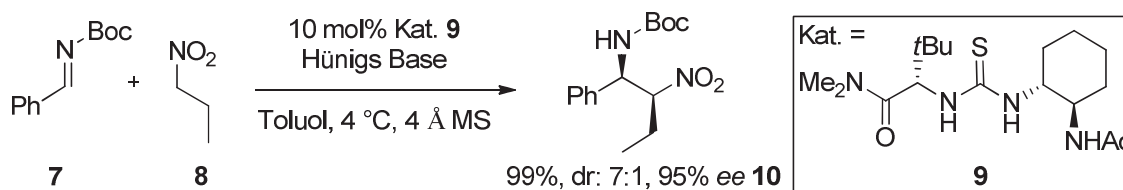


Thioharnstoff-Derivate in Abwesenheit eines Metall-Ions in der Lage war, das gewünschte Produkt **6** in hoher Ausbeute und Enantioselektivität zu generieren (Schema 3).



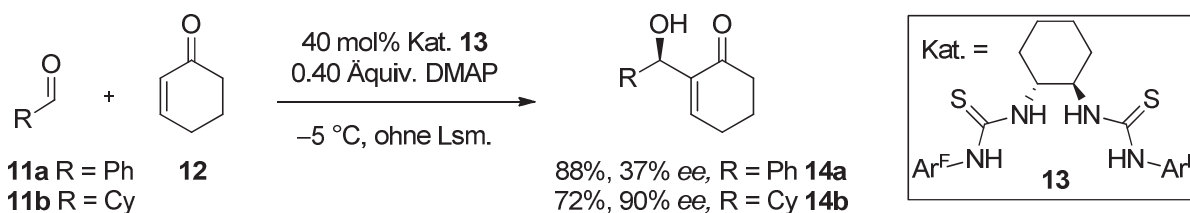
Schema 3 Thioharnstoff-katalysierte asymmetrische Strecker Reaktion.

Derivate des Thioharnstoffes **5** erwiesen sich auch als potente Katalysatoren für asymmetrische Mannich Reaktionen, Hydrophosphonylierungen und Aza-Baylis-Hillman Reaktionen.^[9] Die Grundstruktur der genutzten Thioharnstoff-Katalysatoren konnte, ohne einen Verlust an Enantioselektivität oder Reaktivität, erfolgreich vereinfacht werden. Ein Beispiel für eine solche vereinfachte Struktur ist der Thioharnstoff **9**, welcher erfolgreich in einer asymmetrischen Acyl-Mannich Reaktion eingesetzt wurde (Schema 4).^[10]



Schema 4 Asymmetrische Acyl-Mannich Reaktion katalysiert durch Thioharnstoff **9**.

Nagasawa zeigte 2004 eine asymmetrische Morita-Baylis-Hillman Reaktion, die durch den Bis-Thioharnstoff **13** katalysiert wurde (Schema 5).^[11]



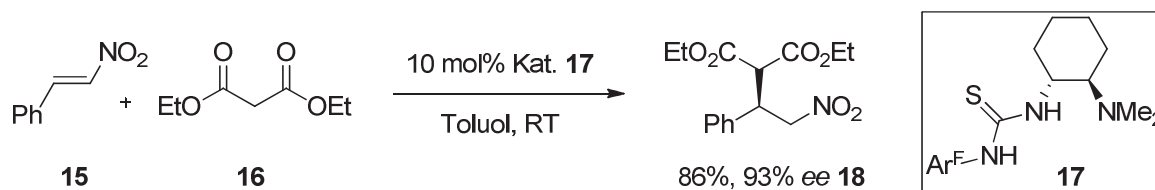
Schema 5 Asymmetrische Morita-Baylis-Hillman Reaktion. Ar^{F} = 3,5-Bis-trifluormethylphenyl.

Der Thioharnstoff **13** ist gegenüber dem System **9** nochmals vereinfacht. Es war dennoch möglich, die Reaktion zu katalysieren und Stereoinformation zu übermitteln. Aromatische Aldehyde **11 a** führten zu eher mittelmäßigen Enantioselektivitäten. Mit aliphatischen Elektrophilen **11 b** war es möglich, moderate bis sehr gute Enantioselektivitäten zu erzielen.



1.1.2 Chirale, bifunktionelle Thioharnstoff-Katalysatoren in der asymmetrischen Organokatalyse

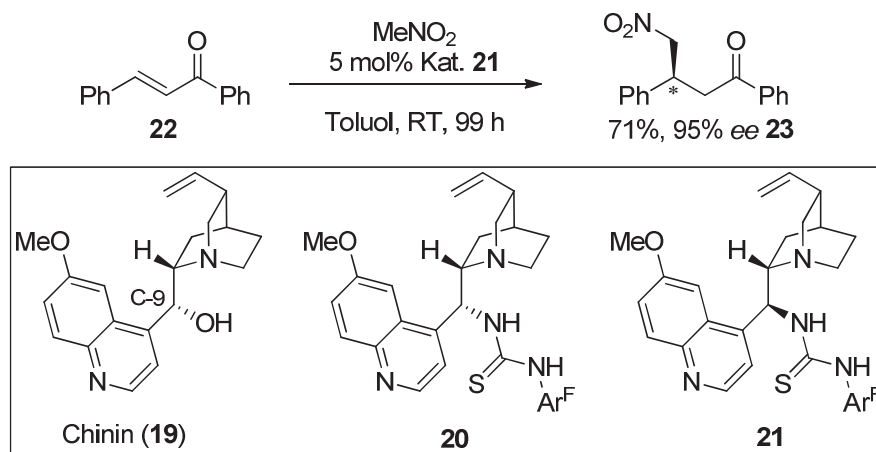
Harnstoff und Thioharnstoff-Derivate weisen eine geringe Bindungsenthalpie zu Lewis-basischen Nucleophilen wie Alkoholen oder Aminen auf. Daher eignen sich Thioharnstoff-Derivate für eine bifunktionelle Aktivierung von Substraten. Das erste Beispiel für eine Katalyse durch einen bifunktionellen Thioharnstoff-Katalysator stammt von *Takemoto* (Schema 6).^[12]



Schema 6 Addition von Malonat **16** an β -Nitrostyrol **15**. Ar^F = 3,5-Bis-trifluormethylphenyl.

Hierbei wurde festgestellt, dass sowohl die Thioharnstoff-Funktion, als auch das tertiäre Amin für eine effiziente und enantioselektive Reaktion erforderlich sind. Hierfür werden zwei Wechselwirkungen des Katalysators verantwortlich gemacht. Die Thioharnstoff-Funktion des Katalysators **17** bildet zwei Wasserstoffbrückenbindungen zum β -Nitrostyrol **15** aus. Das LUMO der Verbindung wird dabei abgesenkt und die Verbindung somit für einen nucleophilen Angriff aktiviert. Die zweite Wechselwirkung ist eine Wasserstoffbrückenbindung des Nucleophils **16** an das tertiäre Amin des Katalysators **17**. Hierdurch wird die Nucleophilie des Substrates **16** gesteigert und der nucleophile Angriff dirigiert.

Takemotos Katalysator **17** zählt zu den erfolgreichsten Organokatalysatoren und fand vielfältige Anwendungen.^[13] Die Synthese von Organokatalysatoren, die die gleichen funktionellen Gruppen aufweisen ist auch ausgehend vom „chiral Pool“ möglich. Hierunter versteht man chirale Naturstoffe, die zumeist in enantiomerenreiner Form vorliegen und meistens auch kommerziell erhältlich sind. *Sod's* und *Connon* untersuchten unabhängig voneinander die Nutzung von Cinchona Alkaloiden wie Chinin (**19**) zur Synthese von bifunktionellen Thioharnstoff-Katalysatoren. Beide stellten dabei eine Abhängigkeit von der Stereochemie an C-9 fest. Während mit dem Thioharnstoff **20** keinerlei Produktbildung beobachtet wurde, war mit dem Thioharnstoff **21**, der sich nur in der Stereochemie an C-9 unterscheidet eine hocheffiziente Katalyse möglich (Schema 7).^[14]



Schema 7 Thioharnstoff-Derivate auf Basis von Chinin **19**. Ar^F = 3,5-Bis-trifluormethylphenyl.

Dieses Beispiel verdeutlicht, dass die relative stereochemische Anordnung der Lewis/Brønsted basischen/sauren Gruppen in einem bifunktionellen Katalysator entscheidend für einen synergetischen Effekt der beiden Gruppen sein kann.

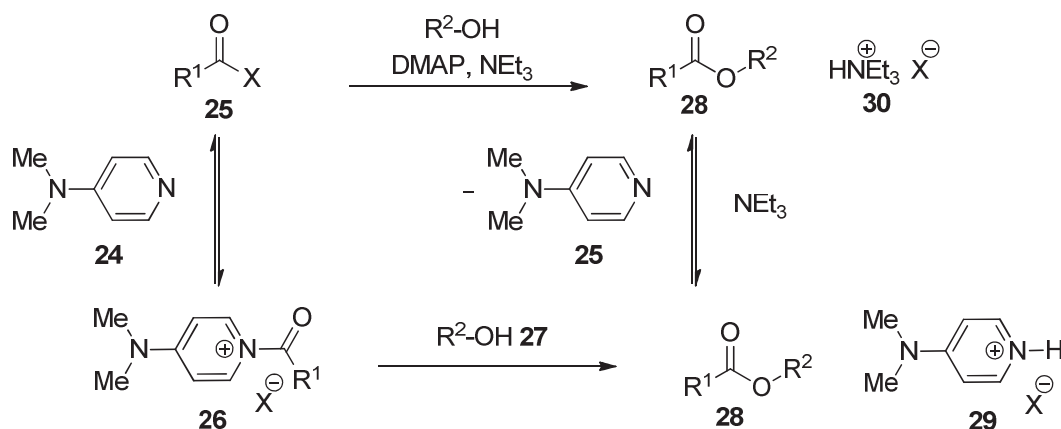
1.2 Organokatalytische Methoden zur enantioselektiven Acylierung

Die enantioselektive Acylierung ist eine Methode zur Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen sowie zur Trennung von racemischen Gemischen durch kinetische Racematspaltung bzw. dynamische kinetische Racematspaltung.^[15] In der Natur ist der selektive Acyltransfer eine der wichtigsten Transformationen. Hier fungieren Enzyme (Acylasen, Desacylasen oder Hydrolasen) als Katalysatoren für Additionen (Veresterungen), Transfers (Umesterung) oder Spaltungen (Hydrolyse) von Acylgruppen. Solche Enzyme können auch isoliert und für enantioselektive Acylierung verwendet werden.^[16] Durch die Nutzung von Enzymen werden meist exzellente Enantioselektivitäten erzielt, allerdings müssen hierfür meist viele Nachteile in Kauf genommen werden. So sind Enzyme zumeist sehr teuer und weisen eine hohe Substratspezifität auf. Die Reaktivität von Enzymen ist meist gering, was lange Reaktionszeiten mit sich bringt und eine systematische Verbesserung der katalytischen Aktivität ist bei Enzymen meistens nicht möglich. Neben Enzymen und Metallkatalysierten Ansätzen haben sich in der organischen Synthese Organokatalysatoren für die enantioselektive Acylierungen etabliert.^[17] Inzwischen gibt es eine große Bandbreite an organokatalytischen Systemen, die aufgrund ihrer Struktur in 4-Aminopyridinderivate, Kombinationen von Thioharnstoff-Derivaten und 4-Aminopyridinen, *N*-Heterocyclische Carbene, Peptid-Katalysatoren, Amidine, und Phosphine/Phosphinite eingeteilt werden können. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über diese Systeme gegeben werden.



1.2.1 Verwendung chiraler DMAP-Derivate

Steglich et al. entdeckten mit 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) (**24**) einen hocheffizienten Katalysator für nicht stereospezifische Acyltransfer-Reaktionen, der im Laufe der Jahre durch Derivatisierung immer weiter verbessert wurde.^[18] DMAP **24** ist von großem praktischem Nutzen und seine katalytische Funktionsweise ist aufgrund intensiver mechanistischer Studien bekannt.^[19] DMAP **24** fungiert als nucleophiler Katalysator und greift das Elektrophil **25** an, wodurch das Acyliumkation **26** gebildet wird. Dieses Acyliumion ist in der Lage, einen Acylrest auf einen Alkohol **27** oder ein anderes entsprechendes Nucleophil zu übertragen. Dabei wird das Produkt **28** und DMAP·HX **29** gebildet. In protonierter Form ist DMAP katalytisch nicht aktiv, weswegen eine Base zugesetzt werden muss, um die katalytisch aktive Form zu regenerieren. In Fällen in denen nur schwache Säuren (HX) gebildet werden, kann auf Zusatz von Base auch verzichtet werden (Schema 8).



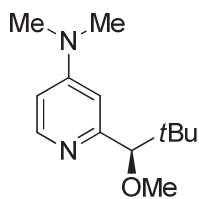
Schema 8 Mechanismus der DMAP-katalysierten Acylierung.

Ein einfaches Konzept um eine solche Acylierung stereospezifisch zu gestalten, liegt in der Verwendung von chiralen DMAP-Derivaten. Diese sind im Bereich der organokatalytischen, stereospezifischen Acylierung die dominanteste Klasse von Katalysatoren.

Vedejs publizierte 1996 das erste chirale DMAP-Derivat **31** und seither wurden viele weitere chirale DMAP-Katalysatoren entwickelt.^[20] In Abbildung 1 sind einige Beispiele für chirale DMAP-Katalysatoren, die sich in enantioselektiven Acylierungen bewährt haben, aufgeführt. Diese lassen sich bezüglich der Position der chiralen Gruppen einteilen. Es sind Derivate bekannt bei denen sich eine chirale Gruppe an 2-Position,^[21] an 3-Position,^[22] an 4-Position,^[23] oder an mehreren Positionen^[24] des Pyridin-Grundkörpers befindet.

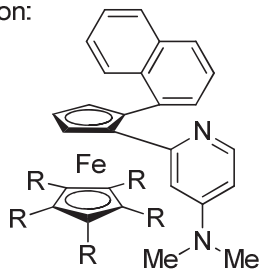


chirale Gruppe in 2-Position:



31

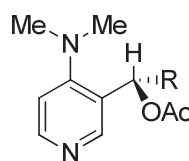
Vedejs 1996



32

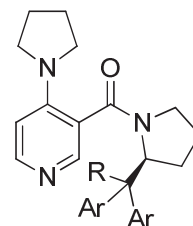
Johannsen 2005

chirale Gruppe in 3-Position:



33

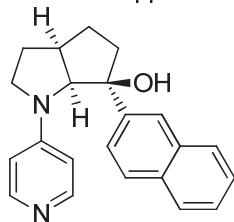
R = Ph, Me, Et, Pr, Bu
Gotor 2006



34

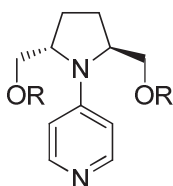
Cannon 2005

chirale Gruppe in 4-Position:



35

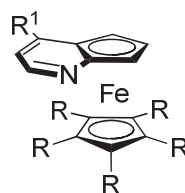
Fuji + Kawabata 1997



36

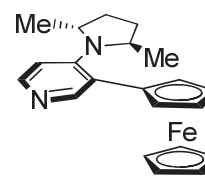
R = H, OBn, Trityl
Spivey 2000

chirale Gruppe an mehreren Positionen:



37

R¹ = H, NMe₂, Pyrrolidino
R = Me, Ph
Fu 1996

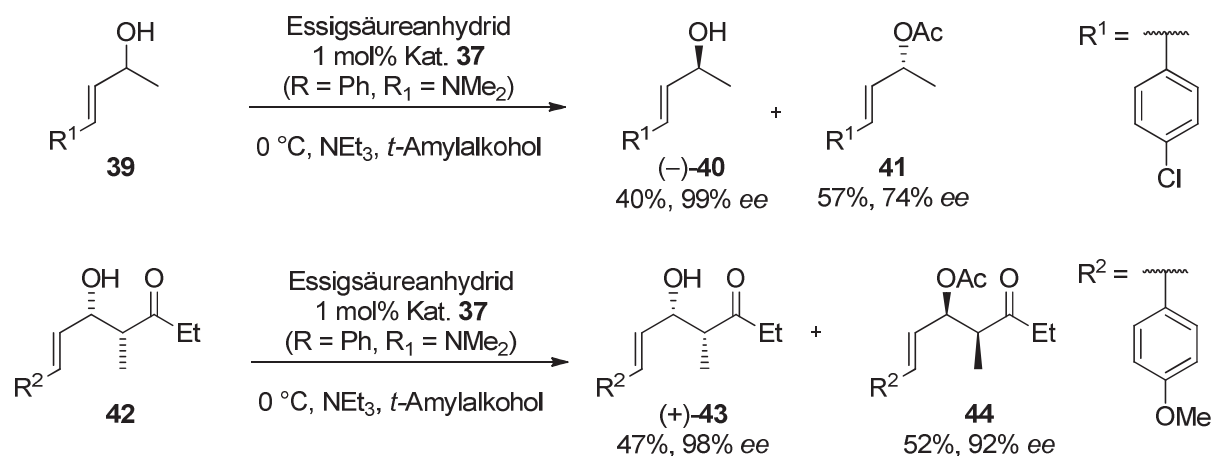


38

Richards 2007

Abbildung 1 Chirale DMAP-analoge Derivate.

Die von *Fu et al.* entwickelten Ferrocen-DMAP-Derivate **37** zählen zu den erfolgreichsten Organokatalysatoren für enantioselektive Acylierungen, wenngleich die Zuordnung zu den Organokatalysatoren aufgrund des Eisens im Ferrocen umstritten ist. Da das Eisenatom hier jedoch nicht direkt katalytisch aktiv ist und hauptsächlich eine strukturebende Funktion hat, ist eine Definition als Organokatalysator zulässig.



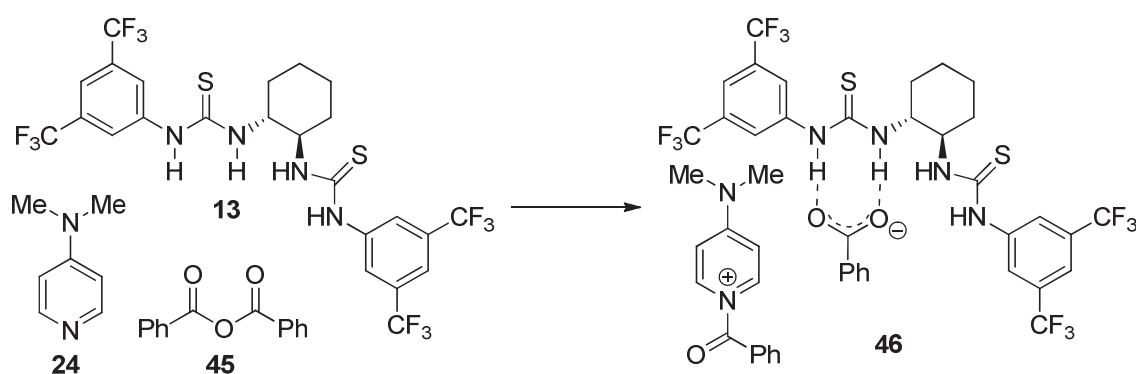
Schema 9 Verwendung von **37** zur Synthese von Schlüsselintermediaten in den Totalsynthesen von Epothilon A sowie (–)-Baclofen.



Seine hervorragende Aktivität bzw. Selektivität zeigte *Fu*'s System in zahlreichen kinetischen Racematspaltung sowie Desymmetrisierungen.^[25] Interessante Beispiele für Anwendungen dieses katalytischen Systems sind die kinetischen Racematspaltungen der Vinylalkohole **39** und **42**. Das (–)-Derivat **40** stellt ein Schlüsselintermediat in der Totalsynthese von (–)-Baclofen dar.^[26] Das β -Hydroxy-keton **43** ist ein Schlüsselintermediat der Totalsynthese von Epothilon A.^[27] Beide Beispiele zählen zu den ersten Anwendungen der Organokatalyse bei der Totalsynthese von Naturstoffen.

1.2.2 Anionenkomplexierung durch Thioharnstoff-Derivate

Im Jahr 2009 publizierten *Seidel et al.* ein katalytisches System für die kinetische Racematspaltung von sekundären Aminen.^[28] Hierbei kam ein chiraler Thioharnstoff **13** in Verbindung mit DMAP **24** zum Einsatz und es konnten gute Selektivitäten erhalten werden. Dieses ist eines von sehr wenigen Beispielen in denen Thioharnstoff-Katalysatoren erfolgreich für eine enantioselektive Acylierung genutzt werden konnten. Der Mechanismus für diese Katalyse ist noch nicht vollständig geklärt, nach bisherigem Kenntnisstand wird eine stereochemische Induktion durch den in Schema 10 gezeigten ternären Komplex **46** angenommen (Schema 10).



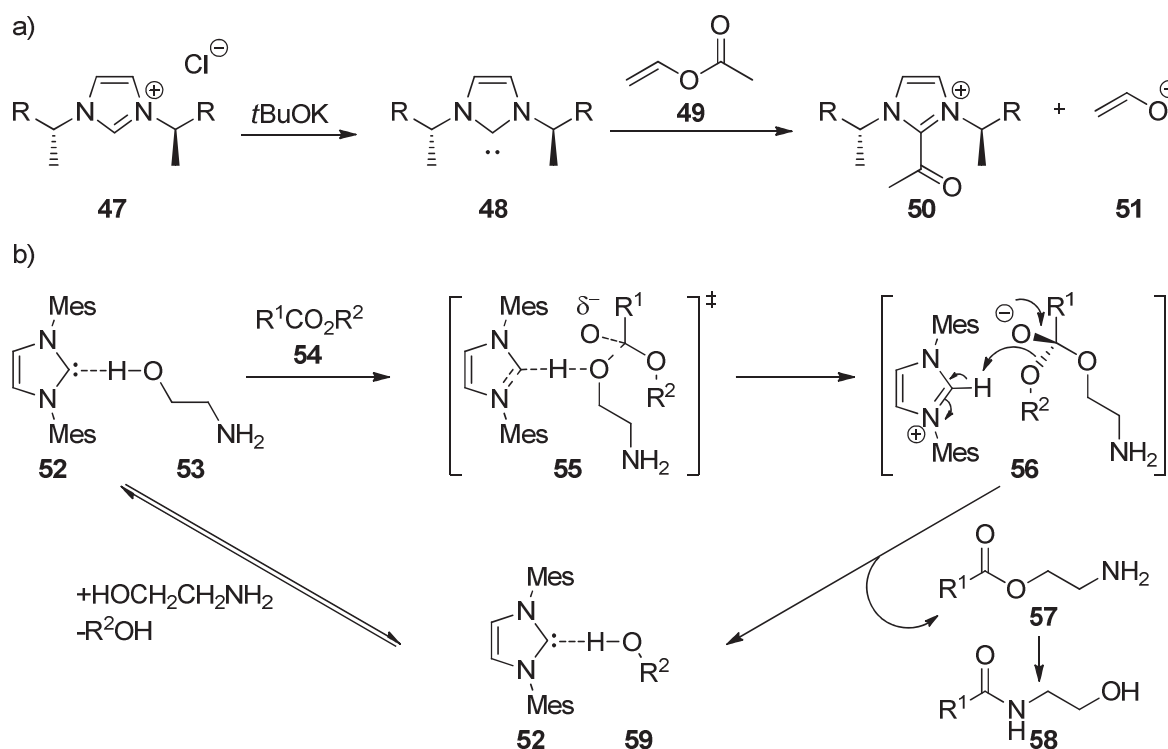
Schema 10 Komplexierung des Anions eines Ionenpaares in einem ternären Komplex.

DMAP **24** reagiert zunächst analog zu Schema 8 mit dem Acylierungsreagenz **45** und bildet ein Acyliumion. Das entstandene Gegenion wird durch Wasserstoffbrückenbindungen zur Thioharnstoff-Funktionalität komplexiert, so dass sich der ternäre Komplex **46** ausbildet, der in der Lage ist, eine stereochemische Information zu übermitteln. Dieses Konzept der Anionenkomplexierung wurde von *Seidel et al.* erfolgreich in weiteren kinetischen Racematspaltungen angewendet und eröffnet ein neues interessantes Anwendungsgebiet für Thioharnstoff-Derivate.^[29]



1.2.3 Asymmetrische Acylierung durch chirale *N*-Heterocyclische Carbene

N-Heterocyclische Carbene finden häufig Verwendung als Komplexliganden in der metallorganischen Chemie. Ein prominentes Beispiel hierfür sind Metathese-Katalysatoren der 2. Generation von *Grubbs*.^[30] 1994 wurde entdeckt das *N*-Heterocyclische Carbene auch als Acyltransferreagenz oder als Katalysator für einen Acyltransfer dienen können.^[31] Das erste Beispiel für eine asymmetrische Acylierung durch ein chirales *N*-Heterocyclisches Carben **47** wurde 10 Jahre später durch *Suzuki et al.* gezeigt.^[32] Dieses Konzept wurde von weiteren Gruppen übernommen und erfolgreich in kinetischen Racematspaltungen angewendet.^[33]



Schema 11 Mechanismen für Acylierungen katalysiert durch *N*-Heterocyclische Carbene.

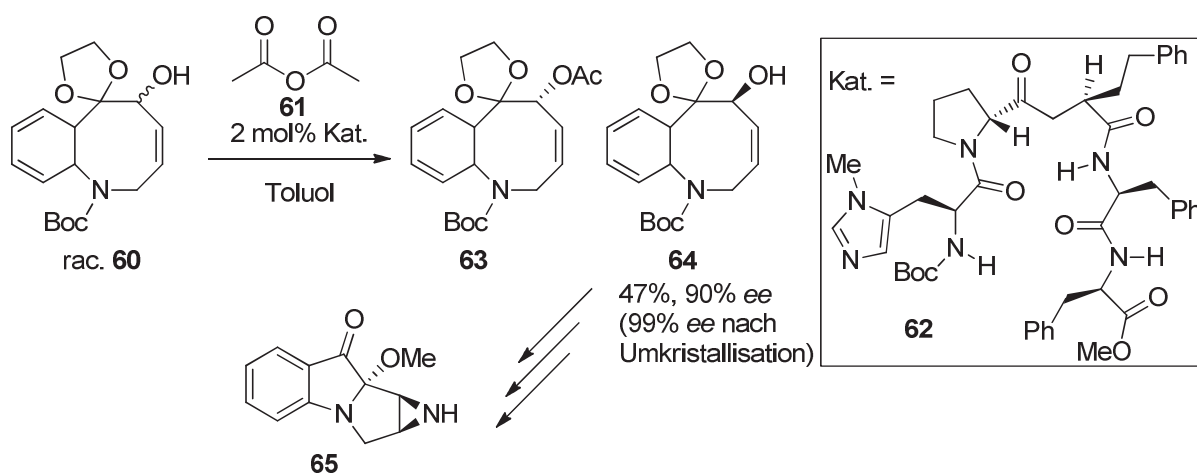
Als Mechanismus für die Katalyse durch *N*-Heterocyclische Carbene wird ein nucleophiler Mechanismus angenommen (Schema 11 a). Bei einer Amidierung unaktiver Ester mit Aminoalkoholen wurde jedoch ein basenkatalysierter Reaktionspfad nachgewiesen (Schema 11 b).^[34] Im nucleophilen Mechanismus greift das *in situ* generierte Carben **48** das Acyltransferreagenz **49** an und generiert das Ion **50**, welches die entsprechenden Substrate acyliert. Im basenkatalysierten Mechanismus aktiviert das Carben **52** den Alkohol **53** für einen nucleophilen Angriff auf den Ester **54**. **55** beschreibt den Übergangszustand für den Angriff des Nucleophils der zu dem Intermediat **56** führt. Das aus diesem Intermediat



eliminierte Alkoholat (R^2-O^-) deprotoniert das Imidazolium-Ion, welches dadurch für weitere Katalysezyklen zur Verfügung steht. Bei diesem Mechanismus kommt es zunächst zu einer *O*-Acylierung und das Produkt **57** entsteht. Ein anschließender *N*→*O* Acyltransfer führt zur Bildung des Amids **58**.

1.2.4 Peptid-Katalysatoren für die asymmetrische Acylierung

In Abschnitt 1.2 wurde bereits erwähnt, dass Enzyme zu hocheffizienten und hochselektiven Acyltransfers genutzt werden können. Es stellt sich daher die Frage, ob sich Enzyme, die in den meisten Fällen ein Molekulargewicht von mehreren tausend Dalton aufweisen, zu kleinen Organokatalysatoren reduzieren lassen, ohne einen Verlust in Effizienz und Selektivität hinnehmen zu müssen. *Miller et al.* gelang dies durch Synthese von auf Histidin basierenden, enzymähnlichen Peptidstrukturen, die sich als Katalysatoren für asymmetrische Acylierungen bewährten.^[35] Ähnlichkeiten zu Enzymen zeigen diese Peptid-Katalysatoren auch im Bezug auf die Substratspezifität. Peptid-Katalysatoren sind hoch substratspezifisch und es ist daher notwendig, für eine gegebene Reaktion eine große Anzahl an Peptidstrukturen zu synthetisieren und anschließend zu testen. *Miller et al.* entwickelten daher ein fluoreszenzbasiertes Hochdurchsatz-Screening, um aktive Katalysatoren für eine gegebene Reaktion zu identifizieren.^[36]



Schema 12 Asymmetrische Acylierung durch einen Peptid-Katalysator.

Diese Methode wurde beispielsweise zur Identifizierung einer aktiven Spezies für die Racematspaltung von sekundären und tertiären Alkoholen genutzt. Durch ein Katalysatorscreening war es möglich aus 152 Peptiden eines zu identifizieren, mit dem die Racematspaltung des Acetals **60** möglich war. Das Produkt **64** wurde dabei mit einem Enantiomerenüberschuss von 90% erhalten und konnte durch Umkristallisation auf 99% *ee*



angereichert werden. Verbindung **64** dient zur Synthese des Ketons **65** einem Schlüsselintermediat bei der Synthese von Mitozan.^[37]

Der biomimetische Ansatz von *Miller et al.* führte zu einem völlig neuartigen Katalysatorsystem für asymmetrische Acylierungen, welches sich deutlich von anderen Katalysatorgruppen unterscheidet. Die Wechselwirkung zwischen Substrat und Katalysator findet hauptsächlich über Wasserstoffbrückenbindungen statt. Daher müssen Wasserstoffbrückenbindungsdonoren und -akzeptoren im Substrat und im Katalysator vorhanden sein. Die Peptid-Katalysatoren sind über gut etablierte Methoden darstellbar und eine Derivatisierung ist ebenfalls leicht möglich. Durch anschließende Katalysatorscreenings ist es möglich, hocheffiziente Katalysatoren für selektive Transformationen zu entwickeln, die in Analogie zu biochemischen Prozessen eine hohe Substratspezifität aufweisen. Die selektive biomimetische Katalyse weist nicht nur bei enantioselektiven Acylierungen, sondern auch bei enantioselektiver Katalyse im Allgemeinen, ein großes Potential auf.

1.2.5 Amidin-Derivate als Katalysatoren für asymmetrische Acylierungen

Auch chirale cyclische Amidin-Derivate können als Katalysatoren für Acylierungen genutzt werden. Dies zeigten erstmalig *Birman et al.* im Jahr 2004 durch kinetische Racematspaltung von Arylalkylalkoholen unter Verwendung des Katalysators **66** (Abbildung 2 a). Theoretische Berechnungen bestätigten, dass bei dieser Transformation π - π Wechselwirkungen für die Ausbildung eines Übergangszustandes verantwortlich sind, der einen selektiven Acyltransfer ermöglicht (Abbildung 2 b). Diese Erkenntnis wurde genutzt, um den Katalysator zu verbessern was zu dem System **67** führte.^[38] Katalysator **67** zeigt höhere Aktivität und Enantioselektivität bei der kinetischen Racematspaltung von Arylalkylalkoholen und Cinnamylalkoholen. Zusätzliche π - π Wechselwirkungen der Chinolin-Einheit des Katalysators **67** ermöglichen eine stärkere Bindung des Substrats an den Katalysator (Abbildung 2 b). Ebenfalls von *Birmann et al.* stammt die Verwendung von kommerziell erhältlichem Tetramisol **68** bzw. dessen benzenelliertem Analogon **69** bei der Racematspaltung von Arylalkyl- und Propargylalkoholen.^[39] π - π Wechselwirkungen sind auch bei dieser Transformation für einen enantioselektiven Acyltransfer verantwortlich, was die höhere Aktivität und Enantioselektivität von Katalysator **69** aufgrund zusätzlicher Wechselwirkungen des aromatischen Systems erklärte.

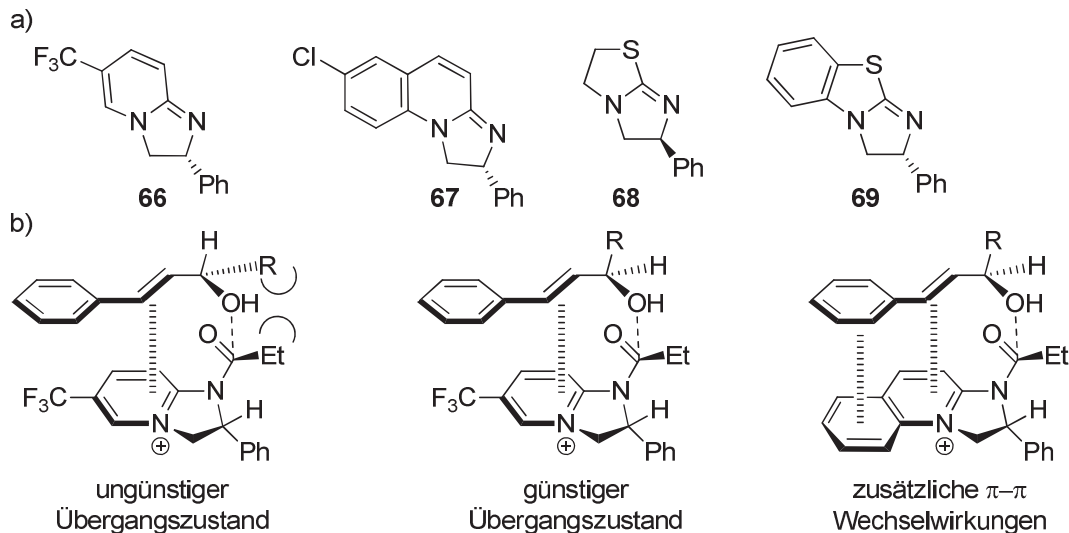
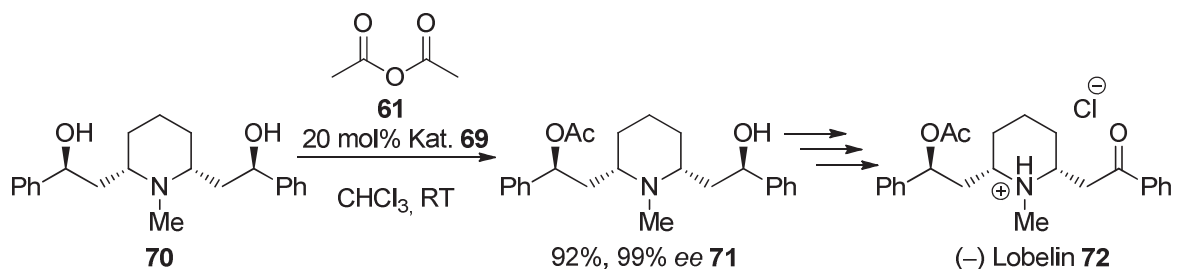


Abbildung 2 a) katalytisch aktive Amidine b) Übergangszustände mit π - π Wechselwirkungen.

Katalysator **69** ist der bis dato effizienteste Amidin-Katalysator und fand unter anderem Verwendung bei der Desymmetrisierung des Diols **70** zur Darstellung von Lobelanidin **71** einem Schlüsselintermediat für die enantiomerenreine Darstellung des Naturstoffes (-)-Lobelin (**72**) (Schema 13).^[40]



Schema 13 Desymmetrisierung des Substrates **70** zur Totalsynthese von (-)-Lobelin (**72**).

Zur Gruppe der Amindinkatalysatoren sind auch Homotetramisol **73**, Homobenzotetramisol **74** und deren Analoga zu zählen. Auch diese Amidin-Katalysatoren wurden erfolgreich in mehreren Racematspaltungen eingesetzt.^[41]

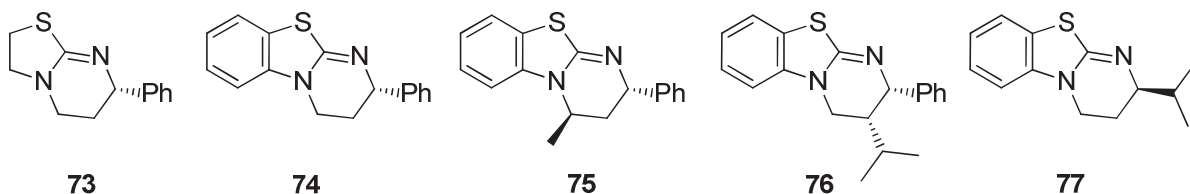


Abbildung 3 Homotetramisol **73**, Homobenzotetramisol **74** und Analoga.



1.2.6 Vicinale Diamine für enantioselektiven Acyltransfer

Die Eignung von chiralen tertiären Aminen als Katalysator für enantioselektive Acylierungen ist schon seit dem Jahr 1932 bekannt. *Wegler et al.* verwendeten Alkaloide wie Brucin, die auf tertiären Aminen basieren, um racemische Alkohole optisch aufzureinigen. Unter Verwendung dieser Alkaloide konnte er zwar nur moderate Enantioselektivitäten erzielen, erbrachte aber den Nachweis für die Realisierbarkeit von enantioselektiven Katalysen.^[42] Die Prolin-basierten Katalysatoren **78** und **79** wurden 1998 von *Oriyama* als Liganden in Zinn(II)-Komplexen verwendet. Diese Komplexe sollten in der kinetischen Racematspaltung sekundärer Alkohole eingesetzt werden. Die Zinn(II)-Salze erwiesen sich hierbei als überflüssig und die Verbindungen **78** und **79** als hochselektive Katalysatoren für enantioselektive Acylierungen.^[43] *Kündig* entwickelte 2004 die chiralen Diaminkatalysatoren **80** und **81** auf Basis von Cinchona-Alkaloiden (Abbildung 4).

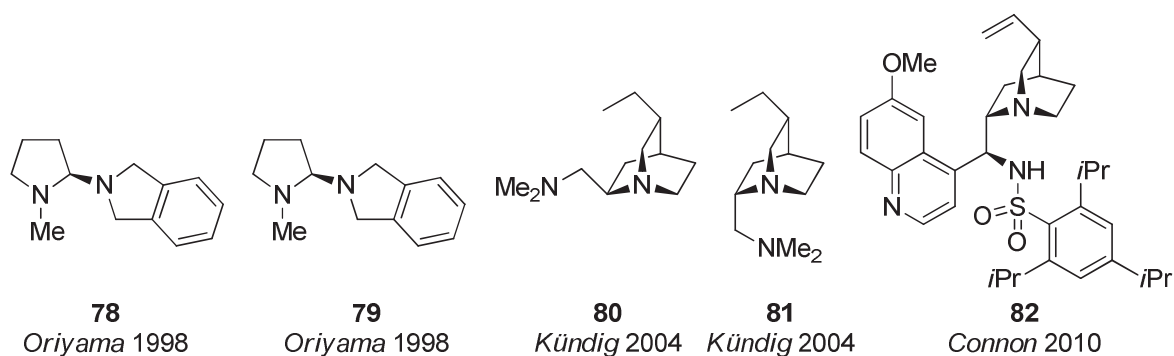
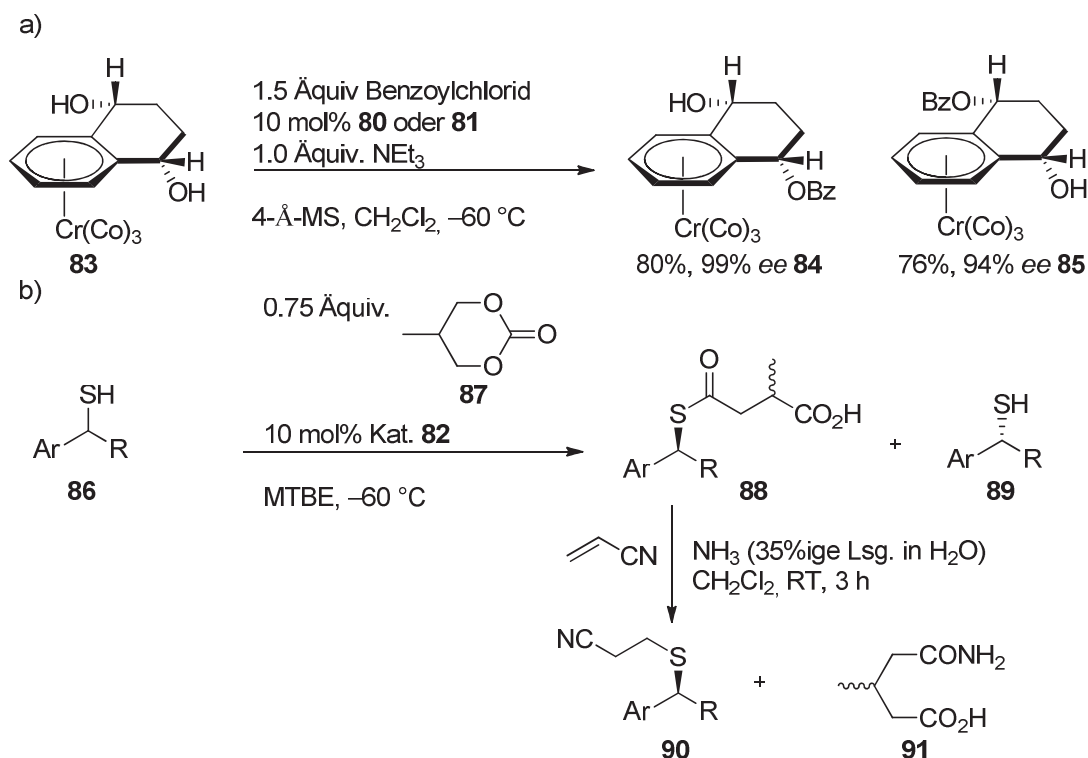


Abbildung 4 Chirale tertiäre Amine für enantioselektive Acylierungen.

Die Cinchona-Katalysatoren **80** und **81** wurden unter anderem erfolgreich in der Desymmetrisierung von *meso*-Cr(0) Komplexen **83** eingesetzt.^[44] Beide Enantiomere des Komplexes waren hierbei durch die Nutzung von **80** bzw. **81** zugänglich (Schema 14a).

Connon publizierte 2010 die erste kinetische Racematspaltung von Thiolen **86** unter Nutzung des Cinchona-Sulfonamid-Katalysators **82** (Schema 14 b).^[45] Als Acylierungsreagenz kam hierbei das *meso*-Anhydrid **87** zum Einsatz, welches durch die Reaktion desymmetrisiert wurde. Zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse der Komponenten des Produktes **88**, wurde dieses umgesetzt zu **90** und **91**. Für alle bei dieser Reaktion erhaltenen Produkte (**89**, **90** und **91**) wurden gute bis sehr gute Enantiomerenüberschüsse erhalten.



Schema 14 a) Desymmetrisierung von Cr(0)-Komplexen **83** b) Organokatalytische Racematspaltung von Thiolen **86**.

1.2.7 Phosphine für enantioselektive Acylierungen

Achirale tertiäre Alkylphosphine erwiesen sich als geeignete Katalysatoren für Acylierungsreaktionen und waren dabei ähnlich effizient wie DMAP-Derivate. Des Weiteren wurden Hinweise auf die Eignung von Phosphinacyliumsalze gefunden, die nahelegen, dass die Katalyse durch tertiäre Phosphine Ähnlichkeiten zur DMAP-Katalyse (Schema 8) aufweist.^[46] In der Folge wurden chirale Phosphine als nucleophile Acylierungskatalysatoren in asymmetrischen Reaktionen eingeführt. In Abbildung 5 ist ein Überblick über ausgewählte Phosphin-Katalysatoren, die in Acylierungen eingesetzt wurden, gezeigt.

Die Systeme **92-95** wurden von *Vedejs* in der Desymmetrisierung von *meso*-Diolen getestet, hierbei wurden nur moderate bis gute Enantioselektivitäten erhalten.^[47] Das bicyclische System **96** war der erste hochselektive Phosphinkatalysator mit dem exzellente Ergebnisse bei kinetischen Racematspaltungen erzielt werden konnten.^[48] Alle weiteren bicyclischen Systeme (**97-99**) zeigten keine, oder nur geringe Reaktivitäten in enantioselektiven Acylierungen. Das Phosphin **96** ist bis heute der effizienteste Phosphin-Katalysator.

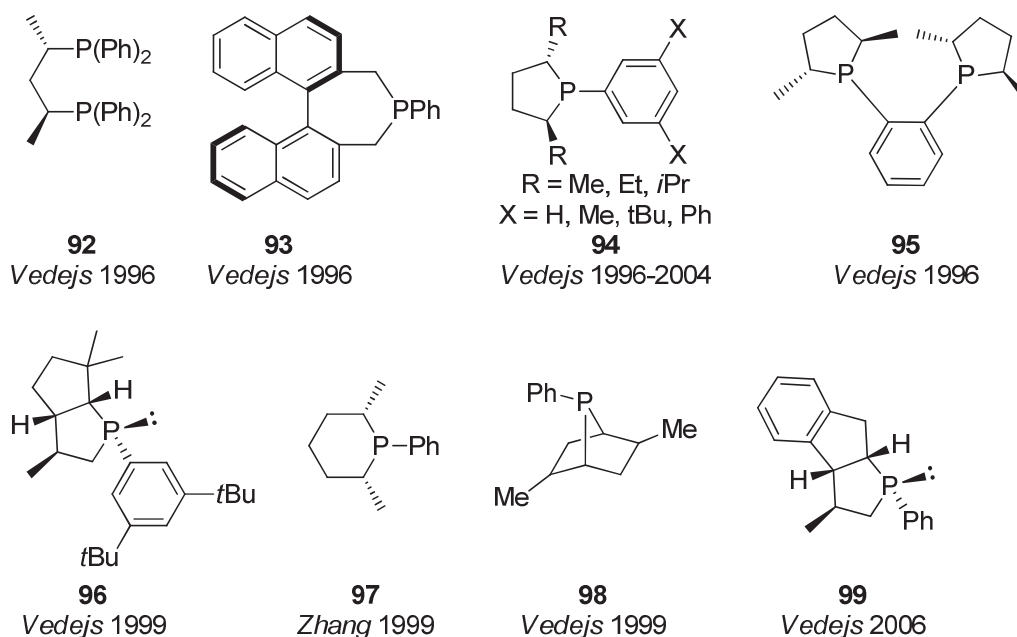


Abbildung 5 Phosphinkatalysatoren für asymmetrische Acylierungen.

Zu den Phosphin-Katalysatoren zählen auch die von *Fujimoto* entwickelten Phosphonit-Katalysatoren auf Basis von *Cinchona* Alkaloiden. Da diese auch in der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurden erfolgt eine kurze Diskussion dieser Systeme im entsprechenden Abschnitt 3.8.3.



2 Ziel der Arbeit

Die Organokatalyse ist ein sich schnell entwickelnder Bereich der aktuellen Forschung und gewinnt vor allem im Bereich der asymmetrischen Katalyse immer mehr an Bedeutung. Innerhalb dieses Fachgebietes ist auch die Entwicklung neuartiger und einfach zugänglicher Katalysatoren von großem Interesse. Durch die Entwicklung neuer katalytischer Systeme ist es möglich, neue Einsichten zu gewinnen und ein grundlegendes Verständnis für den Aufbau von Katalysatoren zu erarbeiten.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten bifunktionelle Thioharnstoff-Katalysatoren auf Basis unterschiedlicher chiraler Grundgerüste dargestellt und ihre katalytische Aktivität in asymmetrischen Transformationen untersucht werden. Grundgerüste die für die Thioharnstoff-Katalysatoren verwendet werden sollten, waren unter anderem chirale Aminoalkohole, die aus chiralen Aminosäuren darstellbar sind. Auch das Grundgerüst des in der Metall-Katalyse erfolgreichen Liganden $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (TADDOL), sowie ein zu TADDOL ähnliches Weinsäure-Grundgerüst sollten für die Synthese von Thioharnstoff-Katalysatoren verwendet werden. Weiterhin sollte eine Syntheseroute für Thioharnstoff-Derivate auf Basis von Isoborneol und Camphersäure entwickelt werden. Zur Untersuchung der katalytischen Aktivität der dargestellten Thioharnstoff-Derivate sollten diese Verbindungen unter anderem in asymmetrische Transferhydrierungen, asymmetrischen Friedel-Crafts Reaktionen sowie in kinetischen Messungen untersucht werden.

In einem weiteren Teil der Arbeit sollte eine Methode für die Desymmetrisierung der biologisch hoch aktiven Moleküle Glycerin und *myo*-Inositol entwickelt werden. Hierfür sollten zwei unterschiedliche Strategien verwendet werden. Eine Übergangsmetallkatalysierte intramolekulare Hydroalkoxylierung, sowie eine organokatalytische, enantioselektive Acylierung.