

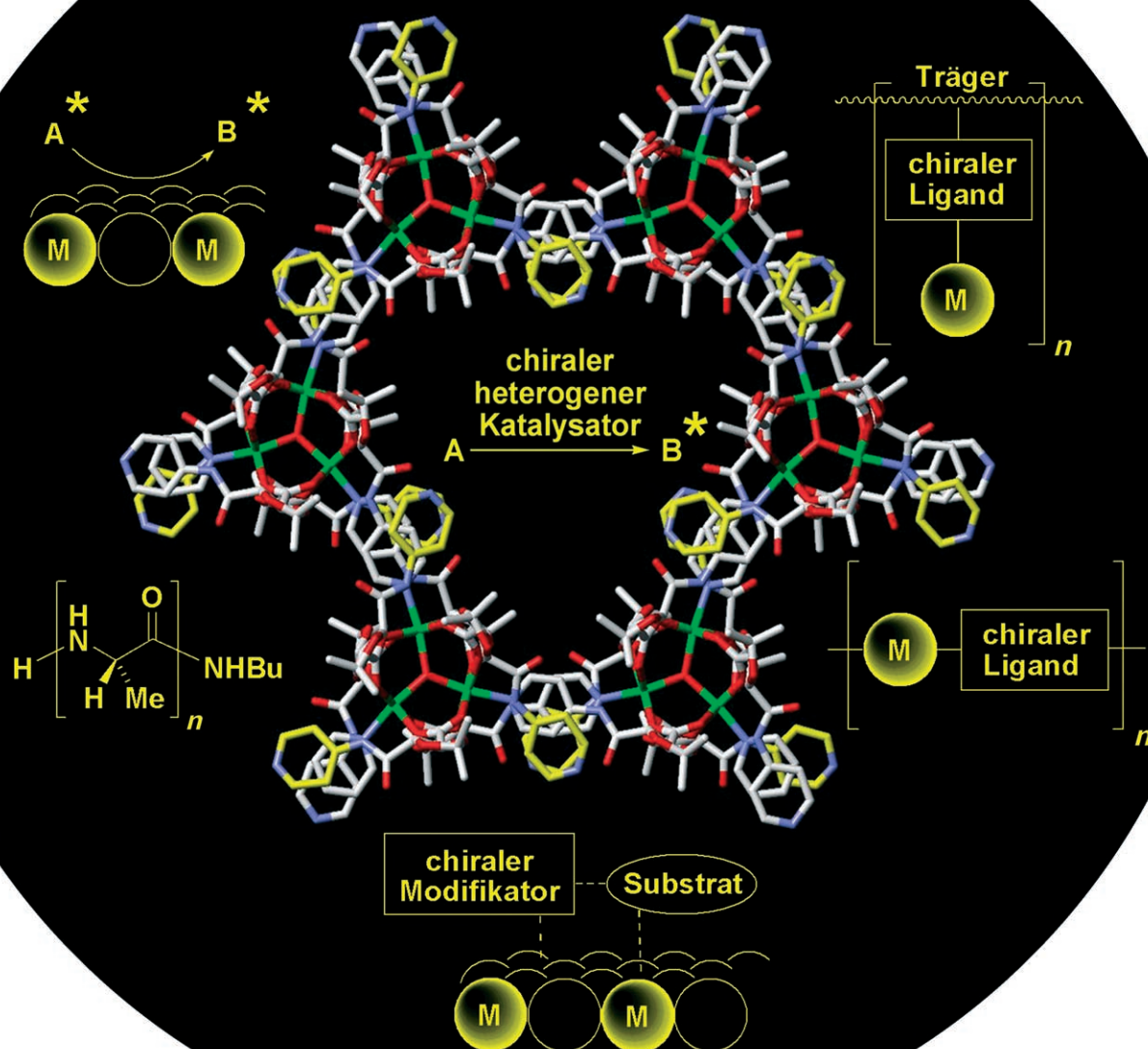
# Asymmetrische heterogene Katalyse

Maja Heitbaum, Frank Glorius\* und Iris Escher

## Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Heterogene Katalyse · Koordinationsverbindungen · Metall-organische Netzwerke · Trägerkatalysatoren

Professor Albert Eschenmoser zum 80. Geburtstag gewidmet



**K**napper werdende Rohstoffe und ein zunehmender Bedarf an enantiomerenreinen Verbindungen machen die Katalyse und insbesondere die heterogene asymmetrische Katalyse zu einer Schlüsseltechnologie. Von den Anfängen, der Verwendung chiraler Biopolymere wie Seide als Träger für Metallkatalysatoren, zu den modernen Forschungsfeldern hat sich das Gebiet rasant entwickelt. Mesoporöse Träger, nichtkovalente Immobilisierung, metall-organische Katalysatoren, chirale Modifikatoren: viele Gebiete sind im Aufbruch. Dass hierbei von den Katalysatoren mehr geleistet wird, als nur leichte Abtrennung und Wiederverwendung zu ermöglichen, zeigt dieser Aufsatz. So können z. B. bessere Aktivitäten und Selektivitäten als bei der homogenen Katalyse und zudem neuartige, effiziente Reaktionsmechanismen erhalten werden. Besonders spektakulär ist aber der Ausblick auf hochgeordnete metall-organische Katalysatoren, die „rational“ entwickelt, synthetisiert und strukturell eindeutig charakterisiert werden können, um maßgeschneiderte Katalysatoren zu erhalten.

## Aus dem Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	4851
<b>2. Immobilisierung chiraler homogener Katalysatoren</b>	4851
<b>3. Chirale metall-organische Katalysatoren</b>	4865
<b>4. Chirale Modifikatoren</b>	4870
<b>5. Di- und Polypeptide als chirale makromolekulare Katalysatoren</b>	4872
<b>6. Diastereoselektive heterogene Katalyse</b>	4874
<b>7. Fazit</b>	4876

## 1. Einleitung

Die Katalyse organischer Reaktionen ist der Schlüssel zu einer effizienten Synthese und hat eine enorme wirtschaftliche Bedeutung.<sup>[1]</sup> Der wachsende Bedarf der Lebenswissenschaften an enantiomerenreinen Verbindungen führte zu einer rasanten Zunahme von Methoden zur asymmetrischen Katalyse.<sup>[2]</sup> Hierbei stand lange Zeit die homogene Katalyse wegen ihrer hohen Selektivitäten und Aktivitäten im Vordergrund, trotz häufig teurer und schwer abtrennbarer, oft nicht wiederverwendbarer Katalysatoren. Enorme Fortschritte auf dem Gebiet der Festphasenchemie<sup>[3]</sup> ließen das interdisziplinäre Forschungsgebiet der stereoselektiven heterogenen Katalyse in den letzten Jahren schnell an Bedeutung gewinnen. Bekannte Vorteile der heterogenen Katalyse, die hierbei zum Tragen kommen können, sind die leichtere Abtrennung und effizientere Wiedergewinnung des Katalysators, geringere Metallverunreinigungen im Produkt, eine vereinfachte Handhabbarkeit und Prozessführung sowie in der Konsequenz geringere Kosten. Darüber hinaus zeigt sich immer mehr, dass heterogene Katalysatoren sogar selektiver als homogene sein können. Idealerweise wird angestrebt, die Vorzüge der homogenen und heterogenen Katalyse zu kombinieren: nämlich hohe Aktivität und Selektivität auf der einen und Abtrennbarkeit und Wiedergewinnung des Katalysators auf der anderen Seite.<sup>[4]</sup> Die verschiedenen Bereiche der asymmetrischen heterogenen Katalyse haben dabei sehr unterschiedliche Niveaus erreicht. Während die Immobilisierung homogener Katalysatoren durch Anbindung an feste Träger mittlerweile eine etablierte Methode ist und die industrielle Nutzung in greifbare Nähe rückt, befindet sich insbesondere das junge Gebiet der metall-organischen Katalysatoren in einer rasanten Entwicklungsphase.

Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über die asymmetrische heterogene Katalyse aus Sicht der organischen Chemie, über den Stand der Forschung, Limitierungen und

ihr Potenzial. Die heterogene asymmetrische Katalyse lässt sich hierfür in drei Gebiete einteilen: 1) Verwendung immobilisierter homogener Katalysatoren (Abschnitte 2 und 3), 2) Katalyse an Oberflächen, die selbst chiral sind oder auf denen sich chirale Modifikatoren befinden (Abschnitte 4 und 5) und 3) diastereoselektive Reaktionen chiraler Substrate an achiralen Katalysatoren (Abschnitt 6). Während die ersten Spezies in ihrem Profil den homogenen Katalysatoren ähneln, weisen die beiden letzteren ganz eigene Mechanismen auf, die keine Entsprechung in der homogenen Katalyse finden. Ein rascher Überblick über die Vor- und Nachteile der Methoden findet sich in Tabelle 1.

## 2. Immobilisierung chiraler homogener Katalysatoren

Die homogene asymmetrische Katalyse,<sup>[5]</sup> deren bahnbrechende Erfolge kürzlich mit dem Chemienobelpreis gewürdigt wurden, hat sich bereits in der industriellen Anwendung bewährt.<sup>[6]</sup> Die Effizienz dieser Prozesse ließe sich durch die Verwendung abgeleiteter heterogener Katalysatoren steigern, da diese leicht abtrennbar sind, mehrfach wiederverwendet werden können und Verunreinigung mit Metallsuren minimieren. Die Immobilisierung erfolgt, indem ent-

[\*] Dipl.-Chem. M. Heitbaum, Prof. Dr. F. Glorius  
Philipps-Universität Marburg  
Fachbereich Chemie  
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 6421-282-5562  
E-mail: glorius@chemie.uni-marburg.de  
Dr. I. Escher  
Bayer CropScience AG  
Chemistry Frankfurt  
Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt am Main (Deutschland)

**Tabelle 1:** Bewertungen der verschiedenen asymmetrischen heterogenen Katalysatortypen.

Vorteile	Nachteile
<b>Immobilisierte homogene Katalysatoren</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>+ viele bekannte homogene Systeme immobilisierbar</li> <li>+ vielfältige Anbindungsarten</li> <li>+ unterschiedlichste Träger können gewählt werden</li> <li>+ geeignet für schnelles Liganden-Screening</li> <li>+ einige Liganden kommerziell erhältlich</li> <li>+ breites Reaktionsspektrum</li> <li>+ z.T. bessere Selektivitäten als mit dem homogenen Katalysator</li> <li>+ weitgehend ausgereifte Methode mit planbaren Resultaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– teure Synthese, da Liganden meist zusätzlich funktionalisiert werden müssen</li> <li>– schwerer Zugang zu den aktiven Katalysezentren verlangsamt Reaktionen</li> <li>– geringe Katalysatorbeladung</li> <li>– Leaching-Probleme</li> <li>– eingeschränkte Bewegungsfreiheit des Katalysators kann Enantioselektivität vermindern</li> </ul>
<b>Metall-organische Systeme</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>+ relativ einfache Immobilisierungstechnik</li> <li>+ kein Träger nötig</li> <li>+ hohe Dichte aktiver Katalysatorzentren</li> <li>+ kristalliner Katalysator (noch selten), durch Röntgenstrukturanalyse charakterisierbar</li> <li>+ hohe Porosität</li> <li>+ häufig kein Leaching</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Synthese der modifizierten Liganden nötig</li> <li>– Struktur des Netzwerks nur schlecht vorhersagbar</li> </ul>
<b>Chirale Modifikatoren</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>+ präparativ einfache Systeme</li> <li>+ kostengünstig</li> <li>+ einzigartige Wirkmechanismen, ohne Entsprechung in der homogenen Katalyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nur wenige erfolgreiche Modifikator-Katalysator-Systeme bekannt</li> <li>– hohe Komplexität des Katalysesystems erschwert Neuentwicklungen</li> <li>– schwierige mechanistische Analyse und daher schwierige Reaktionsoptimierung</li> <li>– eingeschränktes Substratspektrum</li> </ul>
<b>Makromolekulare Katalysatoren</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>+ einfache Katalysatorsynthese, auch im großen Maßstab einsetzbar (Polypeptide)</li> <li>+ einzigartige Wirkmechanismen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nur wenige erfolgreiche Systeme</li> <li>– relativ geringe Umsatzfrequenz</li> <li>– schwierige mechanistische Analyse</li> <li>– eingeschränktes Substratspektrum</li> </ul>
<b>Diastereoselektive Katalyse</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>+ bekannte Wirkmechanismen</li> <li>+ robust und zuverlässig</li> <li>+ häufig gut planbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kosten für chirales Auxiliär</li> <li>– aufwändige Substratsynthese</li> <li>– Anbindung und Abspaltung des Auxiliärs erforderlich</li> </ul>

weder der chirale Ligand, das Metall oder der fertige Komplex kovalent oder nichtkovalent auf einem Träger gebunden wird (Abbildung 1). In einigen Fällen kann bereits die Ligandensynthese am heterogenen Träger erfolgen, was die Synthese und das Screening einer Ligandenbibliothek ermöglicht.<sup>[7]</sup> Dabei spielt die Wahl des geeigneten Trägermaterials eine wichtige, nur unvollständig verstandene Rolle. Zahlreiche Probleme können bei der Immobilisierung ho-

mogener Katalysatoren auftreten und die Leistungsfähigkeit des Katalysators einschränken:

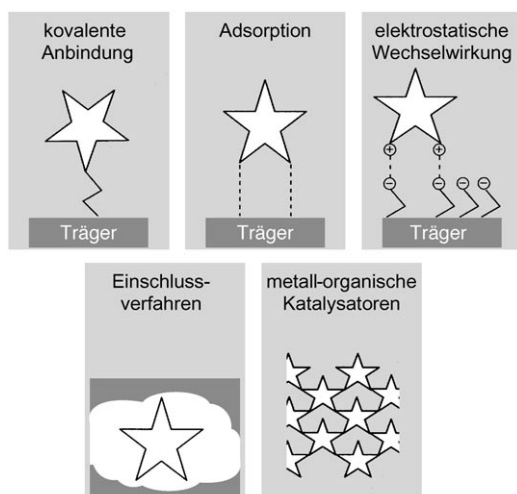
- unerwünschte Wechselwirkung zwischen dem Träger und dem Metall-Ligand-Komplex;
- Beeinflussung der für die Enantioinduktion optimalen Katalysatorgeometrie durch den Träger;
- eingeschränkter Zugang zum aktiven Zentrum;



Maja Heitbaum, geboren 1981 in Frankfurt, studierte von 2000 bis 2005 Chemie an der Philipps-Universität Marburg. Sie ist zurzeit Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Prof. Frank Glorius und beschäftigt sich dort mit asymmetrischen Hydrierungen von aromatischen und heteroaromatischen Verbindungen.



Frank Glorius erhielt seine chemische Ausbildung an der Universität Hannover, der Stanford University (Prof. Paul A. Wender), am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim, an der Universität Basel (Prof. Andreas Pfaltz) und an der Harvard University (Prof. David A. Evans). Im Jahr 2001 begann er seine unabhängigen Forschungsarbeiten am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung (Prof. Alois Fürstner), und seit 2004 ist er Professor für Organische Chemie an der Philipps-Universität Marburg. Seine Forschungen gelten der Entwicklung neuer Katalysekonzepte und ihrer Anwendung in der organischen Synthese.



**Abbildung 1.** Strategien zur Immobilisierung chiraler homogener Katalysatoren (als Sterne dargestellt).

- unzureichende Stabilität der Anknüpfung oder des Katalysators auf dem Träger mit der Folge des Ausblutens („Leaching“);
- Isolierung von Katalysatorzentren, die in der Reaktion zusammenarbeiten müssen.<sup>[8]</sup>

In diesem Abschnitt werden die unterschiedlichen Immobilisierungsstrategien kurz erläutert und anhand aktueller Beispiele erfolgreich immobilisierter, privilegierter Liganden<sup>[5c]</sup> illustriert. Es wurden aus der Fülle der Beispiele einige derjenigen Arbeiten ausgewählt, bei denen der heterogenisierte Katalysator eine dem homogenen vergleichbare oder bessere Selektivität aufweist. Der Schwerpunkt wurde auf immobilisierte Metall-Ligand-Komplexe gelegt.<sup>[9]</sup> Immobilisierte Enzyme<sup>[10]</sup> sowie lösliche polymergebundene<sup>[9c,11]</sup> oder dendrimere Katalysatoren,<sup>[12]</sup> mit denen in den letzten Jahren ebenfalls beachtliche Ergebnisse erzielt wurden, werden nicht berücksichtigt.

## 2.1. Kovalente Anbindung an einen Träger

Eine klassische Methode, um einen chiralen homogenen Liganden oder dessen Metallkomplex zu immobilisieren, ist



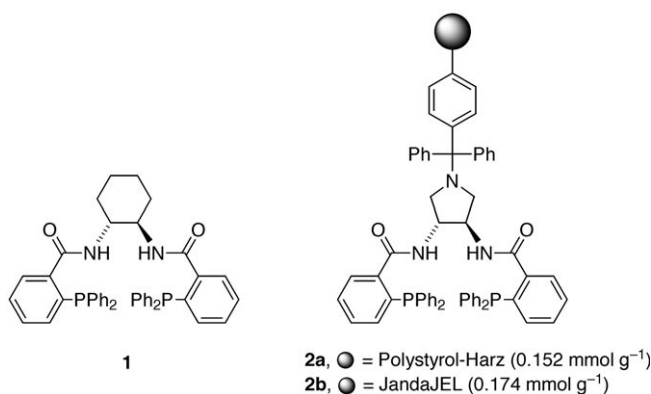
*Iris Escher erhielt ihre chemische Ausbildung an der Universität Hannover (Diplom), der Stanford University (DAAD-Austausch, Dr. J. Griffin), am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, an der Universität Basel (Promotion bei Prof. Andreas Pfaltz) und an der Harvard University (Postdoc bei Prof. G. Verdine). 2001 begann sie als Laborleiterin bei Bayer und wechselte 2002 zu Bayer CropScience, wo sie momentan an Herbiziden forscht. Ihr Hauptforschungsinteresse gilt der Synthese von neuen Wirkstoffen für den Pflanzenschutz.*

die Copolymerisation mit einem Monomer oder seine kovalente Bindung an ein geeignetes Trägermaterial, wie z.B. funktionalisierte Polymere, anorganische Oxide, Nanoröhren etc. Die Modifizierung des chiralen Liganden, der ideale Abstand zwischen Träger und Katalysator, die Länge und Flexibilität der anbindenden Kette, der Belegungsgrad, die Zugänglichkeit der aktiven Katalysezentren und die Wahl des Lösungsmittels sind einige Faktoren, die die katalytische Aktivität und Selektivität des immobilisierten Metallkomplexes beeinflussen.

Dabei können zwei gegensätzliche Strategien – die Vermeidung oder die gezielte Herbeiführung von Wechselwirkungen des Katalysators mit dem Träger – das Katalysatorverhalten positiv beeinflussen. Meist wird eine möglichst geringe Beeinflussung des Katalysators durch den Träger angestrebt. Hierzu sollte die Anbindungsstelle am Liganden möglichst weit vom aktiven Katalysezentrum entfernt sein und zudem eine flexible, langkettige Verbindung zwischen Träger und Katalysator oder ein gut schwellbares Polymer verwendet werden. Erfolgt die Anbindung hingegen in unmittelbarer Nähe des aktiven Katalysatorzentrums, so verändern sich dessen Eigenschaften, und es wurden in einigen wenigen Fällen verbesserte Ergebnisse erzielt.

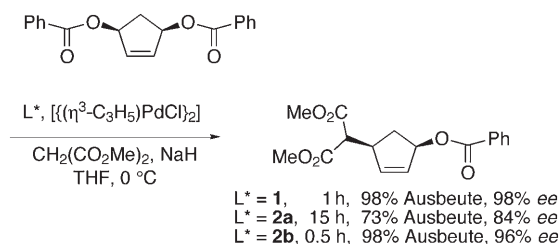
### 2.1.1. Kovalente Anbindung an polymere Harze

Infolge der vielfach bewährten Anwendung der in den sechziger Jahren entwickelten Merrifield-Peptid-Festphasensynthese hat sich die kovalente Anbindung von chiralen Liganden an funktionalisierte polymere Harze zu einer verbreiteten und gut etablierten Strategie entwickelt. Neben den nur leicht vernetzten Merrifield-Harzen (Poly(styroldivinylbenzol)polymere)<sup>[13]</sup> wurden unter anderem JandaJEL (Polystyrolpolymere mit einem von Tetrahydrofuran abgeleiteten Vernetzer),<sup>[14]</sup> TentaGel (Polystyrol-Poly(ethylenglycol)-OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sup>[15]</sup> und andere PS-PEGs (Polystyrol-Polyethylenglycol-Harze)<sup>[16]</sup> erfolgreich zur Anbindung von chiralen Metall-Ligand-Komplexen verwendet. Han und Mitarbeiter entwickelten den Liganden **2** nach Vorbild des chiralen Trost-Liganden **1**, um die Wechselwirkung des Katalysators mit dem Träger zu minimieren und ersetzten dazu das Cyclohexyldiaminfragment durch ein Pyrrolidin (Schema 1).<sup>[17]</sup> Es wurde zudem gezeigt, dass verschiedene



**Schema 1.** Trost-Ligand **1** und immobilisierte Variante **2a,b**.

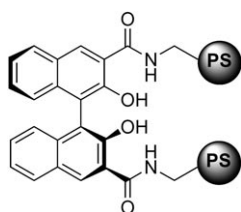
Träger einen unterschiedlichen Effekt auf die katalytische Leistung in der Palladium-katalysierten Desymmetrisierung von 1,4-Bis(benzoyloxy)cyclopent-2-en mit Malonsäuredimethylester haben (Schema 2). Während in der Katalyse mit



**Schema 2.** Palladium-katalysierte Desymmetrisierung.

dem JandaJEL-gebundenen Liganden **2b** ähnlich gute Ergebnisse wie mit dem analogen homogenen Katalysator **1** erzielt wurden, war der von Ligand **2a** abgeleitete Katalysator deutlich weniger aktiv und selektiv. Im Unterschied zum klassischen Merrifield-Harz enthält das JandaJEL-Harz flexible, langkettige, von Tetrahydrofuran abgeleitete Vernetzer. Es wird vermutet, dass die daraus resultierende bessere Schwellbarkeit in organischen Lösungsmitteln dem angebundenen Komplex mehr Freiheitsgrade gibt, sodass er sich dem homogenen System ähnlicher verhalten kann.

In einem der seltenen Fällen, in denen Wechselwirkungen mit einem Polymer zur verbesserten Selektivität führten, knüpften Chan und Mitarbeiter modifiziertes Binol (1,1'-Bi-2-naphthol) über Amidbindungen in 3,3'-Position an Polystyrol (Schema 3).<sup>[18]</sup> In der Titan-katalysierten Addition von



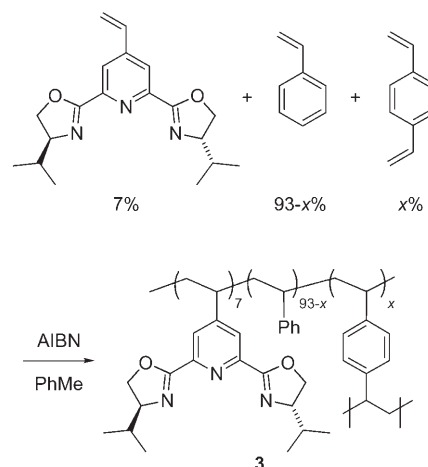
**Schema 3.** In 3,3'-Position an Polystyrol (PS) angebundenes Binol.

Diethylzink an Aldehyde wurden mit diesem Liganden bei gleichem Umsatz deutlich bessere Enantioselektivitäten als mit homogenem Binol erzielt (Benzaldehyd: 97 bzw 91.5% ee). Die Autoren erklären den positiven Effekt des Polymers mit seiner unmittelbaren Nähe zum katalytisch aktiven Metall und einer damit verbundenen stärkeren konformativen Starrheit des Metallkomplexes. Zudem kann auch eine immobilisierungsbedingte Beeinflussung des Bisswinkels des Liganden von Bedeutung sein.

#### 2.1.2. Kovalente Anbindung durch Copolymerisation

Die Copolymerisation geeigneter Monomere ermöglicht den Einbau der chiralen „Information“ in das Grundgerüst des heterogenen Katalysators. Beispiele umfassen die radi-

kalische Polymerisation von vinylmodifizierten Liganden mit Styrol und Divinylbenzol<sup>[19]</sup> (Schema 4) oder von Aminen mit Isocyanaten zu Polyurethanen.<sup>[20]</sup> Dabei ist die Zugänglich-



**Schema 4.** Radikalische Copolymerisation mit einem PyBox-Derivat.

keit des aktiven Katalysatorzentrums, die unter anderem vom Vernetzungsgrad abhängt, für dessen Aktivität und Selektivität entscheidend, wobei die Schwellbarkeit des Copolymers in organischen Lösungsmitteln mit zunehmendem Vernetzungsgrad abnimmt.

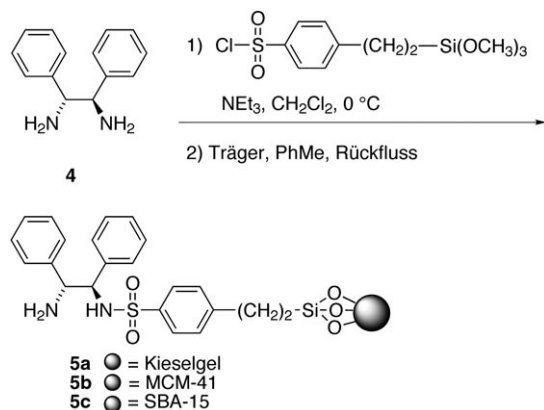
Für eine effiziente Synthese einer Ligandenbibliothek kann alternativ erst ein funktionalisiertes Copolymer hergestellt werden, an dem im zweiten Schritt die chiralen Liganden aufgebaut werden. Beispielsweise wurde ein mit enantiomerenreinen Epoxiden funktionalisiertes Copolymer mit unterschiedlichen Aminen zu einer Serie von immobilisierten Aminoalkoholen umgesetzt. Anschließend wurden diese Liganden erfolgreich in der Ruthenium-katalysierten asymmetrischen Transferhydrierung von Acetophenon getestet.<sup>[21]</sup>

#### 2.1.3. Kovalente Anbindung an anorganische Trägermaterialien

Anorganische Materialien haben als Trägermaterial gegenüber organischen Polymeren einige Vorteile: Ihre starre Struktur verhindert das Aggregieren der aktiven Katalysatoren, sie schwellen nicht an, und sie lösen sich in organischen Lösungsmitteln nicht auf.<sup>[22]</sup> Die beiden letzten Punkte sind besonders für die Verwendung als stationäre chirale Phase in einem kontinuierlichen Prozess wichtig. Darüber hinaus zeigen anorganische Trägermaterialien bessere thermische und mechanische Stabilität unter Katalysebedingungen.

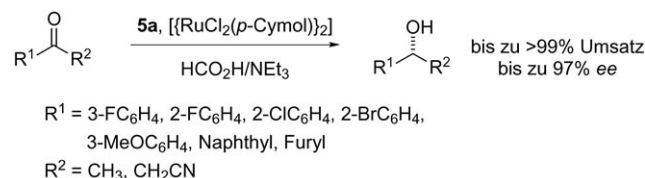
Unter anderem wurden Zeolithe und andere mesoporöse Materialien (Porengröße zwischen 2 und 50 nm),<sup>[23]</sup> die sich neben einer großen Oberfläche durch leicht zugängliche Poren auszeichnen, zur kovalenten Immobilisierung von asymmetrischen Katalysatoren verwendet.<sup>[24]</sup> Besonders wichtig sind hierbei MCM-41 („mobile crystalline material“, geordnete hexagonale Phase, typischerweise 30–40 Å Porendurchmesser, mit sehr hoher Porosität und daher im Vergleich zu anderen anorganischen Materialien geringer mechanischer Stabilität),<sup>[23d]</sup> MCM-48 (geordnete kubische Phase),

Grace332 (ca. 19 Å Porendurchmesser), USY („ultra-stabilized zeolite y“, 12–30 Å Porendurchmesser), SBA 15 (geordnet hexagonal, 46–300 Å Porendurchmesser)<sup>[23b]</sup> und nichtporöses Kieselgel wie z. B. Carbosil. Generell verknüpft man bei der Immobilisierung die an der Oberfläche oder in den Poren zur Verfügung stehenden Silanolgruppen mit einer funktionalisierten Kette (z. B. einem Trialkoxysilan), die bereits den Liganden oder Katalysator trägt oder anschließend mit ihm umgesetzt wird (Schema 5).<sup>[25]</sup> Die Anbindung von



**Schema 5.** Immobilisierung auf anorganischen Trägern.

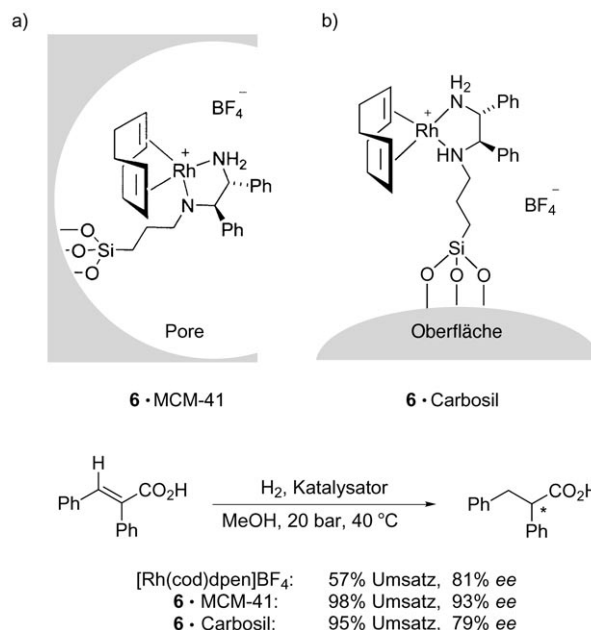
Ligand-Linker-Bausteinen ermöglicht die rasche Immobilisierung auf verschiedenen Trägern. Im Fall von Ligand **5** wurden in der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung aromatischer Ketone die besten Ergebnisse erhalten, wenn auf Kieselgel (**5a**) immobilisiert wurde (Schema 6).<sup>[26]</sup>



**Schema 6.** Ruthenium-katalysierte Transferhydrierung.

Bei mesoporösen Materialien kann der Katalysator auf der Oberfläche oder in den Poren des Trägers gebunden werden. Durch Umsetzung der an der Oberfläche exponierten Silanolgruppen mit einem Silylierungsreagens wie Diphenylsilyldichlorid und anschließende Immobilisierung des chiralen Liganden kann eine selektive Anbindung in den Poren erreicht werden.<sup>[27]</sup> Die ausschließliche Anbindung des Katalysators in der Pore kann sich vorteilhaft auf die Selektivität der Katalyse auswirken, indem entweder der aktive Komplex konformativ<sup>[27,28]</sup> oder der Zugang des Substrats zum Katalysator eingeschränkt wird.<sup>[29]</sup> Thomas und Mitarbeiter fanden, dass nach Anbindung des chiralen Liganden (*R,R*)-Diphenylethylendiamin (dpn) in der Pore von MCM-41 ein deutlich höherer Enantiomerenüberschuss in der asymmetrischen Hydrierung von Phenylzimtsäure resultiert

als mit dem homogenen Katalysator (93 bzw. 81 % ee, Schema 7a).<sup>[29]</sup> Dieser Effekt wurde nicht beobachtet, wenn der Katalysator an der konvexen Oberfläche von nichtporösem Kieselgel (Carbosil) immobilisiert war (Schema 7b), und

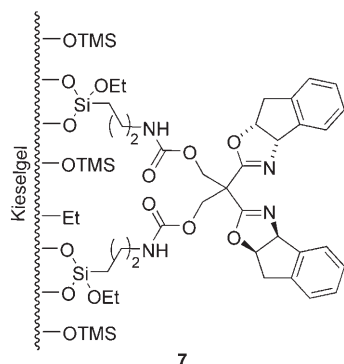


**Schema 7.** Asymmetrische Hydrierung von Phenylzimtsäure.

wurde auf den eingeschränkten Zugang des Substrats zum aktiven Katalysator in der konkaven Pore zurückgeführt. Außerdem konnte **6-MCM-41** zweimal wiederverwendet werden (90 % ee).

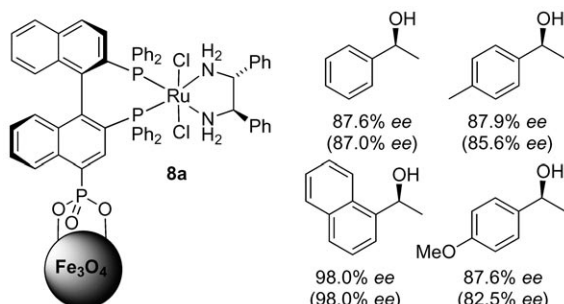
Darüber hinaus wurde der Einfluss der Porengröße durch die Verwendung verschiedener immobilisierter chiraler, kationischer Rhodium- und Palladium-Komplexe systematisch untersucht. Diese Komplexe wurden ionisch über ein an der Porenoberfläche befindliches Triflat an mehrere kommerziell erhältliche Silicate mit variierenden Porengrößen (38–250 Å Porendurchmesser) gebunden. Man fand, dass die Selektivität in der asymmetrischen Hydrierung von Phenylglyoxylsäuremethylester mit zunehmender Porengröße abnimmt.<sup>[30]</sup>

Die Oberflächenpassivierung kann nicht nur zur gezielten Ligandenanbindung in der Pore verwendet werden, sondern auch zur gezielten Veränderung der chemischen Umgebung des Katalysators nach dessen Immobilisierung und damit zur Verbesserung seiner katalytischen Eigenschaften. Lemaire et al. konnten erstmals mit dem auf Kieselgel immobilisierten Bisoxazolinokatalysator **7** (Schema 8) in der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit *N*-Acryloyloxazolidinon einen linearen Zusammenhang zwischen steigendem Passivierungsgrad der Oberfläche und erzielter Enantioselektivität nachweisen (Anstieg von 58 auf 80 % ee).<sup>[31]</sup> Diese Verbesserung der Selektivität wurde auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet,<sup>[32]</sup> ist aber nicht auf alle Systeme übertragbar.<sup>[33]</sup> Die Autoren spekulieren, dass durch die Silylierung der freien OH-Gruppen des Silanols die Bildung von ebenfalls katalytisch aktiven, achiralen Silanol-Metall-Komplexen verhindert wird.



**Schema 8.** Bisoxazolin-Ligand, immobilisiert auf einer passivierten Kieselgel-Oberfläche.

Auch kristalline Nanopartikel eignen sich aufgrund ihrer großen Oberfläche gut für die Immobilisierung chiraler Katalysatoren. Lin et al. konnten zeigen, dass superparamagnetische Magnetit-Nanopartikel ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), die intrinsisch nicht magnetisch sind, aber durch einen externen Magneten leicht magnetisiert werden können, ein geeignetes Trägermaterial für Ru-Binap-dpen-Komplexe (Binap: 2,2'-Bis(diphenylphosphan)-1,1'-binaphthyl) sind.<sup>[34]</sup> Es wurden zwei Materialien verwendet: einmal durch thermischen Zerfall (**8a**) und einmal durch Cofällung erzeugte Nanopartikel (**8b**). In allen Fällen wurden mit **8a** in der asymmetrischen Hydrierung von Ketonen (Schema 9) bei stets vollständigem Umsatz leicht



**Schema 9.** Asymmetrische Hydrierung von Acetophenonderivaten mit magnetisch abtrennbarem, immobilisiertem Katalysator (in Klammern Ergebnisse des homogenen Ru-Binap-dpen-Komplexes).

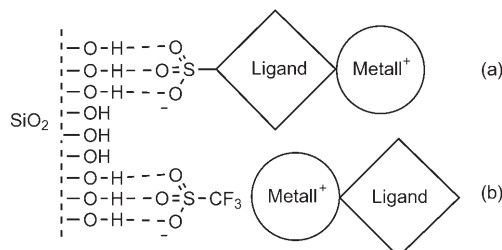
bessere Enantioselektivitäten als mit homogenem Ru-Binap-dpen erzielt.<sup>[34]</sup> Nach der asymmetrischen Hydrierung von Acetonaphthon konnte der immobilisierte Katalysator **8b** durch einfaches „magnetisches“ Dekantieren abgetrennt und ohne Verlust an Umsatz und Enantioselektivität (100 % Umsatz, 97–98 % ee) bis zu 14-mal wiederverwendet werden.

## 2.2. Nichtkovalente Anbindung an ein Trägermaterial

### 2.2.1. Anbindung durch Adsorption

Die einfache Physisorption eines chiralen Liganden oder Ligand-Metall-Komplexes auf einem Träger durch Van-der-Waals-Wechselwirkungen ist eine attraktive Methode, da

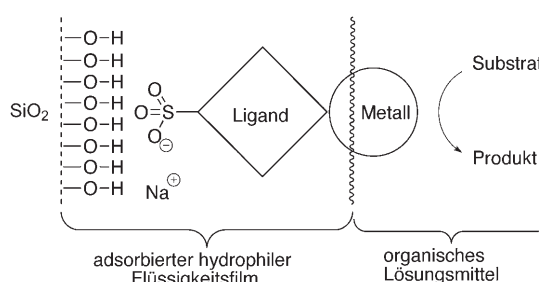
hierfür keine Modifizierung des Liganden nötig ist. Allerdings resultieren meist nur relativ schwach angebundene Komplexe. Die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen, insbesondere die eines geeigneten Lösungsmittels, ist daher eine schwierige Aufgabe. Die Stabilität lässt sich signifikant verbessern, wenn ein chiraler Ligand-Metall-Komplex über Wasserstoffbrücken<sup>[35]</sup> z. B. auf Kieselgel immobilisiert wird. Dafür kann z. B. ein Sulfonat in die Ligandstruktur eingebracht werden, das mit den polaren Silanolen über Wasserstoffbrücken wechselwirkt (Schema 10 a). Alternativ kann ein



**Schema 10.** Anbindung von Metallkomplexen durch Wasserstoffbrückenbindungen über a) den Liganden oder b) das Gegenanion.

kationischer Komplex über ein wasserstoffbrückengebundenes Gegenanion, z. B. ein Triflat, immobilisiert werden, ohne dass die Struktur des chiralen Liganden modifiziert werden muss (Schema 10 b).<sup>[36]</sup>

Ein interessanter Ansatz ist die Immobilisierung einer hydrophilen Phase, z. B. Wasser oder Ethylenglycol, in der der chirale Komplex gelöst ist, auf einem hydrophilen Träger wie Kieselgel oder Glas (SAPC: supported aqueous-phase catalyst).<sup>[37]</sup> Die Katalyse findet an der Phasengrenze zwischen dem hydrophilen immobilisierten Flüssigkeitsfilm und dem organischen Lösungsmittel statt, wobei die zur Verfügung stehende Grenzfläche durch den heterogenen Träger signifikant vergrößert wird. Der entsprechende chirale Ligand muss hydrophil sein, was z. B. durch Einführung von Sulfonatgruppen erreicht werden kann (Schema 11).<sup>[38]</sup> Der immobi-

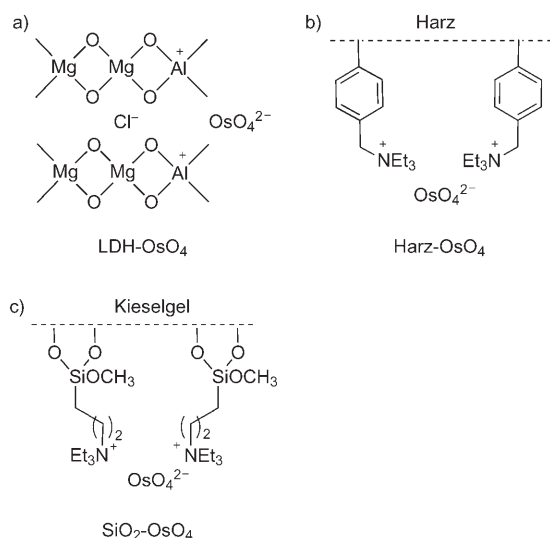


**Schema 11.** Wirkungsweise eines SAP-Katalysators.

lisierte Komplex kann durch einfache Filtration wiedergewonnen und erneut verwendet werden. Auch wenn bisher nur wenige asymmetrische Anwendungen bekannt sind – etwa in der Synthese von Naproxen (Abschnitt 2.3.1.2) –, ist zu erwarten, dass diese Technik wachsende Bedeutung in der Übergangsmetallkatalyse erlangen wird.

### 2.2.2. Anbindung durch Ionenaustausch

Ionenaustausch zwischen einem chiralen kationischen Ligand-Metall-Komplex und einem sauren Harz ist eine elegante Methode zur Immobilisierung durch elektrostatische Wechselwirkungen. Unter anderem wurde dieses Verfahren in Kupfer-katalysierten Aziridinierungen von Alkenen,<sup>[39]</sup> enantioselektiven Dehydrierungen,<sup>[40]</sup> Diels-Alder-Reaktionen<sup>[41]</sup> und Imino-En-Reaktionen<sup>[42]</sup> angewendet (siehe Abschnitt 2.3.3.2). Da durch Ionenaustausch das Metall direkt immobilisiert werden kann, ist diese Methode auch prädestiniert, Verbindungen teurer oder toxischer Metalle, z.B. Osmiumtetroxid, einfach wiederzugewinnen.<sup>[43]</sup> Choudary und Mitarbeiter waren die ersten, die  $\text{OsO}_4^{2-}$  in schichtförmigen Doppelhydroxiden (LDHs; layered double hydroxides) immobilisierten.<sup>[44]</sup> LDHs enthalten alternierende Schichten von kationischem  $\text{M(II)}_{1-x}\text{M(III)}_x(\text{OH})_2^{x+}$  und anionischem  $\text{A}^{n-} \cdot z\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[45]</sup> Nach Austausch von Chlorid gegen  $\text{OsO}_4^{2-}$  in  $\text{Mg}_{1-x}\text{Al}_x(\text{OH})_2(\text{Cl})_x \cdot z\text{H}_2\text{O}$ -Kristallen ( $x=0.25$ ) erhält man eine ionische Verbindung LDH- $\text{OsO}_4$ , in der sich das Metall an der Oberfläche und nicht im interlamellaren Raum befindet (Schema 12 a).



**Schema 12.** Immobilisierung von  $\text{OsO}_4^{2-}$  durch Ionenaustausch.

Der LDH- $\text{OsO}_4$ -Katalysator zeigte nicht nur sehr hohe Aktivität und Selektivität in der asymmetrischen Dihydroxylierung von *trans*-Stilben (96 % Ausbeute, 99 % *ee*), sondern lieferte auch gute, dem homogenen Katalysator vergleichbare Ergebnisse mit Zimtsäureestern (93–96 % Ausbeute, 99 % *ee*) und Allylarylethern (94 % Ausbeute, 77 % *ee*). Mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) als Co-oxidationsmittel konnte LDH- $\text{OsO}_4$  dreimal ohne Selektivitätsverlust in der asymmetrischen Dihydroxylierung von  $\alpha$ -Methylstyrol wiederverwendet werden, während sich mit  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  und molekularem Sauerstoff eine signifikante Desaktivierung ergab, die mit dem kompetitiven Austausch von  $\text{OsO}_4^{2-}$ -Ionen gegen Cyanoferrate bzw. Phosphate erklärt wurde.<sup>[46]</sup> Der Osmiumverlust in Gegenwart von  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  wird nicht beobachtet, wenn  $\text{OsO}_4^{2-}$  durch Io-

nen austausch mit quartären Ammoniumsalzen an ein Polymer wie z.B. chlormethyliertes Styroldivinylbenzol-Copolymer (Merrifield-Harz, Harz- $\text{OsO}_4$ , Schema 12 b) oder Kieselgel ( $\text{SiO}_2\text{-OsO}_4$ , Schema 12 c) immobilisiert wurde (Tabelle 2). Hierbei zeigt Harz- $\text{OsO}_4$  wegen der Schwellbarkeit des

**Tabelle 2:** Asymmetrische Dihydroxylierung mit LDH- $\text{OsO}_4$  und Harz- $\text{OsO}_4$ .

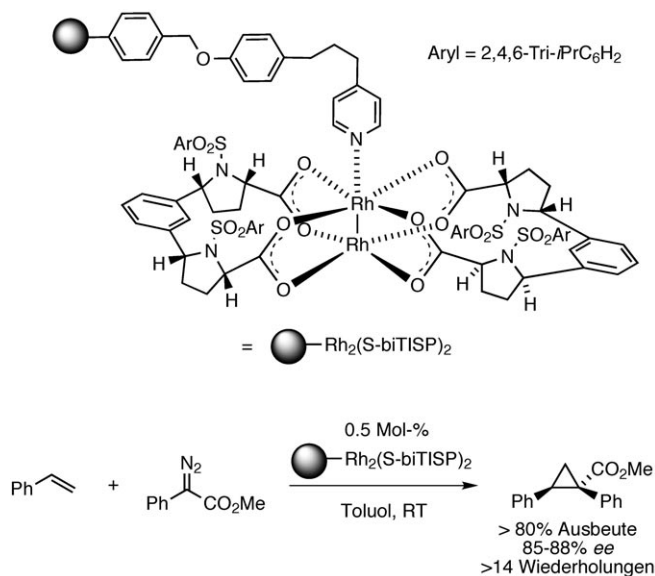
$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph} \xrightarrow[\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{K}_2\text{CO}_3 \text{ oder NMO}]{\text{Katalysator (1 Mol-}\%) \text{ (DHQD)}_2\text{AQN (1 Mol-}\%) \text{ tBuOH/H}_2\text{O}}$ $\text{Ph}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{Ph}$					
Nr.	Olefin	Katalysator	Cooxidationsmittel	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]
1	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$	LDH- $\text{OsO}_4$	NMO	96	99
2	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$	Harz- $\text{OsO}_4$	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	95	99
3	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$	LDH- $\text{OsO}_4$	NMO	97	97
4	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$	Harz- $\text{OsO}_4$	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	92	98
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}_2$	Harz- $\text{OsO}_4$	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	85	82

Polymers in organischen Lösungsmitteln eine höhere Aktivität als  $\text{SiO}_2\text{-OsO}_4$  und eignet sich auch ausgezeichnet für die asymmetrische Dihydroxylierung aliphatischer Olefine (z.B. 1-Octen, 90 % Ausbeute, 84 % *ee*).<sup>[47]</sup> Des Weiteren wurde LDH- $\text{OsO}_4$  für die asymmetrische Oxidation von Sulfiden (bis zu 51 % *ee*) verwendet.<sup>[48]</sup>

### 2.2.3. Andere nichtkovalente Anbindungen

Der Einschluss chiraler Katalysatoren in einem Träger („Flaschenschiff“-Katalysatoren) ist die einzige Immobilisierungsart, die ohne Wechselwirkungen zwischen dem Ligand-Metall-Komplex und dem Trägermaterial auskommt. Chirale Komplexe können auf zweierlei Weise durch Einschlussverfahren immobilisiert werden. Entweder wird der Komplex sukzessiv in der Pore eines mesoporenen Materials aufgebaut,<sup>[49]</sup> oder der vorab hergestellte Komplex wird durch Polymerisation in einem Sol-Gel oder in einem Polydimethylsiloxanfilm (PDMS) eingeschlossen. In beiden Fällen müssen Synthesemethoden verwendet werden, die sowohl der Träger als auch der Katalysator vertragen. Wird der Träger um den vorab synthetisierten Ligand-Metall-Komplex herum aufgebaut, so können unterschiedlich große Hohlräume entstehen, mit meist ungünstigen Folgen für die Selektivität des Katalysators. Zudem müssen die Porenöffnungen des Trägers kleiner als der eingeschlossene Metall-Ligand-Komplex sein, um ein Ausbluten zu verhindern (Abbildung 1), was aufgrund von Stofftransportproblemen zu einer starken Verlangsamung der Reaktion führt.<sup>[50]</sup> Aus diesen Gründen wurden nur recht wenige hochselektive Systeme in der Literatur beschrieben. Beispielsweise wurde Rh-MeDuPhos in einer PDMS-Membran immobilisiert und in der asymmetrischen Hydrierung von C=C-Bindungen verwendet. Dieser Katalysator lieferte ebenfalls hohe Enantioselektivitäten (96 gegenüber 98 % *ee* mit dem homogenen Katalysator), allerdings bei zehnmal geringerer Reaktionsgeschwindigkeit (Abschnitt 2.3.2.1).<sup>[51]</sup>

Eine völlig andere, sehr effektive Methode entwickelten Davies und Mitarbeiter. Durch koordinative Wechselwirkungen immobilisierten sie Dirhodium-Komplexe für die asymmetrische intermolekulare Cyclopropanierung und C-H-Aktivierung von Donor/Acceptor-substituierten Carbenoiden.<sup>[52]</sup> Dabei koordiniert ein Pyridin, das über einen Wang-Linker an ein hochgradig vernetztes Polymer (Argopore) geknüpft ist, an einen chiralen Dirhodium-Komplex (Schema 13). Ein Teil der Immobilisierung wurde zudem auf



**Schema 13.** Koordinativ immobilisierter Dirhodium-Komplex in der asymmetrischen Cyclopropanierung.

eine zusätzliche Mikroumhüllung zurückgeführt, während ein Freigabe-Einfang-Mechanismus (Boomerang-Mechanismus) ausgeschlossen wurde. Diese koordinative Immobilisierung hat den Vorteil, dass 1) keiner der chiralen Liganden am Rhodium modifiziert werden muss, sodass die für die Selektivität notwendige Struktur des chiralen Komplexes nicht beeinträchtigt wird, 2) zwar eines der beiden Rhodium-Atome koordiniert und dadurch deaktiviert wird, das andere aber für die Katalyse weiter zur Verfügung steht, und 3) sie direkt auf eine Vielzahl von chiralen Dirhodium-Komplexen angewendet werden kann.<sup>[53]</sup> Beispielsweise wurde in der Cyclopropanierung von Styrol der Katalysator bis zu 15-mal ohne Verlust an Selektivität oder Ausbeute wiederverwendet, lediglich die Reaktivität nahm dabei ab (Schema 13). Koordinative Metall-Ligand-Wechselwirkungen dienen auch zur Immobilisierung metall-organischer Netzwerke (siehe Abschnitt 3).

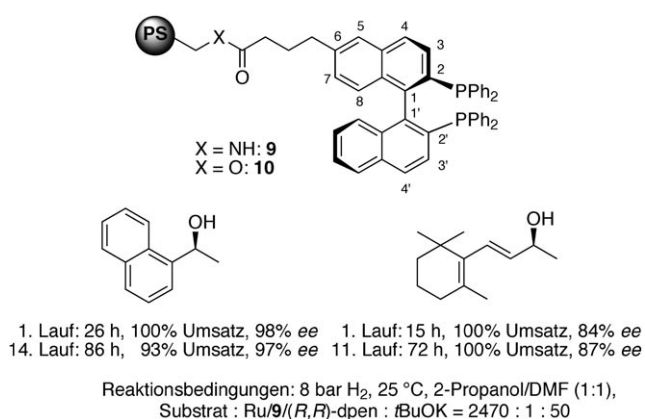
### 2.3. Immobilisierung privilegierter<sup>[54]</sup> chiraler Katalysatoren

Die folgenden Abschnitte sind entsprechend der Gliederung der Abschnitte 2.1 und 2.2 über die unterschiedlichen Immobilisierungsarten aufgebaut.

#### 2.3.1. Binap-Metall-Komplexe

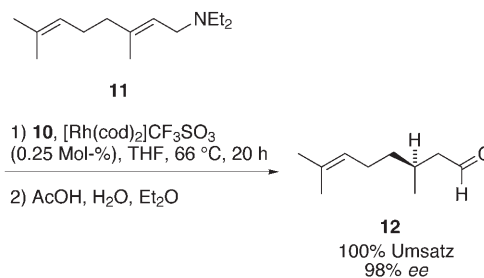
##### 2.3.1.1. Kovalente Anbindung von Binap

Der Binap-Ligand zählt zu den erfolgreichsten chiralen Liganden in der asymmetrischen Katalyse und wurde daher oft für die Erprobung neuer Immobilisierungstechniken verwendet. Mit dem in 6-Position über ein Alkylamid an Polystyrol (PS) angebondenen Binap **9** erzielten Bayston und Mitarbeiter in der Ruthenium-katalysierten Hydrierung von  $\beta$ -Ketoestern hohe Aktivitäten und Enantioselektivitäten (z. B. für CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, 99% Ausbeute, 97% ee).<sup>[54]</sup> Noyori et al. erzielten mit dem gleichen PS-Binap-Liganden **9** exzellente Enantioselektivitäten und Turnoverzahlen (TON) in der Ruthenium-[(*R,R*)-dppe]-katalysierten Hydrierung von Ketonen; z. B. wurde in der Hydrierung von Acetonaphthon eine TON von 33000 in insgesamt 14 Experimenten erreicht (Schema 14).<sup>[55]</sup>



**Schema 14.** Enantioselektive Ruthenium-katalysierte Hydrierungen mit dem PS-gebundenen Binap-Liganden **9**.

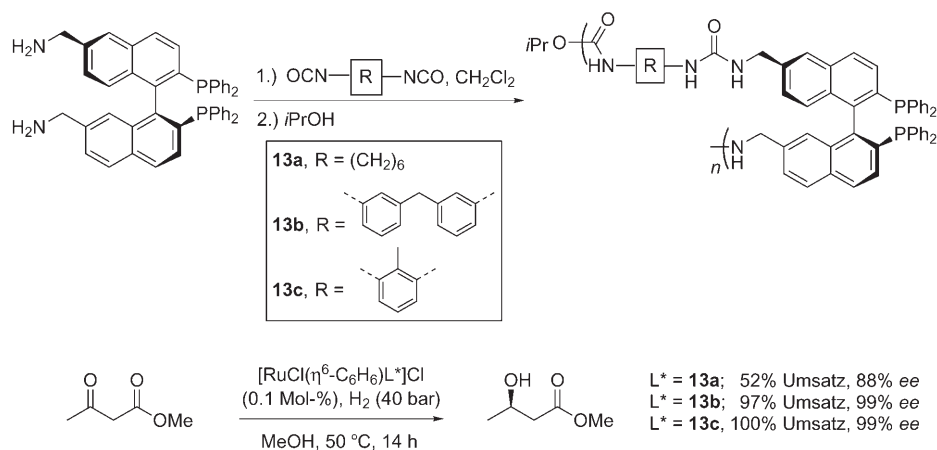
Binap auf Polystyrol **10** ist kommerziell erhältlich und wurde bereits in der Palladium-katalysierten Mukaiyama-Aldolreaktion und der asymmetrischen Mannich-Reaktion eingesetzt.<sup>[56]</sup> In der industriell interessanten Isomerisierung von (*E*)-Diethylgeranylamin (**11**) zu (*S*)-Citronellal (**12**) konnte **10** – mit zum homogenen System vergleichbar guter Aktivität und Selektivität (100% Umsatz, 98% ee) – sogar bis zu 37-mal durch einfaches Dekantieren oder Filtrieren zurückgewonnen und wiederverwendet werden (Schema 15).<sup>[57]</sup>



**Schema 15.** Isomerisierung von (*E*)-Diethylgeranylamin (**11**) zu (*S*)-Citronellal (**12**).

Die Anbindung von Binap-Derivaten an unter den Reaktionsbedingungen lösliche Polymere, wie Polyester und PEG, die ebenfalls zu sehr guten Ergebnissen geführt haben, sind nicht Gegenstand dieses Aufsatzes.<sup>[9c,11]</sup>

Lemaire und Mitarbeiter bevorzugten statt der Anknüpfung an ein bereits existierendes Polymer die Immobilisierung von 6,6'-Diaminomethyl-Binap durch Copolymerisation mit Diisocyanaten zu Polyharnstoffen (**13**, Schema 16).<sup>[20,58]</sup> Mit



**Schema 16.** Immobilisierung von 6,6'-Diaminomethyl-Binap durch Copolymerisation mit Diisocyanaten.

zunehmender Starrheit der verknüpfenden Gruppe R wurden mit den resultierenden Ru-Komplexen in der asymmetrischen Hydrierung von Acetessigsäuremethylester gute bis sehr gute Enantioselektivitäten erzielt. Außerdem lässt sich Polymer **13c** dreimal ohne Aktivitäts- oder Reaktivitätsverlust wiederverwenden. Zusätzliche Vernetzung mit Triisocyanatol (30%) führte hingegen zu deutlichen Aktivitäts- und Selektivitätsverlusten (35% Ausbeute, 9% ee). Zum Teil wurden mit diesen Polyharnstoffen auch gute Ergebnisse in der Ruthenium-katalysierten Hydrierung von olefinischen Doppelbindungen erzielt.<sup>[59]</sup>

Pu et al. verwendeten Poly(Binap) (hergestellt durch Suzuki-Miyaura-Kupplung von 1,4-Dibrom-2,5-dialkylbenzol mit einem chiralen Binap-Boronsäureester) in der Ruthenium-katalysierten Reduktion von Arylmethylketon in Gegenwart von (*R,R*)-dppe (99% Umsatz, 90% ee).<sup>[60]</sup>

Sterisch aufwändige Substituenten in 4,4'-Position von Binap-Derivaten können sich positiv auf die asymmetrische Induktion in der Ruthenium-katalysierten Hydrierung von  $\beta$ -Ketoestern auswirken.<sup>[61]</sup> Das gilt auch, wenn diese 4,4'-Position für eine Anbindung in der Pore von mesoporösem SBA-15 (**14**) (BJH-Messung der Porengröße nach Immobilisierung des Ru-Komplexes: 96 Å) genutzt wird (Schema 17). Acetessigsäuremethylester konnte mit 98.6% ee hydriert werden, wobei sich der heterogene Katalysator **14** bis zu dreimal bei vollständigem Umsatz und geringem Verlust an ee (96.2–98.6%) wiederverwenden ließ.<sup>[62]</sup>

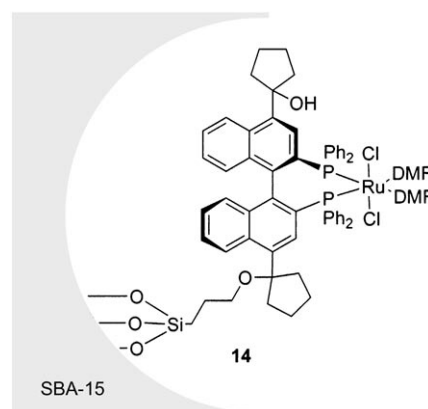
Sehr gute Ergebnisse wurden auch mit chiralen porösen Binap-Zirconiumphosphonaten in der Ruthenium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von  $\beta$ -Ketoestern erhalten (siehe Abschnitt 3).<sup>[63]</sup>

### 2.3.1.2. Nichtkovalente Anbindung von Binap

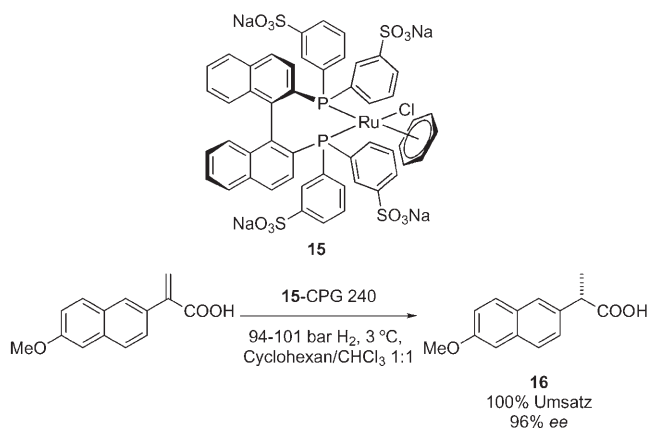
Im Vergleich zu den homogenen Katalysatoren führten bisher alle Versuche, Binap-Komplexe nichtkovalent durch Einschluss in Membranen<sup>[50b,64]</sup> oder Sol-Gelen<sup>[65]</sup> oder durch Imprägnierung auf Kieselgel<sup>[66]</sup> zu immobilisieren, zu Aktivitäts- oder Enantioselektivitätsverlusten. Lediglich mit dem in Ethylenglycol gelösten und auf Glas (CPG-240, „controlled

pore glas 240“, Porendurchmesser 242 Å) adsorbierten Binap-Komplex **15** wurden in der Ruthenium-katalysierten Hydrierung gute Ergebnisse erzielt.<sup>[67]</sup> Ebenso wie der homogene Katalysator wurde mit diesem Binap-SAPC in der Synthese von Naproxen (**16**) 96% ee erreicht (TOF = 41 h<sup>-1</sup> (heterogen); 131 h<sup>-1</sup> (homogen)) (Schema 18).

Durch Reduktion von K<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Binap gelang kürzlich die Synthese von Binap-Palladium-Nanopartikeln (Dispersität 2.0 ± 0.5 nm), die erstmals die Hydrosilylierung von

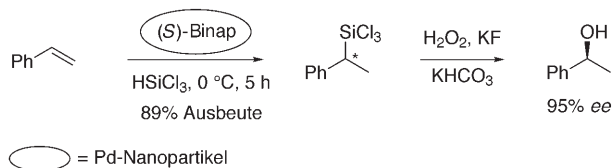


**Schema 17.** Ru-Komplex **14**, immobilisiert in einer Pore von SBA-15.



**Schema 18.** Synthese von Naproxen (**16**).

Styrol mit 95 % *ee* katalysierten (*ee* ermittelt nach Oxidation zum Alkohol, Schema 19). Erstaunlicherweise wird diese Reaktion von dem homogenen Palladium-Binap-Komplex nicht katalysiert.<sup>[68]</sup>



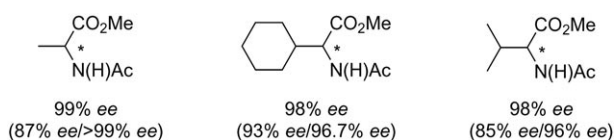
**Schema 19.** Asymmetrische Hydrosilylierung von Styrol.

### 2.3.2. [(*R,R*-MeDuPhos)Rh]-Komplexe

Sowohl kovalent<sup>[69]</sup> als auch nichtkovalent immobilisierte DuPhos-Komplexe wurden bereits mit Erfolg in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt. Da besonders mit nichtkovalenten Immobilisierungsstrategien sehr gute Ergebnisse erzielt wurden, werden diese im Folgenden eingehender diskutiert.

#### 2.3.2.1. Nichtkovalente Anbindung von [(*R,R*-MeDuPhos)Rh]-Komplexen

Der kationische Komplex [(*R,R*)-Me(DuPhos)Rh(cod)]OTf wurde durch einfaches Mischen mit MCM-41 in Dichlormethan immobilisiert. Die Anbindung erfolgt hierbei über Wasserstoffbrücken des Triflat-Gegenions.<sup>[36a]</sup> In der asymmetrischen Hydrierung von Olefinen in Hexan zeigte der heterogene Katalysator bessere Selektivitäten als der homogene Katalysator, der in Methanol seine optimalen Ergebnisse erzielte (Schema 20). Bemerkenswerterweise

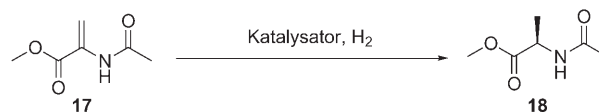


**Schema 20.** Asymmetrische Hydrierung mit imprägniertem [(*R,R*)-Me-(DuPhos)Rh(cod)]OTf in Hexan; Ergebnisse des homogenen Katalysators in Klammern (in Hexan/Methanol).

konnte dieser imprägnierte, heterogene Katalysator bis zu viermal ohne Aktivitäts- und Selektivitätsverlust wiederverwendet werden.

Einen völlig anderen Ansatz verfolgten Augustine und Mitarbeiter. Sie verwendeten erstmals Phosphorwolframsäure (PTA) als Bindeglied zwischen dem chiralen Metallkomplex und dem Trägermaterial.<sup>[70]</sup> Dabei wechselwirken das Metall des Komplexes und der Träger mit einem Sauerstoffatom bzw. einer Hydroxygruppe der PTA und werden so miteinander verbunden. Eine Modifikation der Struktur des chiralen Liganden zur Anbindung an den Träger ist daher nicht notwendig. In der Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von 2-Acetamidoacrylsäuremethylester

(**17**) konnten z. B. mit [Rh{Me(DuPhos)}]-PTA-Aluminiumoxid auch bei wiederholtem Einsatz ähnlich gute Selektivitäten wie unter analogen homogenen Bedingungen erzielt werden (bis zu 95 % *ee* nach drei Läufen, homogen 96 % *ee*, Schema 21 b). Ebenso steigerte sich die Enantioselektivität



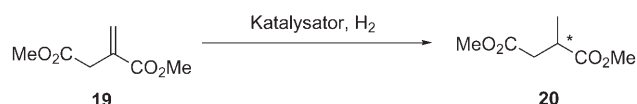
a) [( <i>R,R</i> -MeDuPhos)Rh(cod)]BF <sub>4</sub> (homog.)	96-99% <i>ee</i> <sup>[70]</sup>
b) ( <i>R,R</i> -MeDuPhos)Rh-PTA-Alumina	83-95% <i>ee</i> <sup>[70]</sup>
c) ( <i>R,R</i> -MeDuPhos)Rh-AITUD-1, MeOH	> 98% <i>ee</i> <sup>[72]</sup>
d) ( <i>R,R</i> -MeDuPhos)Rh-AITUD-1, MTBE	90% <i>ee</i> <sup>[72]</sup>
e) ( <i>R,R</i> -MeDuPhos)Rh(cod)Al-MCM-41	92-99% <i>ee</i> <sup>[74]</sup>
f) [( <i>R,R</i> -MeDuPhos)Rh-PDMS]	97% <i>ee</i> <sup>[51]</sup>

**Schema 21.** Hydrierung von 2-Acetamidoacrylsäuremethylester (**17**).

mit [Rh(DiPamp)], das über PTA auf Montmorillonit K immobilisiert war,<sup>[71]</sup> in bis zu 15 Wiederholungen ohne Aktivitätsverlust von 67 auf bemerkenswerte 97 % *ee* (homogen 76 % *ee*).<sup>[49]</sup>

Me(DuPhos)-Rh-Komplexe wurden ebenfalls erfolgreich durch Ionenaustausch immobilisiert. Mit Tetraethylenglycol als Templat erzeugten Maschmeyer und Mitarbeiter ein mesopores, Brønsted-saures Alumosilicat (AITUD-1, Porendurchmesser 20–500 Å) mit einem ungewöhnlich niedrigen Si/Al-Verhältnis von 4, wodurch eine tetraedrische Koordination an Aluminium ermöglicht werden sollte (Si/Al<sub>tet</sub> 9:1).<sup>[72]</sup> Nach Ionenaustausch mit [(*R,R*)-Me(DuPhos)Rh(cod)]BF<sub>4</sub> wurden in der asymmetrischen Reduktion von **17** in Methanol wie im homogenen Fall > 98 % *ee* erzielt, allerdings begleitet von einem deutlichen Rutheniumverlust (4.9 mg L<sup>-1</sup>, 17 %), der durch Verwendung des unpolareren Lösungsmittels Methyl-*tert*-butylether (MTBE) auf 0.01 mg L<sup>-1</sup> bei gleichem Umsatz und Reaktionsgeschwindigkeit (100 % Umsatz, TOF > 350 h<sup>-1</sup>, 90 % *ee*) reduziert werden konnte (Schema 21 c,d). Trotzdem konnte der Katalysator nicht erfolgreich wiederverwendet werden, was mit einer intrinsischen Instabilität<sup>[73]</sup> des Rh-DuPhos-Komplexes begründet wurde.

Im Unterschied dazu konnten Hutchings und Mitarbeiter durch Ionenaustausch [(*R,R*-MeDuPhos)Rh(cod)]BF<sub>4</sub> mit saurem (H<sup>+</sup>)Al-MCM-41 zu [(*R,R*-MeDuPhos)Rh(cod)]Al-MCM-41 umsetzen, das in der asymmetrischen Hydrierung von Itakonsäuredimethylester (**19**) exzellente Enantioselektivität und Aktivität zeigte (Substrat/Rh 250:1, Lauf 1–5: 1 h, > 99 % Umsatz, > 99 % *ee*, Schema 22 a) und problemlos achtmal wiederverwendet werden konnte (Lauf 8, 1 h, 99 % Umsatz, 95 % *ee*).<sup>[74]</sup> Ähnlich gute Ergebnisse wurden auch in der Umsetzung von **17** erzielt (92–99 % *ee* in fünf Läufen, verglichen mit 99 % *ee* für den homogenen Katalysator, Schema 21 a,e). Anstelle eines Ionenaustauschs mit dem vorab synthetisierten chiralen Komplex konnte dieser auch in situ in der Pore von MCM-41 durch Austausch mit [Rh-



- a) [(*R,R*-MeDuPhos)Rh(cod)]-MCM-41 > 99% *ee*<sup>[74]</sup>  
b) [Rh(cod)]BF<sub>4</sub>, MCM-41, *R,R*-MeDuPhos (in situ) 98% *ee*<sup>[74]</sup>  
c) [(*R,R*-MeDuPhos)Rh(cod)Cl]/MCM-41 adsorbiert 92% *ee*<sup>[75]</sup>

**Schema 22.** Hydrierung von Itakonsäuredimethylester (**19**).

(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> und anschließende Umsetzung mit chiralem MeDuPhos hergestellt werden (Itakonsäuredimethylester/Rhodium 1000:1, 100% Umsatz, 98% *ee*, Schema 22b). Diese In-situ-Synthese könnte auch für ein schnelles Katalysator-Screening mit verschiedenen chiralen Liganden genutzt werden.

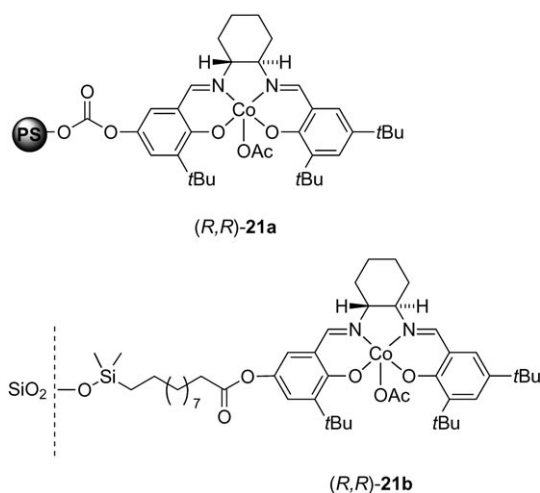
Die Adsorption von [(*R,R*-MeDuPhos)Rh(cod)Cl] in den Poren von Al-MCM-41 ergab zwar aktive und stabile heterogene Katalysatoren, die vierfach wiederverwendet werden konnten, allerdings wurden nur 92% *ee* in der Hydrierung von **19** erzielt (100% Umsatz, TON > 4000, Schema 22c).<sup>[75]</sup>

In ein Polydimethylsiloxan eingeschlossenes Ru-MeDuPhos katalysierte die Hydrierung von **17** in Wasser mit gutem *ee* (heterogen 96.9%, homogen 99%), aber aufgrund von Stofftransportproblemen nur geringer Aktivität (TOF<sub>PdMS/Wasser</sub> = 12.6 h<sup>-1</sup>; TOF<sub>homogen/MeOH</sub> = 320 h<sup>-1</sup>, Schema 21 f).<sup>[51]</sup>

### 2.3.3. Salen-Metall-Komplexe

#### 2.3.3.1. Kovalente Anbindung von Salen-Komplexen

Salen ist ein weiterer privilegierter Ligand in der asymmetrischen Katalyse und konnte insbesondere durch kovalente Anknüpfung erfolgreich immobilisiert werden. Jacobsen und Mitarbeiter immobilisierten chirale [Co(Salen)]-Komplexe über ein Carbonat<sup>[76]</sup> auf Polystyrol (**21a**, 160 μmol [Co(Salen)] pro Gramm Polymer) und über eine bifunktionale Kette auf Kieselgel<sup>[77]</sup> (**21b**) (Schema 23) und erzielten damit in der kinetischen hydrolytischen Racematspaltung von



**Schema 23.** Immobilisierte Co(Salen)-Komplexe.

Epoxiden in bis zu fünf Wiederholungen sehr gute Ergebnisse (Tabelle 3).<sup>[78]</sup>

Katalysator **21b** eignet sich wegen der Starrheit und geringen Komprimierbarkeit des Kieselgels zudem als stationäre Phase in einem kontinuierlichen Durchflussreaktor.

**Tabelle 3:** Kinetische Racematspaltungen mit immobilisierten [Co(Salen)]-Komplexen.

		22	(S)-23	(R)-22	
Nr.	Kat. (Mol-%)	R	Ausb. von <b>23</b> (Umsatz) [%]	<i>ee</i> (S)- <b>23</b> [%]	<i>ee</i> (R)- <b>22</b> [%]
1	<b>21a</b> (0.25)	CH <sub>2</sub> Cl	41 (51–52)	92–95 <sup>[a]</sup>	> 99 <sup>[a]</sup>
2	<b>21a</b> (0.5)	CH <sub>2</sub> Br	94 <sup>[b]</sup>	96 <sup>[a]</sup>	–
3	<b>21a</b> (0.4)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	36 (40)	94 <sup>[a]</sup>	59 <sup>[a]</sup>
4	<b>21b</b> (0.3)	Ph	(50)	96	90
5	<b>21b</b> (0.4)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	(34)	93	48
6	<b>21b</b> (0.5) <sup>[c]</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	(36–39)	94	54–61
7	[Co( <b>24</b> )]PF <sub>6</sub> (0.5)	Ph	32	96	98
8	[Co( <b>25</b> )]PF <sub>6</sub> (0.5)	CH <sub>2</sub> Cl	43	98	99

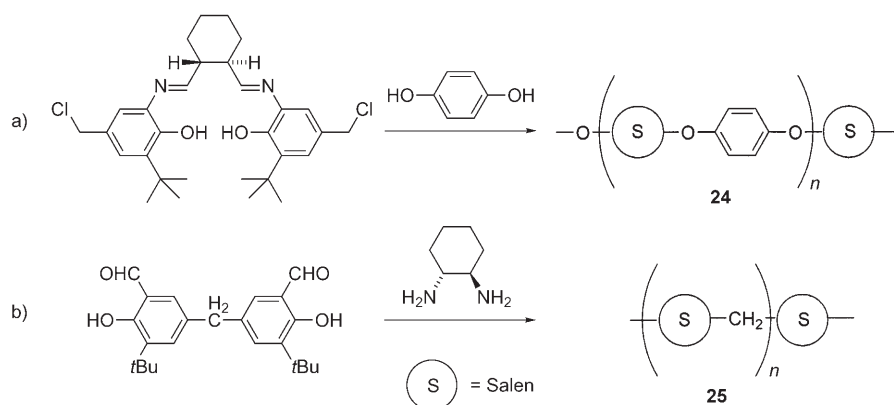
[a] Ergebnis von fünf Zyklen. [b] Dynamische kinetische Racematspaltung von Epibromhydrin. [c] Verwendet als stationäre Phase in einem kontinuierlichen Durchflussreaktor.

näre Phase in einem kontinuierlichen Durchflussreaktor (Tabelle 3, Nr. 6). Mit hochbeladenem Kieselgel wurden bessere Ergebnisse erzielt als mit niedrig beladenem. Dies stützt die These, dass die Reaktion über einen kooperativen Dimetall-Mechanismus abläuft, der von einer hohen lokalen Konzentration des Katalysators (hochbeladenes Kieselgel) oder einem flexiblen Trägermaterial (Polystyrol) profitiert.

Kwon und Kim polymerisierten fertige Salen-Monomere durch nucleophile Substitution (**24**, Schema 24) oder bauten die Saleneinheit durch Iminbildung von Dialdehyden mit chiralem Diaminocyclohexan<sup>[79]</sup> erst bei der Polymerisation auf (**25**).<sup>[80]</sup> In der Cobalt-katalysierten hydrolytischen kinetischen Racematspaltung von Epoxiden wurden damit ebenfalls hervorragende Ergebnisse erhalten (Tabelle 3, Nr. 7, 8). Bemerkenswerterweise können diese Copolymere wegen ihres schwach koordinierenden Anions nach der Reaktion ohne Aufbereitung bis zu siebenmal ohne Aktivitäts- und Selektivitätsverlust wiederverwendet werden.

Des Weiteren lassen sich Epoxide hoch enantioselektiv mit Phenolen in Gegenwart des Katalysators **21a** öffnen (Schema 25). Dies wurde als Schlüsselschritt in der Parallelsynthese einer kleinen, pharmazeutisch interessanten Substanzbibliothek genutzt.<sup>[81]</sup>

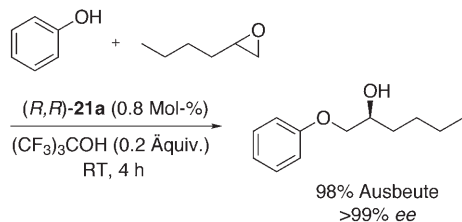
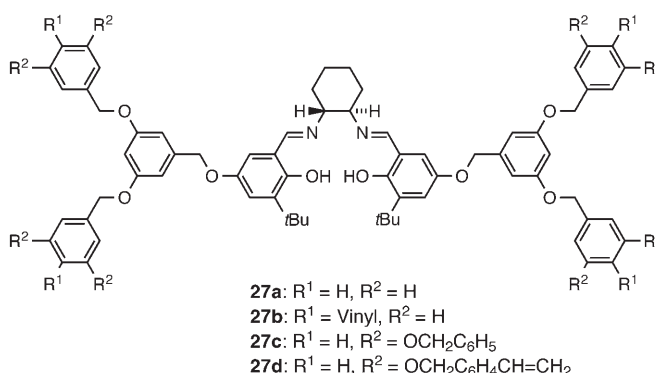
Immobilisierte [Mn(Salen)]-Komplexe wurden bereits mehrfach in der Epoxidierung von Alkenen eingesetzt, konnten wegen ihrer Instabilität unter den Katalysebedingungen aber meist nicht gut wiederverwendet werden.<sup>[78, 82]</sup> Allerdings erzeugten Li et al. durch Immobilisierung an einem hochvernetzten PS-gebundenen, axialen Phenoxy- oder Phenylsulfon-Liganden die [Mn(Salen)]-Komplexe **26** (Schema 26), die bis zu dreimal ohne Aktivitäts- und Selektivitätsverlust wiederverwendet werden konnten.



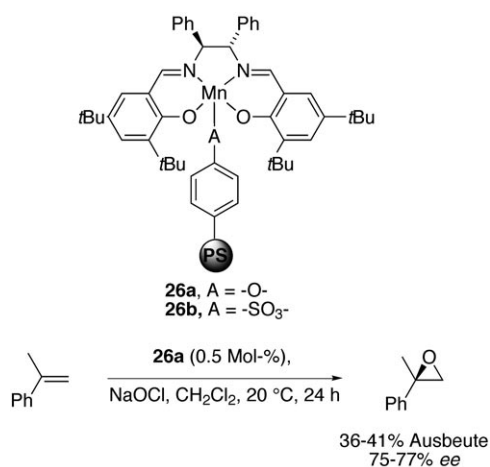
Schema 24. Salen-Copolymere.

ktivitätsverlust in der Epoxidierung von Olefinen wiederverwendbar waren.<sup>[83]</sup>

Seebach und Mitarbeiter erhielten durch radikalische Copolymerisation der Salen-Dendrimere **27** (Schema 27) mit Styrol sphärische, vernetzte, polymere Partikel (400 µm Durchmesser; Schwellfaktor 2.5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) und 4 (THF)).<sup>[84]</sup> Es wird angenommen, dass der hierbei erzeugte Hohlraum um das katalytisch aktive Zentrum herum selber chiral ist.<sup>[85]</sup> Nach Umsetzung zu den Mn- und Cr-Komplexen wurden damit sehr gute Ergebnisse in der asymmetrischen Epoxidierung von Olefinen (Schema 27) und gute in der Hetero-Diels-Alder-Reaktion des Danishefsky-Diens mit verschiede-



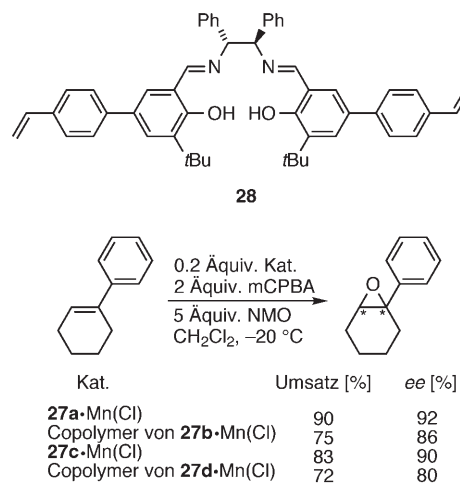
Schema 25. Asymmetrische Epoxidöffnung mit Phenol.



Schema 26. Epoxidierung eines unfunktionalisierten Olefins.

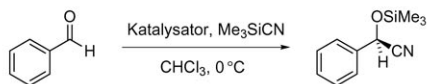
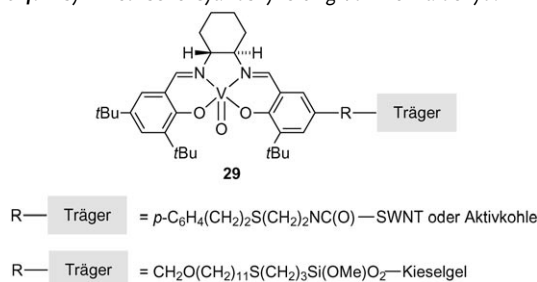
denen Aldehyden erzielt (50–70% ee). Im Unterschied zu den homogenen Mn-Salen-Katalysatoren war der aus Monomer **28** nach Copolymerisation erhaltene Katalysator luft- und lagerstabil. In der asymmetrischen Epoxidierung von Styrol konnte er daher bis zu zehnmal ohne Aktivitäts- und Selektivitätsverlust wiederverwendet werden (quantitativer Umsatz nach 0.5 h; 62% ee).

Garcia et al. verglichen Salen-Liganden **29**, die kovalent auf unterschiedlichen Trägermaterialien gebunden waren, in der Vanadium-katalysierten asymmetrischen Cyanosilylierung von Aldehyden (Tabelle 4).<sup>[86]</sup> Dabei wurden die [VO(Salen)]-Komplexe



Schema 27. Epoxidierung von 1-Phenylcyclohexen.

auch erstmals an der Spitze von einwandigen Kohlenstoffnanoröhrchen („single-walled nanotubes“, SWNTs, Ø = 1.4 nm, Bündellänge 5 µm) immobilisiert. Verglichen mit den Ergebnissen unter homogenen Bedingungen wurden mit SWNT-[VO(Salen)] ähnlich hohe TOFs bei geringeren Enantiomerenüberschüssen und mit Kieselgel-[VO(Salen)] vergleichbar gute Enantioselektivitäten in der Cyanosilylierung von Benzaldehyd erzielt (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Asymmetrische Cyanosilylierung von Benzaldehyd.


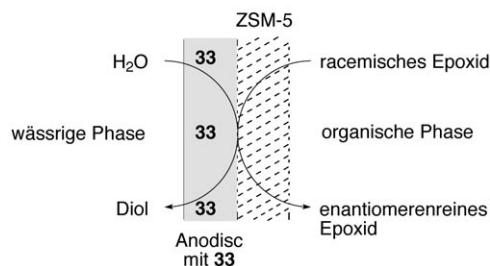
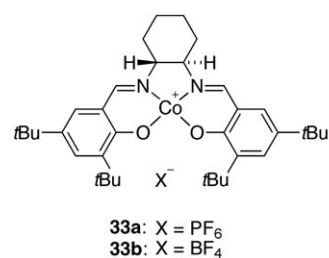
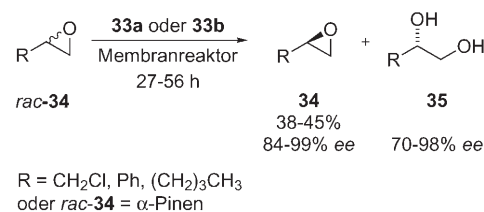
Nr.	Katalysator	Umsatz	TOF [h <sup>-1</sup> ]	ee [%]
1	[VO(Salen)], homogen	85	3.5	89
2	SWNT-[VO(Salen)]	67	3.1	66
3	Aktivkohle-[VO(Salen)]	81	3.75	48
4	Kieselgel-[VO(Salen)]	78	2.7	85

### 2.3.3.2. Nichtkovalente Anbindung von Salen-Komplexen

Da die Synthese von Salen-Komplexen in guten Ausbeuten verläuft, eignet sich diese Ligandenklasse besonders für die aufbauende Immobilisierung in den Poren von mesoporenen Materialien wie Zeolithen.<sup>[87]</sup> Allerdings werden mit den eingeschlossenen Komplexen meist geringere Reaktionsgeschwindigkeiten und Selektivitäten beobachtet als mit den homogenen.

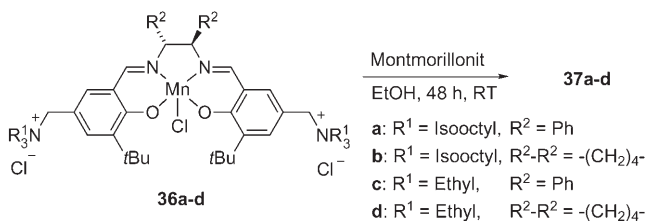
Ebenso wurde versucht, chirale Salen-Komplexe durch Physisorption auf Kieselgel zu immobilisieren, allerdings wiesen diese aufgrund der schwachen Anbindung Stabilitätsprobleme auf.<sup>[88]</sup> Zusätzlich kam es durch mechanischen Abrieb zu einer Fragmentierung des Trägermaterials, wodurch sich der Zeitaufwand für die Abtrennung des imprägnierten Katalysators erheblich erhöhte und verstärktes Leaching beobachtet wurde. Daher wurde eine Wiedergewinnung des [Cr(Salen)]-Katalysators durch Desorption und erneutes Imprägnieren auf neuem Kieselgel bevorzugt.

Diese Probleme vermieden Choi und Kim durch die Verwendung eines Membranreaktors. Sie führten kinetische Racematspaltungen von Epoxiden mit dem in einer Membran immobilisierten chiralen [Co<sup>III</sup>(Salen)]-Komplex **33** durch (Schemata 28 und 29).<sup>[89]</sup> Die Membran besteht aus einem ZSM-5-Zeolithfilm auf porösem Anodisc47. Der chirale Metallkomplex, der auf Anodisc47 imprägniert ist, steht in Kontakt mit der Wasserphase, der ZSM-5-Zeolithfilm wiederum grenzt an die organische Phase (Dichlormethan), in der sich das racemische Epoxid befindet. Es wird kein Leaching beobachtet, da Komplex **33** in Wasser unlöslich und außerdem zu groß ist, um durch die Poren des ZSM-5-Films zu diffundieren. Die Membran dient hierbei nicht nur zur Immobilisierung des Katalysators, sondern ermöglicht außerdem die Trennung organischer Verbindungen mit signifikant unterschiedlichen Polaritäten durch kontinuierliche Extraktion. In diesem Fall wird das hydrophile Diol, das durch die

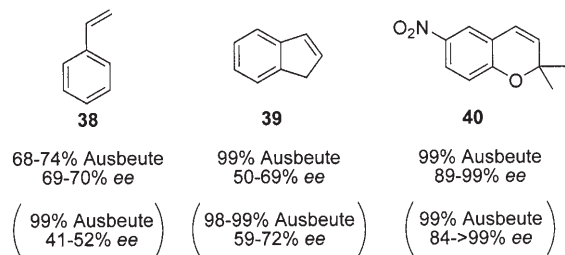

**Schema 28.** Anodisc/ZSM-5-Membranreaktor zur kinetischen Racematspaltung von Epoxiden.

**Schema 29.** Kinetische Racematspaltung von Epoxiden im Membran-durchflussreaktor.

Membran in die wässrige Phase diffundiert, während der Reaktion leicht vom Epoxid abgetrennt. Mehrere terminale Epoxide konnten mit hoher Ausbeute und Selektivität umgesetzt werden (Schema 20). Unter kontinuierlichen Reaktionsbedingungen, bei denen die wässrige und die organische Phase im Gegenstrom entlang der Membran zirkulieren, konnte diese Membran bis zu viermal ohne Aktivitäts- und Selektivitätsverlust wiederverwendet werden. Es ist zu erwarten, dass Membranreaktoren auch in anderen asymmetrischen Katalysen Anwendung finden werden.

Kureshy et al. immobilisierten dikationische [Mn<sup>III</sup>(Salen)]-Komplexe durch Kationenaustausch in die Zwischenschichten von Montmorillonit (Schema 30).<sup>[90]</sup>


**Schema 30.** Immobilisierung durch Ionenaustausch.

Bei der Epoxidierung von Styrol mit dem heterogenisierten Katalysator wurden im Vergleich zur homogenen Katalyse geringere Ausbeuten, dafür aber bessere Enantioselektivitäten erzielt (Schema 31). Die Verbesserung der



**Schema 31.** Substrate der asymmetrischen Epoxidierung mit **37a-d** (in Klammern Ergebnisse des analogen homogenen Katalysators).

Enantioselektivität erklären die Autoren mit einer durch das Montmorillonit erzeugten, besonderen räumlichen Reaktionsumgebung. Wegen der Flexibilität der Schichten können auch sterisch anspruchsvollere Substrate, etwa die Verbindungen **39** und **40**, mit vergleichbar guten Ergebnissen epoxidiert werden.

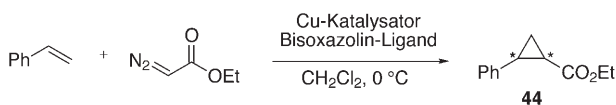
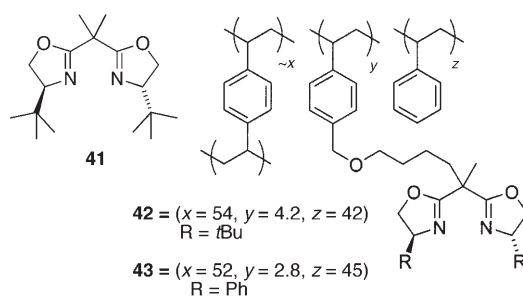
#### 2.3.4. Bisoxazolin-Metall-Komplexe

Chirale Bisoxazoline haben sich in der Übergangsmetall-katalysierten asymmetrischen Katalyse als besonders wertvoll erwiesen.<sup>[5a]</sup> Allerdings macht die oft benötigte, hohe Katalysatorkonzentration (bis zu 10 Mol-%) ein effizientes Recycling wünschenswert.<sup>[91]</sup>

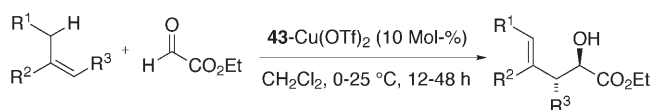
##### 2.3.4.1. Kovalente Anbindung von Bisoxazolin-Komplexen

Bisoxazoline sind mehrfach durch radikalische Copolymerisation mit Styrol immobilisiert worden.<sup>[92]</sup> Beispielsweise erzielten Salvadori und Mitarbeiter mit dem hochvernetzten ( $\approx 54\%$ ) heterogenen chiralen Liganden **42** in der Kupfer-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol mit Diazoessigsäureethylester über 90% ee (in bis zu fünf Wiederholungen, Schema 32).<sup>[92e]</sup> Obwohl die  $C_2$ -Symmetrie des Liganden durch die Anknüpfung verlorengeht, ist dieses Ergebnis mit dem des analogen homogenen Katalysators **41** vergleichbar. Ähnlich gute Ergebnisse wurden auch mit dem Liganden **43** in der Kupfer-katalysierten Glyoxylat-En-Reaktion erreicht (Schema 32).<sup>[93]</sup>

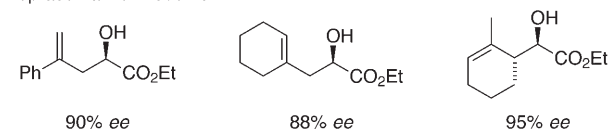
Bisoxazoline lassen sich kovalent auf Silicaten immobilisieren und wurden unter anderem in der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion<sup>[29,94]</sup> oder Cyclopropanierung<sup>[95]</sup> eingesetzt. Corma et al. immobilisierten Bisoxazoline über eine lange flexible Kette auf Kieselgel (Schema 33) und MCM-41, um räumliche Einschränkungen durch den Träger zu minimieren. Mit dem Katalysator **45**, der einen hohen konformativen Freiheitsgrad aufweist, wurden in der enantioselektiven Friedel-Crafts-Hydroxyalkylierung bis zu 92% ee erzielt, verglichen mit 72% ee unter analogen homogenen Bedingungen.<sup>[96]</sup>



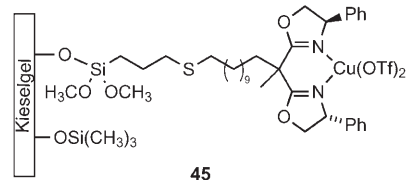
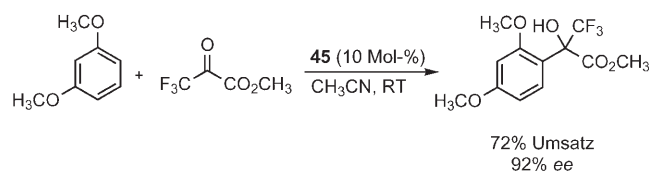
Ligand **42**: 60% Ausbeute, 93% ee für *trans*-**44**, 90% ee für *cis*-**44**



repräsentative Produkte:



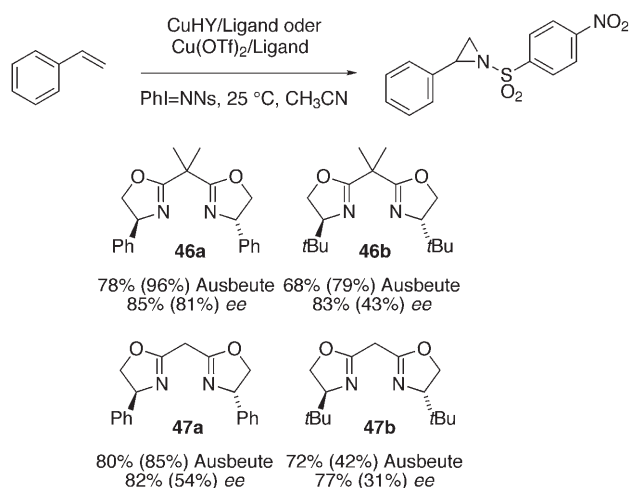
**Schema 32.** Copolymerisierte Bisoxazoline in der Cyclopropanierung und Glyoxylat-En-Reaktion.



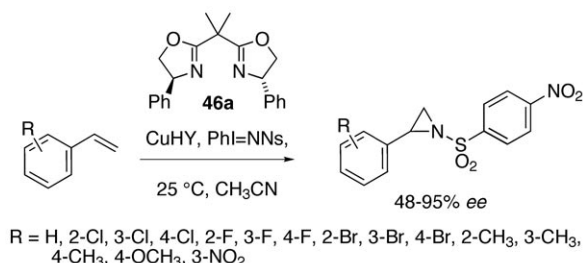
**Schema 33.** Enantioselektive Friedel-Crafts-Hydroxyalkylierung mit dem heterogenen Katalysator **45**.

##### 2.3.4.2. Nichtkovalente Anbindung von Bisoxazolin-Komplexen

Die Immobilisierung eines chiralen Ligand-Metall-Komplexes durch Ionenaustausch ist eine attraktive Strategie, da hierfür die Ligandenstruktur nicht modifiziert werden muss.<sup>[97]</sup> Diese wichtige Methode wurde ausführlich zur Immobilisierung chiraler Bisoxazoline untersucht und erfolgreich auf zahlreiche Katalysatoren angewendet. Hutchings und Mitarbeiter immobilisierten chirale Kupfer(Bisoxazolin)-Komplexe elektrostatisch auf Zeolith Y und erzielten damit sowohl in der Kupfer-katalysierten Aziridierung von Styrol (Schemata 34 und 35),<sup>[39b,98]</sup> der Diels-Alder-Reaktion<sup>[99]</sup> sowie der Carbonyl- und Imino-En-Reaktion<sup>[42]</sup> vergleichbar hohe oder bessere Selektivitäten als unter homogenen Be-



**Schema 34.** Einfluss des Zeoliths auf den Enantiomerenüberschuss (in Klammern Ergebnisse des analogen homogenen Katalysators).



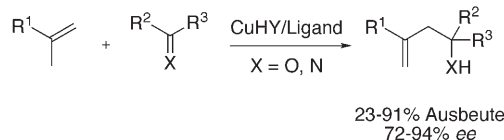
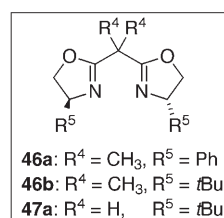
**Schema 35.** Enantioselektive Aziridinierung von Styrolderivaten mit dem immobilisierten Liganden **46a**.

dingungen. Mit EPR-Spektroskopie wurde nachgewiesen, dass sich die Kupfer(Bisoxazolin)-Komplexe im Inneren der Zeolithporen bilden. Je nach Reaktion wurde die verbesserte Enantiodifferenzierung auf die räumliche Einschränkung des Substrates<sup>[98c]</sup> oder des Katalysators<sup>[100]</sup> zurückgeführt.

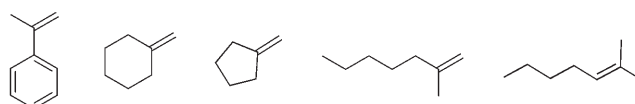
In der Carbonyl- und Imino-En-Reaktion wurden im Vergleich mit dem homogenen Katalysator vergleichbare oder bessere Enantiomerenüberschüsse (72–99 %) bei niedrigeren Ausbeuten erzielt (Schema 36). Besonders bemerkenswert ist, dass in der Imino-En-Reaktion unter heterogenen Bedingungen keine Iminsubstrate mit elektronenziehenden Substituenten benötigt wurden, wie das in der homogenen Katalyse der Fall ist.<sup>[101]</sup> Dabei konnte der Katalysator bis zu viermal ohne Aktivitäts- und Selektivitätsverlust wiederverwendet werden.

## 2.4. Fazit

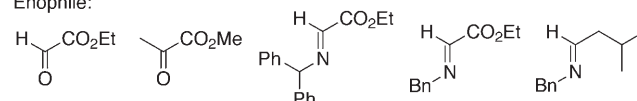
Lange Zeit konnte die Immobilisierung homogener chiraler Katalysatoren nur unter Selektivitäts- und Aktivitätsverlust realisiert werden. Mittlerweile allerdings lassen sich unter Verwendung geeigneter Träger, insbesondere mesoporöser Materialien, nicht nur vergleichbar gute, sondern sogar bessere Selektivitäten bei gleichzeitig guten Aktivitäten er-



Alkene:



Enophile:



**Schema 36.** Carbonyl- und Imino-En-Reaktionen.

reichen. Damit hat sich das Trägermaterial von einem „Anhängsel“ zu einem definierten Material mit wählbaren Eigenschaften, die die Selektivität des Prozesses positiv beeinflussen können, gewandelt. Dies wurde besonders eindrücklich von Thomas und Mitarbeitern in der enantioselektiven Hydrierung von Phenylzimtsäure vorgeführt (Abschnitt 2.1.3).<sup>[29]</sup> Auch wenn weitere mechanistische Untersuchungen für ein besseres Verständnis der Wechselwirkung zwischen Komplex, Substrat und fester Phase noch ausstehen, ist man damit dem Ziel eines rationalen Designs immobilisierter homogener Katalysatoren wesentlich näher gekommen, und auch industrielle Anwendungen rücken in greifbare Nähe.

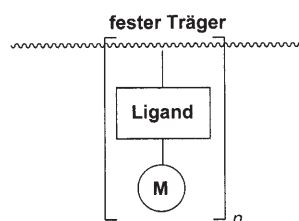
Ist eine kovalente oder eine nichtkovalente Anbindung des Katalysators vorzuziehen? Zunächst steht für die Bewertung eines erfolgreichen heterogenen Katalysators seine Stabilität und Wiederverwendbarkeit im Vordergrund. Aus diesem Grund schien die kovalente Anbindung chiraler Komplexe lange Zeit konkurrenzlos und die Immobilisierung durch nichtkovalente Anbindung, obwohl weniger aufwändig und daher billiger, von geringerer Bedeutung. Vielversprechende Immobilisierungen kationischer Komplexe mit oberflächen gebundenen Gegenanionen (Abschnitt 2.2.1)<sup>[36]</sup> oder durch Ionenaustausch (Abschnitt 2.3.2.1),<sup>[74]</sup> die bei vergleichbar guter oder sogar besserer Enantioinduktion als mit dem homogenen Katalysator ebenfalls mehrfach wiederverwendet werden konnten, scheinen dies zu relativieren.

## 3. Chirale metall-organische Katalysatoren

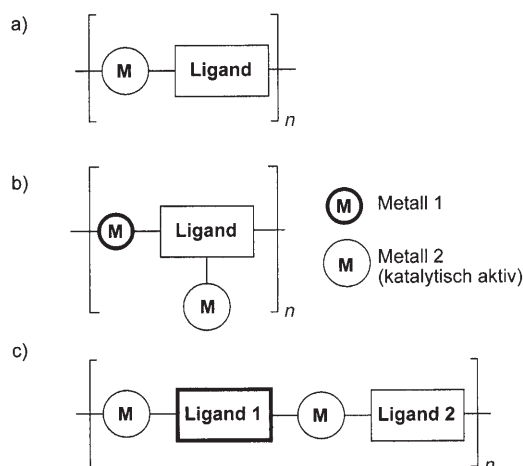
Die Vorzüge einer weiteren, noch jungen Immobilisierungsart konnten in den letzten fünf Jahren nachdrücklich

vorgeführt werden. Während man chirale Liganden klassisch häufig durch kovalente oder nichtkovalente Anbindung auf einem festen Träger immobilisiert, ermöglicht die geschickte Verwendung von multitopen Liganden und Metallen den einfachen Aufbau von festen metall-organischen Strukturen und damit die Immobilisierung durch einfache Komplexbildung (Abbildung 2). Durch Selbstorganisation können dabei

trägerfixierte homogene Katalysatoren:



metall-organische Katalysatoren:

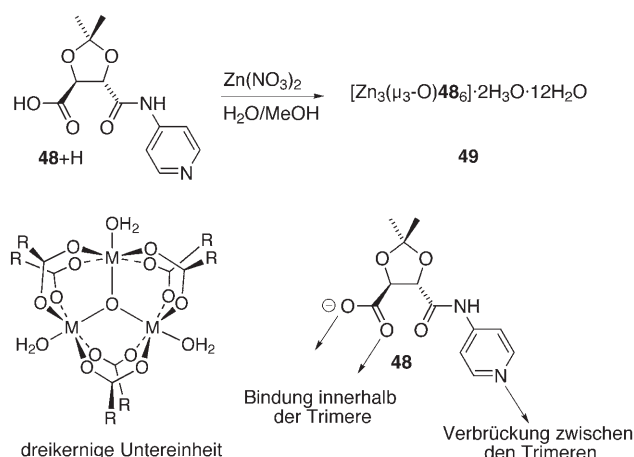


**Abbildung 2.** Strukturprinzip trägerfixierter homogener Katalysatoren und metall-organischer Polymere.

sehr regelmäßige Koordinationspolymere mit extrem hoher Porosität entstehen, die im Wesentlichen nur aus dem Metall und dem Liganden bestehen, weshalb man auch von selbsttragenden Katalysatoren spricht.<sup>[102]</sup> In mehreren Arbeiten konnte belegt werden, dass sich organisch-anorganische Netzwerke als achirale Katalysatoren eignen.<sup>[102b,103,104]</sup> Dieser neue Typ immobilisierter Katalysatoren wird seit kurzem auch in der enantioselektiven Katalyse erfolgreich angewendet.<sup>[102e]</sup> Da sich dieses Gebiet sehr rasch entwickelt und ein großes Potenzial hat, wird es in diesem Aufsatz etwas ausführlicher behandelt. Die bisher entwickelten Katalysatorsysteme können in drei Klassen eingeteilt werden (Abbildung 2 a–c).

Im einfachsten Fall besteht das metall-organische Polymer aus einem Metallion und einem Liganden, wobei beide Bausteine mindestens zwei Koordinationsstellen aufweisen (Abbildung 2, Typ a). Es entstehen je nach Zahl der Koordinationsstellen Polymerketten, Schichten oder Netzwerke. Über die Verwendung eines porösen metall-organischen Materials in der enantioselektiven Katalyse berichteten Kim

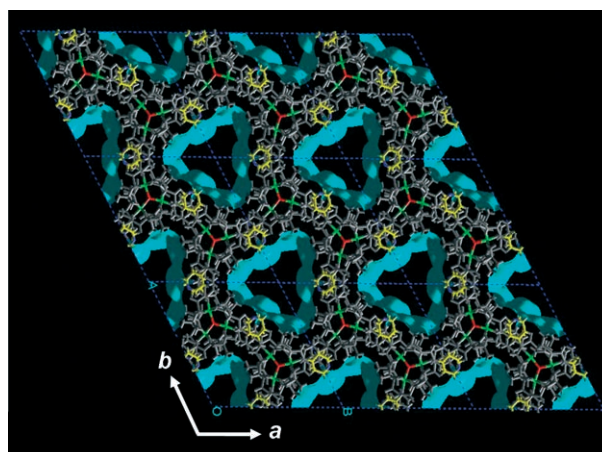
et al. erstmals im Jahr 2000.<sup>[105]</sup> Als organischer Ligand wurde die chirale Carbonsäure **48** + H verwendet, die einfach aus Weinsäure synthetisiert werden kann. Der Ligand reagiert mit  $\text{Zn}^{2+}$ -Ionen zu einem metallorganischen Polymer **49**, bestehend aus dreikernigen Untereinheiten, in denen drei Zinkionen über sechs Carboxylatgruppen des Bausteins **48** und ein verbrückendes Sauerstoffatom verbunden sind (Schema 37). Der Aufbau eines dreidimensionalen Netz-



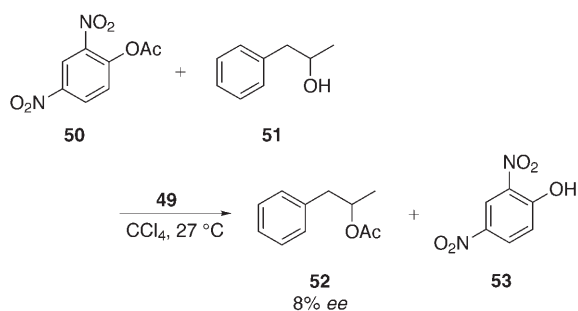
**Schema 37.** Synthese des metall-organischen Polymers **49** und Analyse der darin enthaltenen Struktureinheiten.

werks gelingt durch die Vernetzung dieser Untereinheiten durch Koordination der Pyridinstickstoffe an Zinkionen benachbarter dreikerniger Untereinheiten.

Das poröse Polymer **49** (Abbildung 3) wurde als enantioselektiver Katalysator in der Umesterung des Esters **50** mit Alkoholen eingesetzt, wobei bis zu 8% ee erhalten wurden (Schema 38). Trotz dieser geringen Enantioinduktion begründete diese Arbeit das rasant wachsende Gebiet der chiralen metall-organischen Katalysatoren.

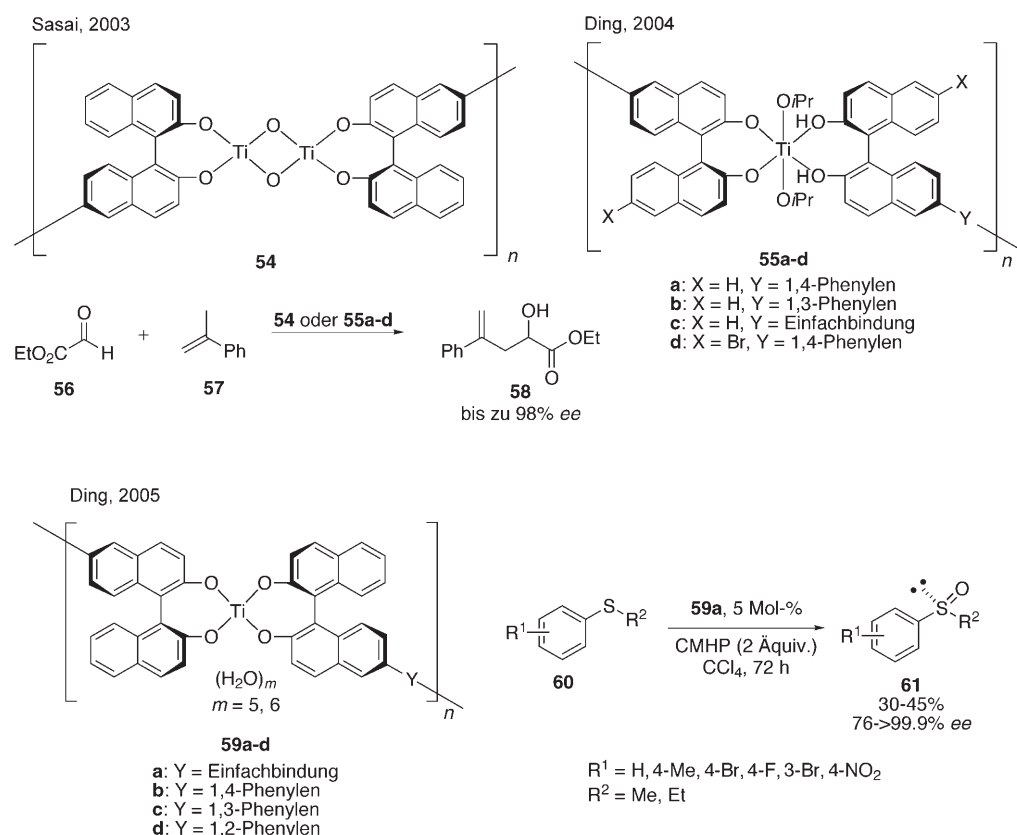


**Abbildung 3.** Blick entlang der c-Achse von **49**. Deutlich erkennbar sind die großen chiralen Kanäle, deren zugängliche Oberfläche hervorgehoben ist. Die Vortitelgraphik zeigt eine vergrößerte Untereinheit dieser Struktur. (Wiedergabe aus Lit. [105].)



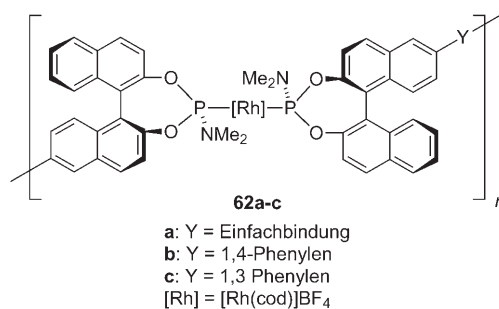
**Schema 38.** Enantioselective Umesterung mit dem Katalysator **49**.

In der Folge stellten die Arbeitsgruppen von Sasai und später Ding chirale heterogene Katalysatoren des Typs a her, mit denen gute bis sehr gute Enantioselektivitäten in Carbonyl-En-Reaktionen erzielt wurden (Schema 39).<sup>[106]</sup> Beide Arbeitsgruppen verwendeten verbrückte dimere Binol-Einheiten als Liganden und Titan als katalytisch aktives Metall (**54** und **55**). In der Reaktion des Aldehyds **56** mit  $\alpha$ -Methylstyrol konnten Sasai et al. zeigen, dass das Koordinationspolymer **54** auch an Luft gehandhabt und wiedergewonnen werden kann.<sup>[106a]</sup> Ferner blieb die Enantioselektivität bei bis zu fünfmaliger Verwendung des Katalysators unverändert. Werden die metall-organischen Netzwerke **59** durch Wasserzugabe modifiziert, können damit Arylsulfide **60** mit bis zu 99.9% ee oxidiert werden (Schema 39).<sup>[106c]</sup>



**Schema 39.** Chirale metall-organische Polymere für die enantioselective En-Reaktion oder Sulfidoxidation (CMHP: Cumolhydroperoxid).

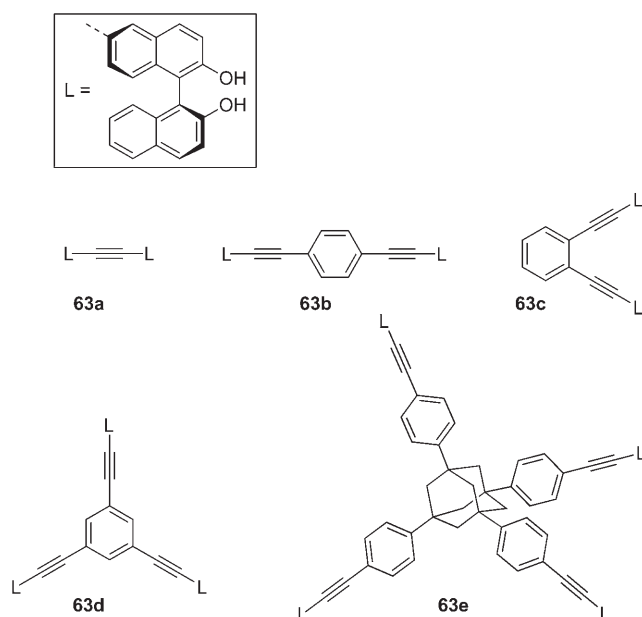
Wang und Ding wendeten diese Strategie zudem erfolgreich zur Heterogenisierung eines einzähnigen Phosphoramidits an (Schema 40).<sup>[102d]</sup> Der chirale polymere Katalysator



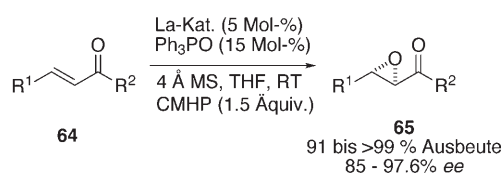
**Schema 40.** Asymmetrische Hydrierung mit einem durch Komplexierung immobilisierten, einzähnigen Phosphoramidit-Liganden.

**62** katalysiert die asymmetrische Hydrierung von Olefinen mit höherem Enantiomerenüberschuss (Schema 40) als der vergleichbare homogene MonoPhos/Rh-Katalysator (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph; homogen: 89% ee).

Weiterhin synthetisierten Ding und Mitarbeiter durch Umsetzung von verbrückten Binol-Liganden **63** (Schema 41) mit La-(O*i*Pr)<sub>3</sub> heterogene Analoga des Shibasaki-Katalysators.<sup>[107]</sup> In Gegenwart von Molekularsieb und Triphenylphosphin-oxid als Additive epoxidieren diese Katalysatoren zahlreiche Chalcone **64** in sehr hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Schema 42). Interessanterweise ist die Struktur der verknüpfenden Kette für die katalytischen Eigenschaften des Systems ausschlaggebend. Eine Verkürzung der Kette oder eine Verkleinerung des durch die Liganden eingeschlossenen Winkels wirkte sich nachteilig auf die Enantioselektivität aus. Mit planaren trito-



**Schema 41.** Ein-, zwei- und dreidimensional ausgerichtete multipotente Binol-Liganden.



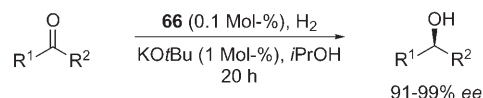
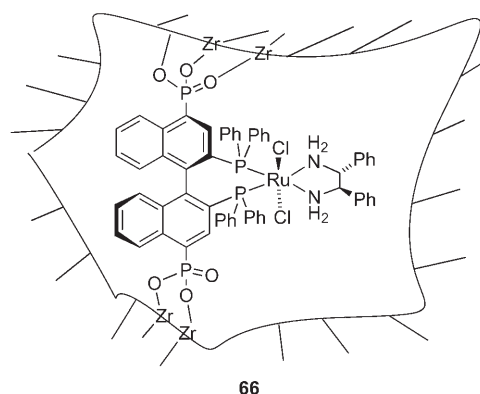
$R^1 = \text{Ph}, p\text{-FC}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-BrC}_6\text{H}_4, p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, p\text{-CNC}_6\text{H}_4, \text{Ph}, i\text{Pr}$   
 $R^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

**Schema 42.** Epoxidierung der Chalcone **64** mit einem Katalysator **La-63**.

pen Liganden **63d** oder dreidimensionalen tetratopen Liganden **63e** hingegen wurden hohe Aktivitäten bei zugleich hohen Enantioselektivitäten (92–95 % *ee* für  $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ ) erzielt.

Lin et al. synthetisierten durch Immobilisierung von Ru-Binap-Derivaten mit einem Äquivalent löslichem  $\text{Zr}(\text{O}i\text{Bu})_4$  chirale poröse Zirkoniumphosphonate **66** (Abbildung 2, Strukturtyp b) für asymmetrische Hydrierungen (Schema 43).<sup>[63,108]</sup> Die beiden Metalle, Zirkonium und Ruthenium, übernehmen darin unterschiedliche Funktionen. Während Zirkonium für die dreidimensionale Vernetzung der Komplexe zuständig ist, ist Ruthenium das in der Hydrierung katalytisch aktive Metall. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen des Katalysators zeigen, dass das Material amorph und sehr porös bei zugleich breiter Porengrößenverteilung ist. Die BET-Oberfläche des Katalysators **66** beträgt beachtliche  $400 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$  und die mikroskopische Oberfläche  $81 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ . Das Material weist ein Porenvolumen von  $98 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$  auf.

Die Leistungsdaten dieses selbsttragenden Katalysators sind durchweg überzeugend. In der Hydrierung von aromatischen Ketonen liefert er bessere Selektivitäten als der entsprechende homogene Ruthenium-Komplex.<sup>[109]</sup> Selbst mit



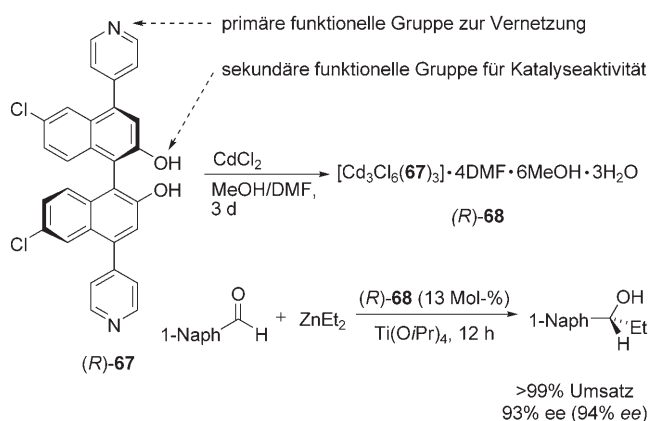
$R^1 = \text{Ph}, 1\text{-Naphthyl}, 2\text{-Naphthyl}, p\text{-tBuC}_6\text{H}_4, p\text{-MeOC}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-MeC}_6\text{H}_4$   
 $R^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Cyclopropyl}$

**Schema 43.** Selbsttragender Ruthenium-Binap-Komplex in der enantioselektiven Hydrierung.

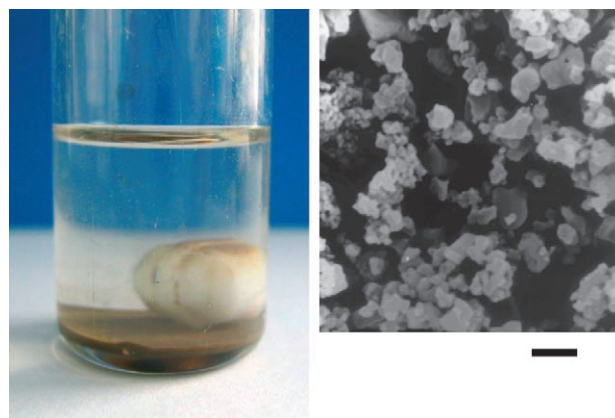
sehr niedrigen Katalysatormengen (0.005 Mol-%) wurden vollständige Umsätze mit hohen Enantiomerenüberschüssen (bis zu 98.6 % *ee*) erzielt (Reaktionszeit 40 h, TOF =  $500 \text{ h}^{-1}$ ). Außerdem konnte der heterogene Katalysator bis zu achtmal ohne Verschlechterung der Enantioselektivität wiederverwendet werden.

Ebenfalls Lin und Mitarbeiter stellten kürzlich ein weiteres katalytisch aktives, poröses metall-organisches Netzwerk vor.<sup>[110]</sup> Bei der Umsetzung des Liganden **67** mit  $\text{CdCl}_2$  entsteht der kristalline Feststoff **68**. Dessen Röntgenstrukturanalyse belegt, dass die Cadmium(II)-Ionen oktaedrisch umgeben sind und durch jeweils zwei Chloride überbrückt werden, sodass eindimensionale Zickzackketten der Form  $[\text{Cd}(\mu\text{-Cl})_2]_n$  entstehen. Zudem koordinieren zwei Pyridin-Stickstoffatome an das Metallzentrum, wodurch sich ein dreidimensionales Netzwerk mit großen chiralen Kanälen (ca.  $1.6 \times 1.8 \text{ nm}$ ) bildet. Während einige Hydroxygruppen abgeschirmt sind, zeigen jeweils zwei Binol-Hydroxygruppen in regelmäßigem Abstand in den Kanal hinein. Durch Umsetzung der freien Binole mit  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  wird der aktive Katalysator erzeugt, der als Lewis-Säure die Addition von Diethylzink an aromatische Aldehyde katalysiert (Schema 44). Die erreichten Umsätze und Enantioselektivitäten sind mit denen des homogenen Binol/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ -Katalysators vergleichbar. Um nachzuweisen, dass sich der Ort der Katalyse in den chiralen Kanälen befindet, wurden dendritische Aldehyde mit hohem sterischem Anspruch (bis zu 2 nm Größe) als Substrate eingesetzt. Das homogene Katalysatorsystem ergab auch für die sperrigen Aldehyde gute Umsätze (> 95 %), während bei Verwendung des heterogenen Katalysators die Umsätze mit zunehmender Substratgröße bis auf null sanken.

Ein dritter Typ eines metall-organischen Polymers (Abbildung 2, Strukturtyp c) entsteht durch alternierende Komplexierung eines Metalls M mit zwei Liganden  $L^1$  und  $L^2$ . Das Prinzip wurde kürzlich von Ding et al. bei der Immobilisie-



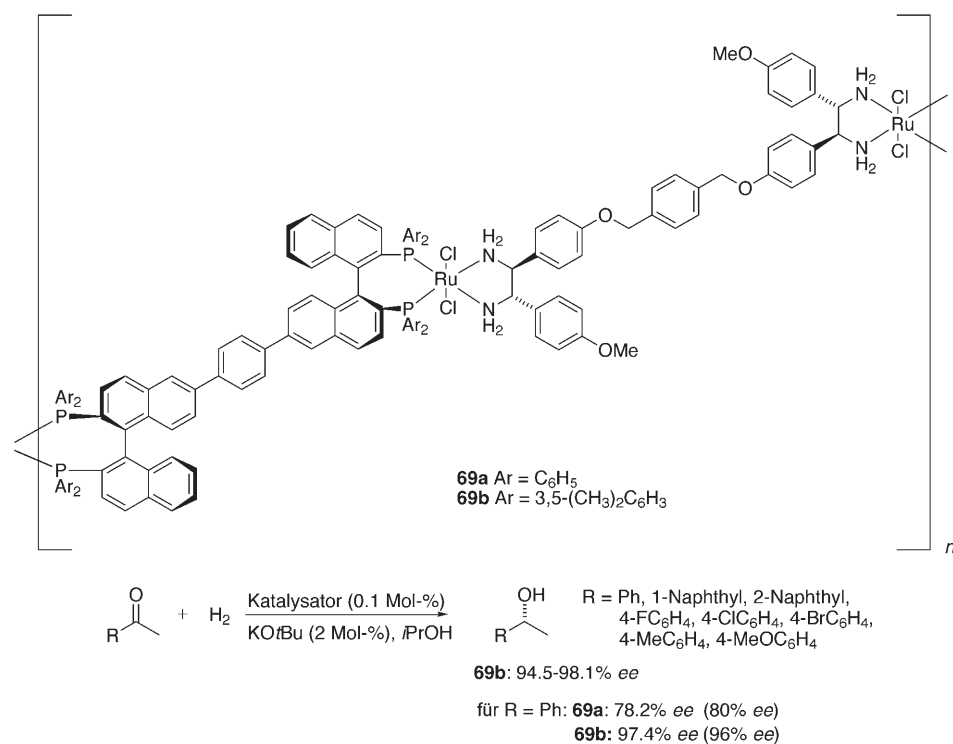
**Schema 44.** Titan(IV)-katalysierte  $\text{ZnEt}_2$ -Addition an aromatische Aldehyde (in Klammern Ergebnisse des analogen homogenen Katalysators).



**Abbildung 4.** a) Selbsttragender Ruthenium(II)-Katalysator **69b** (brauner Feststoff) in 2-Propanol. b) REM-Aufnahme des Katalysators **69b**. Die Länge der Skalierung entspricht 2 µm. (Wiedergabe aus Lit. [111].)

rung des Noyori-Katalysators vorggeführt.<sup>[111]</sup> Durch Umsetzung von Binap- und dppe-Dimeren mit dem Ruthenium-Komplex  $[(\text{C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2]_2$  gelang die selektive Bildung der Heterokomplexe **69** (Schema 45 und Abbildung 4) und damit der einfache Aufbau eines metall-organischen Netzwerks. Mit diesem Katalysator wurden in der Hydrierung von Acetophenon vergleichbar hohe Selektivitäten wie unter homogenen Bedingungen erzielt (Schema 45). Darüber hinaus kann der heterogene Katalysator **69b**, anders als der homogene Ruthenium-Komplex, durch einfache Filtration zurückgewonnen und siebenmal ohne nennenswerte Enantioselektivitätsverluste wiederverwendet werden (95 % ee beim siebten

Durchlauf). Zudem lässt sich die Katalysatorkonzentration in der Hydrierung von Acetophenon auf 0.01 Mol-% senken (95 % ee, 500 h<sup>-1</sup>). Mehrere experimentelle Befunde zeigen, dass der Katalysator **69b** in Isopropylalkohol unlöslich ist. Mit ICP-Spektroskopie (ICP = induktiv gekoppeltes Plasma) wurde kein Ruthenium im Überstand detektiert, bei Verwendung der überstehenden Lösung wurde keine katalytische Aktivität festgestellt, und zudem enthält das Produkt nach Filtration weniger als 0.1 ppm Ruthenium. Dieser Katalysatortyp könnte sich als besonders geeignet für den effizienten Aufbau von heterogenen Katalysatorbibliotheken erweisen.



**Schema 45.** Enantioselektive Hydrierung von aromatischen Ketonen (in Klammern Ergebnis des analogen homogenen Katalysators).

Attraktive Eigenschaften der metall-organischen Katalysatoren sind die einfache Abtrennung des Katalysators vom Produkt und die daraus resultierende Wiederverwendbarkeit. Zudem weisen sie eine besonders hohe Dichte an katalytisch wirksamen Einheiten auf – im Unterschied zu den immobilisierten homogenen Katalysatoren, die zusätzliches Trägermaterial verwenden. Die erzielten Enantioselektivitäten sind oftmals vergleichbar oder sogar besser als die der homogenen Katalysatorkomplexe. Weiterhin ist die Struktur der Systeme auf mikroskopischer Ebene in einigen Fällen sehr regelmäßig, was im Unterschied zu vielen anderen heterogenen Katalysatorsystemen eine wertvolle strukturelle Charakterisierung ermöglicht. Man kann erwarten, dass zukünftige Forschungen zu einer größeren Vorhersagbarkeit der

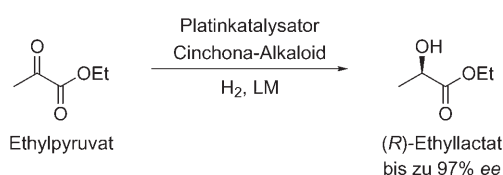
erhaltenen Strukturen und damit zu noch größerer Attraktivität dieses Gebiets führen werden.

#### 4. Chirale Modifikatoren

Die Katalyse an chiralen Oberflächen ist ein faszinierendes Forschungsziel. Chirale Metalloberflächen<sup>[112]</sup> ermöglichen in einigen Fällen eine enantiosepezifische Adsorption,<sup>[113]</sup> was z. B. für die enantioselektive Elektrooxidation von D- und L-Glucose genutzt worden ist.<sup>[114]</sup> Allerdings sind diese Systeme noch weit von Anwendungen in der Synthese entfernt. Anders ist dies beim Zusammenwirken von achiralen heterogenen Katalysatoren und kleinen enantiomerenreinen organischen Molekülen – den chiralen Modifikatoren – in der Tandemkatalyse.<sup>[115]</sup> Bereits seit der Mitte des letzten Jahrhunderts wurden organische Verbindungen wie Cinchona-Alkaloide, chirale Säuren oder Glucose als Modifikatoren für die heterogene Hydrierung von C=C-, C=N- und C=O-Bindungen mit allerdings zunächst geringen Stereoselektivitäten verwendet. Die Untersuchung der zugrunde liegenden Mechanismen ist schwierig, da spektroskopische Methoden nur schwer anwendbar sind und geringe Veränderungen der Reaktionsbedingungen oft einen drastischen Effekt auf das Ergebnis haben.

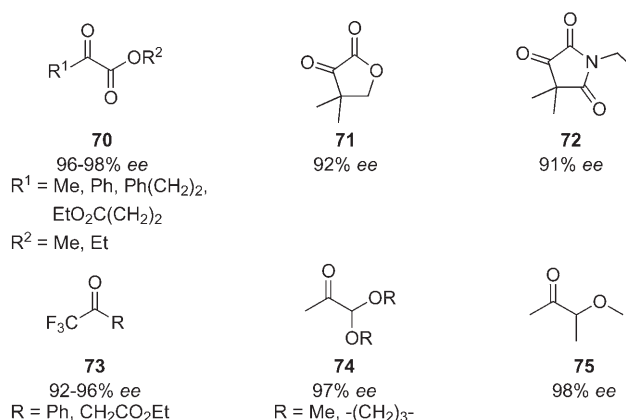
##### 4.1. Das Platin-Cinchonaalkaloid-System<sup>[115,116]</sup>

1979 beschrieben Orito und Mitarbeiter, dass mit einem Pt/C-Katalysator in Gegenwart des Alkaloids Cinchonidin Methylpyruvat enantioselektiv zu (R)-Milchsäuremethylester hydriert werden kann, während mit dem pseudoenantiomeren Cinchonin das (S)-Enantiomer erhalten wird.<sup>[117]</sup> In der Folge begannen weitere Arbeitsgruppen mit der Untersuchung und Weiterentwicklung dieser Umsetzung und konnten dabei Selektivitäten bis zu 97% ee erzielen (Schema 46).<sup>[115,118]</sup>



**Schema 46.** Enantioselektive Pyruvat-Hydrierung (97% ee); 5% Pt/ $\text{Al}_2\text{O}_3$ , O-Methyldihydrochinin (O-Methyl-**83**), AcOH, 10 bar  $\text{H}_2$ , 25 °C, Ultraschall.<sup>[118]</sup>

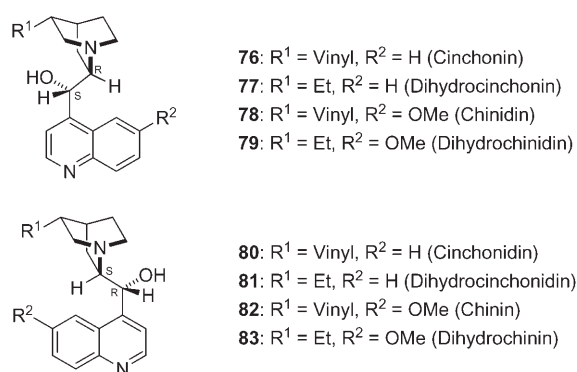
Als Substrate eignen sich besonders Ketone, die einen Elektronenpaardonor in  $\alpha$ -Position tragen. Hohe Enantioselektivitäten wurden bisher nur für  $\alpha$ -Ketosäurederivate **70–72**,<sup>[118,119]</sup> trifluormethylsubstituierte Ketone **73**,<sup>[120]</sup>  $\alpha$ -Ketoacetale **74**<sup>[121]</sup> und  $\alpha$ -Ketoether **75**<sup>[122]</sup> erzielt (Schema 47). Ein weniger bedeutendes, verwandtes Palladium-Alkaloid-Katalysatorsystem ist für die enantioselektive Hydrierung einiger Olefine geeignet, wobei meist nur moderate Selektivitäten erhalten werden.<sup>[116,123,124]</sup>



**Schema 47.** Substrate für die Keton-Hydrierung mit Platin/Cinchona-Alkaloiden.

Heterogene Platinkatalysatoren ergaben in dieser Keton-Hydrierung die besten Ergebnisse, wobei verschiedene Trägermaterialien ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$  und Zeolithe) gleichermaßen geeignet sind. Zudem können Platinkolloide mit gutem Erfolg genutzt werden.<sup>[125]</sup> Dabei sind die Partikelgröße und die Morphologie des Platins von Bedeutung, insbesondere eine flache Form der einzelnen Partikel ist vorteilhaft.<sup>[126]</sup>

Die aus der Rinde verschiedener Cinchona-Arten gewonnenen Cinchona-Alkaloide Cinchonin (**76**), Chinidin (**78**), Cinchonidin (**80**) und Chinin (**82**) (Schema 48) sind in



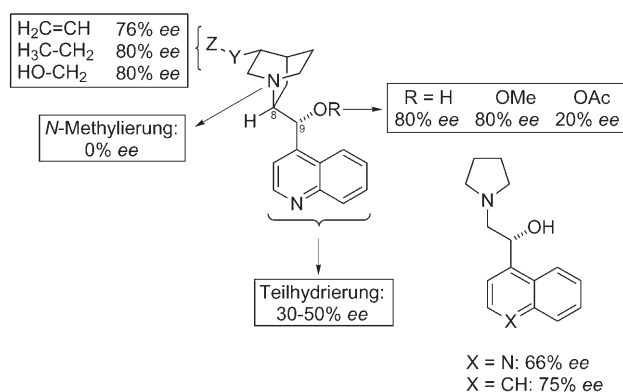
**Schema 48.** Natürliche Cinchona-Alkaloide und einfache Derivate.

großen Mengen verfügbar. Sehr erfolgreich und häufig eingesetzt werden ferner die entsprechenden Dihydroderivate der natürlich vorkommenden Cinchona-Alkaloide (**77**, **79**, **81**, **83**). Die Cinchona-Alkaloide erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit der Keton-Hydrierung von Pyruvaten häufig so stark (10- bis 100-fach), dass hohe Substrat-Modifikator-Verhältnisse von typischerweise 300:1 bis weit über 1000:1<sup>[119d]</sup> bei zugleich hohen Enantioselektivitäten möglich sind.<sup>[127]</sup> Dabei belegt das Auxiliär nicht alle aktiven Zentren des Katalysators, sondern aktiviert vielmehr das zu hydrierende Substrat. Bei zu geringen und zu hohen Cinchonaalkaloid-Konzentrationen verschlechtern sich die Enantiome-

renüberschüsse drastisch. Gute Ergebnisse werden hingegen erzielt, wenn ein Modifikatormolekül auf fünf bis zwölf Platinoberflächenatome kommt.<sup>[128]</sup>

Die Wahl des Lösungsmittels hat ebenfalls einen großen Einfluss auf die Enantioselectivität der Hydrierung. Die besten Enantioselectivitäten werden mit Cinchonidin in Essigsäure erzielt, aber auch Alkohole und unpolare Lösungsmittel wie Toluol sind geeignet.<sup>[115]</sup>

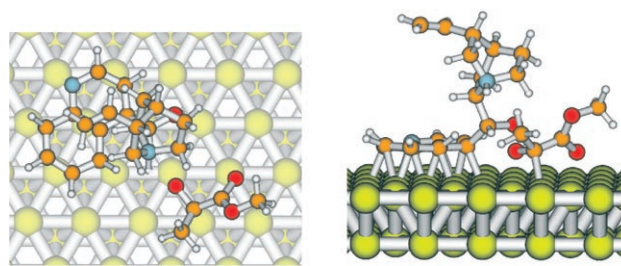
Woraus resultieren die überraschend hohen Enantioselectivitäten und welche Strukturelemente der Cinchona-Alkaloide sind essenziell?<sup>[129]</sup> Wichtige Rückschlüsse auf die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen liefert eine strukturelle Modifizierung des Cinchonidins (**80**) und ihr Einfluss auf die Selektivität der Hydrierung von Ethylpyruvat (Schema 49).



**Schema 49.** Einfluss der Modifikatorstruktur auf die Enantioselectivität bei der Hydrierung von Ethylpyruvat.<sup>[129, 130]</sup>

Während die Hydrierung der Vinylgruppe oder die Methylierung der Alkoholfunktion ohne nennenswerten Einfluss ist, führt eine Teilhydrierung des Chinolinsystems zu einer verminderten und die N-Alkylierung zu einem kompletten Verlust der Enantioinduktion. Neben den Cinchonaalkaloid-Derivaten<sup>[131]</sup> wurden zudem Epicinchona-Alkaloide,<sup>[132]</sup> chirale Aminoalkohole<sup>[133]</sup> und Amine<sup>[134]</sup> sowie Aminosäuren und Aminosäurederivate<sup>[135]</sup> eingesetzt. Trotzdem ist die mit den natürlichen Cinchona-Alkaloiden erzielte Selektivität und Aktivität noch immer unerreicht. Zusammenfassend zeigte sich, dass ein erfolgreicher chiraler Modifikator ein ausgedehntes aromatisches System, einen basischen Stickstoff und ein richtig platziertes Chiralitätszentrum aufweisen muss.<sup>[136]</sup> Für den Mechanismus der Platin-katalysierten Hydrierung von Pyruvaten mit Cinchonidin (**80**) werden im Wesentlichen drei Modelle vorgeschlagen: das Adsorptionsmodell, das Abschirmungsmodell und das Zwitterionenmodell (Abbildung 5).<sup>[137]</sup>

Experimente und theoretische Studien lassen darauf schließen, dass der Chinolinteil des Cinchona-Alkaloids auf der Metalloberfläche adsorbiert. Nach dem Adsorptionsmodell ist die Stereoselektivität auf die unterschiedliche Stabilität der diastereomeren 1:1-Komplexe zurückzuführen, die sich zwischen dem adsorbierten Cinchonidin (**80**) und dem Pyruvat bilden, das mit einer seiner beiden enantiotopen  $\pi$ -Flächen adsorbiert ist. In protischen Lösungsmitteln wie Es-

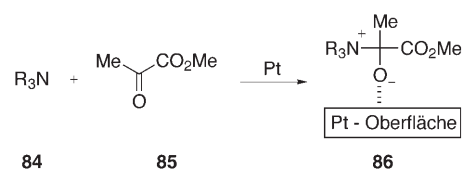


**Abbildung 5.** Adsorptionsmodell der Wechselwirkung zwischen Platin-adsorbiertem Cinchonidin und Methylpyruvat, basierend auf DFT-Rechnungen. (Wiedergabe aus Lit. [138].)

sigssäure wird der Chinuclidinstickstoff protoniert, und es bildet sich eine NH $\cdots$ O-Wasserstoffbrücke mit dem Keton. In aprotischen Lösungsmitteln hingegen wurde die Bildung einer N $\cdots$ HO-Wasserstoffbrücke zwischen dem nichtprotonierten Stickstoff und einem halbhydrierten Zustand des Pyruvats vorgeschlagen.<sup>[138]</sup> Diese Wasserstoffbrücken führen zusammen mit der sterischen Repulsion zu einer Vorzugskonformation des Substrats auf der Oberfläche des Katalysators, sodass die Hydrierung bevorzugt von einer der beiden enantiotopen Seiten erfolgt.

Weniger populär ist das Abschirmungsmodell, demzufolge sich in Lösung ein Komplex zwischen dem Substrat und dem Modifikator bildet. Dieser wird an der Metalloberfläche selektiv von einer Seite hydriert, da die großen aromatischen Substituenten des Modifikators die andere Seite des Substrats abschirmen.<sup>[139]</sup> Allerdings steht dieses Modell im Widerspruch zu experimentellen Daten, etwa dem beobachteten Sättigungseffekt, der schon bei geringen Modifikatorkonzentrationen auftritt.<sup>[140]</sup>

Zunehmende Aufmerksamkeit findet das Zwitterionenmodell,<sup>[141]</sup> das kürzlich durch Rechnungen gestützt wurde.<sup>[142]</sup> Nach diesem Modell greift der Chinuclidinstickstoff des Cinchonidins das Keton des Pyruvats als Nucleophil an, und es kommt auf der Platinoberfläche zur Bildung eines Zwitterions **86** (Schema 50). Anschließend könnte in **86** der Modifikator, NR<sub>3</sub>, unter Inversion von Platin substituiert werden, gefolgt von einer Hydrogenolyse der Pt-C-Bindung.

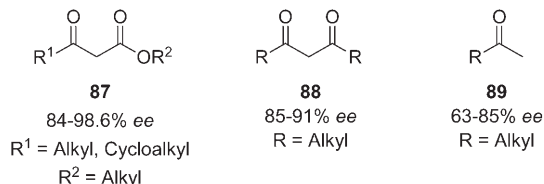


**Schema 50.** Bildung des zwitterionischen Addukts **86**.

Eine endgültige Entscheidung für eines dieser Modelle kann noch nicht getroffen werden. Es ist zudem möglich, dass je nach Substrat und Reaktionsbedingungen unterschiedliche Mechanismen vorliegen. So führte der Wechsel des Lösungsmittels von Essigsäure zu Toluol in der Hydrierung von Ethylpyruvat über  $\beta$ -Isocinchonin-modifiziertem Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zu einer Umkehrung der Enantioselectivität, was auf einen Wechsel des Reaktionsmechanismus hindeutet.<sup>[132c]</sup>

#### 4.2. Das Nickel-Weinsäure-NaBr-System

Ebenfalls von Bedeutung sind Weinsäure-modifizierte Nickelkatalysatoren,<sup>[143]</sup> die für die enantioselektive Hydrierung von  $\beta$ -funktionalisierten Ketonen **87**,<sup>[144]</sup>  $\beta$ -Diketonen **88**<sup>[145]</sup> und sterisch anspruchsvollen Methylketonen **89**<sup>[146]</sup> geeignet sind (Schema 51). Die Praxistauglichkeit dieses Katalysators wurde bereits in der industriellen Synthese von Tetrahydrolipstatin/Orlistat (bis 92 % *ee*, bis 100 kg), einem potenten Lipasehemmer, belegt.<sup>[147]</sup> Vorzugsweise wird frisch hergestelltes Raney-Nickel mit Weinsäure, dem Modifikator der Wahl, zum aktiven Katalysator umgesetzt. Um hohe Selektivitäten zu erzielen, ist zudem die Verwendung von NaBr als Cokatalysator notwendig. Auch dieses Katalysatorsystem ist mechanistisch noch nicht vollständig verstanden.<sup>[148]</sup> Die Nickeloberflächen bestehen vermutlich aus hochkristallinen und aus ungeordneten Bereichen. Nur die geordneten, kristallinen Bereiche können von der Weinsäure erfolgreich modifiziert werden und führen zu hohen Enantioselektivitäten. Die ungeordneten Bereiche werden hingegen nicht effektiv modifiziert und liefern nur racemisches Produkt. Deshalb wird vermutet, dass der für hohe Selektivitäten unverzichtbare Cokatalysator NaBr an diese ungeordneten Stellen bindet und dadurch ihre katalytische Aktivität mindert. Zudem gehen die Modelle davon aus, dass Weinsäure als Nickelnatriumtartrat auf der Oberfläche des Nickels adsorbiert wird. Durch Bildung von Wasserstoffbrücken und sterische Wechselwirkungen beeinflusst das Weinsäuresalz die Vorzugskonformation der Substrate, ihre Annäherung an den heterogenen Katalysator und schließlich ihre Hydrierung.<sup>[115, 143, 149]</sup>



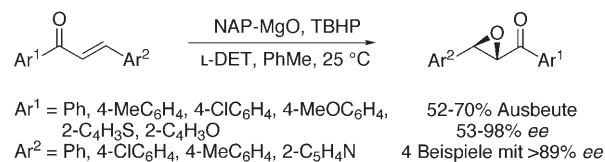
**Schema 51.** Substrate für die Keton-Hydrierung mit modifizierten Nickelkatalysatoren.

lysatoren wurde bereits in der industriellen Synthese von Tetrahydrolipstatin/Orlistat (bis 92 % *ee*, bis 100 kg), einem potenten Lipasehemmer, belegt.<sup>[147]</sup> Vorzugsweise wird frisch hergestelltes Raney-Nickel mit Weinsäure, dem Modifikator der Wahl, zum aktiven Katalysator umgesetzt. Um hohe Selektivitäten zu erzielen, ist zudem die Verwendung von NaBr als Cokatalysator notwendig. Auch dieses Katalysatorsystem ist mechanistisch noch nicht vollständig verstanden.<sup>[148]</sup> Die Nickeloberflächen bestehen vermutlich aus hochkristallinen und aus ungeordneten Bereichen. Nur die geordneten, kristallinen Bereiche können von der Weinsäure erfolgreich modifiziert werden und führen zu hohen Enantioselektivitäten. Die ungeordneten Bereiche werden hingegen nicht effektiv modifiziert und liefern nur racemisches Produkt. Deshalb wird vermutet, dass der für hohe Selektivitäten unverzichtbare Cokatalysator NaBr an diese ungeordneten Stellen bindet und dadurch ihre katalytische Aktivität mindert. Zudem gehen die Modelle davon aus, dass Weinsäure als Nickelnatriumtartrat auf der Oberfläche des Nickels adsorbiert wird. Durch Bildung von Wasserstoffbrücken und sterische Wechselwirkungen beeinflusst das Weinsäuresalz die Vorzugskonformation der Substrate, ihre Annäherung an den heterogenen Katalysator und schließlich ihre Hydrierung.<sup>[115, 143, 149]</sup>

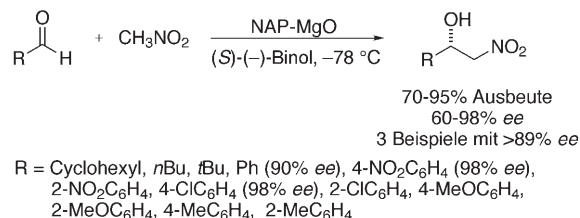
#### 4.3. Andere Katalysator-Modifikator-Systeme

Die Verwendung chiraler Modifikatoren ist nicht auf Übergangsmetallkatalysatoren beschränkt. Neue Katalysator-Modifikator-Systeme wurden von Choudary und Mitarbeitern für verschiedene asymmetrische Reaktionen entwickelt (Schema 52).<sup>[150]</sup> Hierbei wird NAP-Magnesiumoxid („NanoActive MgO Plus“: Magnesiumoxid mit 590 m<sup>2</sup> mg<sup>-1</sup> spezifischer Oberfläche, hergestellt in einem Aerogel-Prozess) als heterogener Katalysator mit katalytischen Mengen eines zweizähligen Liganden modifiziert. So gelingt z. B. die asymmetrische Epoxidierung von Chalconderivaten mit L-Weinsäurediethylester als Modifikator. Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind auch nach fünfmaligem Wieder-

#### a) asymmetrische Epoxidierung



#### b) asymmetrische Henry-Reaktion



**Schema 52.** Durch NAP-MgO katalysierte asymmetrische Reaktionen (DET: Weinsäurediethylester, TBHP: *tert*-Butylhydroperoxid).

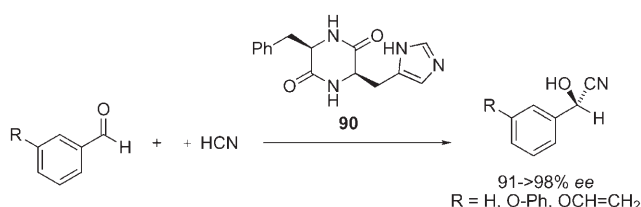
verwenden des Katalysators unverändert gut (Schema 52 a). Für die Henry-Reaktion von Aldehyden erwies sich Binol als guter Modifikator mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 98 % (Schema 52 b). In der asymmetrischen Michael-Addition von Chalconderivaten wurden die besten Ergebnisse mit dem basischen (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan erhalten.<sup>[150b]</sup> Die Stereoinduktion führen die Autoren darauf zurück, dass der chirale Modifikator über Wasserstoffbrücken an die Hydroxygruppen der MgO-Oberfläche und zudem an die Substrate bindet. Eine endgültige Aufklärung des Mechanismus bedarf allerdings weiterer Untersuchungen.

#### 4.4. Fazit

Die gezeigten Beispiele belegen, welches enorme Potenzial das Zusammenspiel von achiralen heterogenen Katalysatoren mit chiralen Modifikatoren für die asymmetrische Katalyse birgt. Im Zuge der stürmischen Entwicklung im Bereich der Organokatalyse<sup>[151]</sup> ist in der nächsten Zeit bei den chiralen Modifikatoren (Organokatalysatoren!) mit signifikanten Fortschritten zu rechnen. Es ist außerdem zu hoffen, dass die mechanistische Aufklärung der existierenden Systeme ein rationales Design dieser Katalysatorsysteme ermöglichen wird.

### 5. Di- und Polypeptide als chirale makromolekulare Katalysatoren

Einer der ersten Versuche zur Herstellung asymmetrischer heterogener Katalysatoren war das Aufbringen von Metallen auf chirale Biopolymere, wie z. B. Seide.<sup>[152]</sup> Cyclische Dipeptide eignen sich als Organokatalysatoren für die Hydrocyanierung von aromatischen Aldehyden.<sup>[153]</sup> Besonders das Diketopiperazin **90** ergab mit elektronenreichen aromatischen Aldehyden hohe Enantiomerenüberschüsse von über 90 % (Schema 53).<sup>[153]</sup> Die Katalysatoren lassen sich

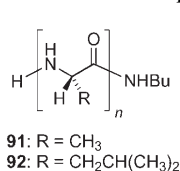


**Schema 53.** Enantioselective Hydrocyanierung von aromatischen Aldehyden mit cyclischen Dipeptiden als Katalysatoren.

einfach aus den entsprechenden Aminosäuren herstellen. Erstaunlicherweise ist der Katalysator nur heterogen aktiv, und eine optimale katalytische Aktivität und Selektivität wird durch Fällung des Katalysators aus Methanol/Ether bei schnellem Rühren erhalten, wobei der Katalysator dann ein amorphes, klares Gel bildet.

Auch wenn für den Mechanismus bereits einige faszinierende Modelle vorgeschlagen wurden,<sup>[153d,g]</sup> ist dieser trotz zahlreicher Untersuchungen immer noch ungeklärt. Kinetische Messungen lassen auf ein Zusammenwirken von zwei Katalysatormolekülen schließen.<sup>[153e]</sup> Das Interesse an diesem Gebiet hat in letzten Jahren aufgrund einiger Hindernisse etwas nachgelassen. Zum einen erwies sich die Entwicklung neuer Katalysatoren als schwierig, zum anderen kann nur HCN als Cyanidquelle verwendet werden und das Substratspektrum ist eingeschränkt.

Auch größere, synthetisch hergestellte Polyaminosäuren wurden als Katalysatoren für asymmetrische Reaktionen wie Michael-Additionen, Oxidationen und Reduktionen genutzt.<sup>[154]</sup> Die bedeutendste Polyaminosäure-katalysierte Reaktion ist die Epoxidierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen

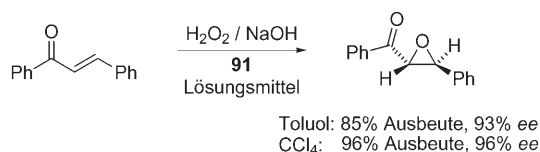


91: R = CH<sub>3</sub>  
92: R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**Schema 54.** Erfolgreich eingesetzte Peptidkatalysatoren Poly-(S)-alanin (**91**) und Poly-(S)-leucin (**92**).

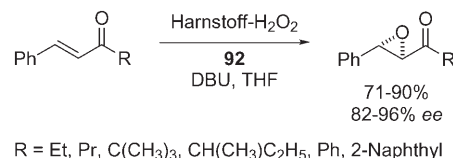
mit Wasserstoffperoxid unter basischen Bedingungen zu Epoxyketonen (Juliä-Colonna-Epoxidierung).<sup>[155]</sup> Die hierzu benötigten Polyaminosäuren, insbesondere Poly-(S)-alanin (**91**) und Poly-(S)-leucin (**92**) (Schema 54), können in Multikilogramm-Mengen hergestellt werden und sind mittlerweile kommerziell erhältlich.<sup>[155a,156]</sup>

Zunächst berichteten Juliä und Colonna über die hochenantioselektive Epoxidierung von Chalcon mit Polyaminosäurekatalysatoren, wobei die besten Ergebnisse unter Verwendung von Poly-(S)-alanin (**91**) mit einem Polymerisationsgrad von  $n=30$  erzielt wurden (Schema 55).<sup>[157]</sup> Da die Reaktionen in einem Dreiphasensystem aus organischem Lösungsmittel, Wasser und unlöslichem Katalysator durchgeführt wurden, ist eine optimale Durchmischung entscheidend, um einen ausreichenden Stofftransport zu erhalten.



**Schema 55.** Juliä-Colonna-Epoxidierung von Chalcon.

Besonders wichtig für die praktische Anwendung der Juliä-Colonna-Epoxidierung war die Entwicklung eines Zweiphasensystems durch Roberts und Mitarbeiter.<sup>[158]</sup> Die Verwendung des festen Harnstoff-Wasserstoffperoxidkomplexes als Oxidationsmittel ermöglicht eine wasserfreie Reaktionsführung und damit verbunden eine bis zu hundertfache Beschleunigung im Vergleich zum ursprünglichen Dreiphasensystem (Schema 56).



**Schema 56.** Wasserfreie Juliä-Colonna-Epoxidierung.

Im Unterschied zu den meisten anderen heterogenen Katalysen ist bei der Polyaminosäurekatalyse das Abtrennen des Katalysators problematisch, da dieser eine viskose „Paste“ bildet. Speziell bei großen Ansätzen ist deshalb eine Filtration aufwändig und langsam. Eine Lösung des Problems besteht darin, den Katalysator auf Polymer-<sup>[159]</sup> oder Kieselgel-Trägern<sup>[160]</sup> zu adsorbieren. Dieses Vorgehen ermöglicht nicht nur die einfache Abtrennung des Katalysators, sondern bewirkt zudem eine Beschleunigung der Reaktion und oft sogar eine Erhöhung der Enantioselectivität.<sup>[160c]</sup>

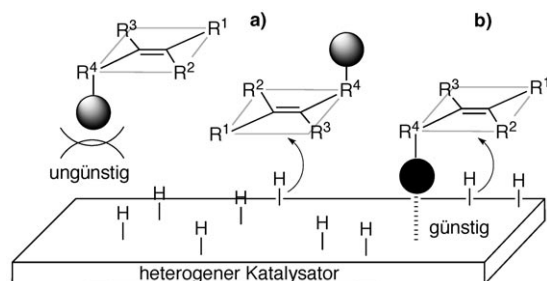
Die Juliä-Colonna-Epoxidierung hat präparative Bedeutung, etwa in der Totalsynthese von SK&F104353 (einem Wirkstoffkandidaten gegen Asthma) oder Diltiazem (einem blutdrucksenkenden Mittel).<sup>[161]</sup> Allerdings ist das Substratspektrum auf  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone beschränkt, insbesondere *E*-konfigurierte, disubstituierte und einige cyclische Enone.

Eine Aufklärung des Reaktionsmechanismus, über den Polyaminosäuren eine Epoxidierung enantioselectiv katalysieren, würde die gezielte Entwicklung verbesserter Katalysatoren ermöglichen. Die naheliegende Vermutung, dass Wasserstoffbrücken eine Rolle spielen, wird von der Beobachtung gestützt, dass bei Umsetzung in Methanol keine Enantioinduktion beobachtet wird. Zudem zeigen Poly-(S)-prolin und N-terminal geschützte Polyaminosäuren, die keine Amidprotonen tragen, keine katalytische Aktivität.<sup>[155d,157b]</sup> Bei Verwendung von trägerfixiertem Poly-(S)-leucin konnte die Arbeitsgruppe von Berkessel zeigen, dass Ausbeute und Enantioselectivität mit zunehmendem Polymerisationsgrad des Polyleucins steigen.<sup>[162]</sup> Schon mit dem Tetrapeptid, das bereits eine helicale Struktur bilden kann, wurden in der Epoxidierung von Chalcon über 90% *ee* erhalten. Ab dem Pentapeptid wurde der maximale Enantiomerenüberschuss von 98% erzielt, allerdings bei geringer Ausbeute von ca. 50%. Diese Ergebnisse und zusätzliche Rechnungen legen nahe, dass das Enon durch Wasserstoffbrücken an den N-Terminus der Aminosäuresequenz bindet und dadurch aktiviert wird.<sup>[162]</sup> Zur vollständigen Aufklärung des Mechanismus sind allerdings weitere Untersuchungen nötig. Es ist zu erwarten, dass die stürmische Entwicklung im Bereich der Organokatalyse<sup>[151]</sup> zu einer Renaissance der Peptidkatalyse

toren führen wird. Die Aufklärung der zugrunde liegenden Wirkmechanismen ist dabei der Schlüssel zur Entwicklung neuer Katalysatoren und zur Ausweitung auf weitere Reaktionen.

## 6. Diastereoselektive heterogene Katalyse

Neben der enantioselectiven Katalyse, die in den bisherigen Abschnitten behandelt wurde, können heterogene Katalysatoren auch zur stereoselektiven Umsetzung von Verbindungen dienen, die bereits ein oder mehrere Stereozentren enthalten. Der heterogene Katalysator kann dabei mit dem Substrat sterisch ungünstige oder elektronisch attraktive Wechselwirkungen eingehen. In beiden Fällen beeinflusst diese Wechselwirkung, welche diastereotope Seite des Substrats bevorzugt an die Oberfläche des heterogenen Katalysators bindet oder mit dieser reagiert (Schema 57).<sup>[163]</sup> Es ist auffällig, dass vorzugsweise cyclische und damit konformativ eingeschränkte Substrate mit hohen Selektivitäten umgesetzt werden.

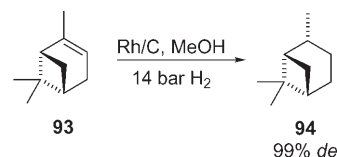


**Schema 57.** Darstellung der a) sterischen und b) elektronischen Beeinflussung der Seitenselektivität.

Neben wenigen Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen, En-Reaktionen<sup>[164]</sup> und Epoxidierungen<sup>[165]</sup> wird das Gebiet der hoch diastereoselektiven heterogen katalysierten Reaktionen von Hydrierungen dominiert.<sup>[166,167c]</sup> Obwohl die homogene asymmetrische Hydrierung bei der Umsetzung vieler Substratklassen bereits ein sehr hohes Niveau erreicht hat,<sup>[5a,167]</sup> kann die diastereoselektive, heterogene Hydrierung in einigen Fällen effizientere Lösungen anbieten. Als Katalysatoren werden bei der heterogenen Hydrierung Metalle oder Metallverbindungen in freier oder trägerfixierter Form eingesetzt, z.B. PtO<sub>2</sub>, Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, Rh/C, Rh/Pd/C und Raney-Ni.

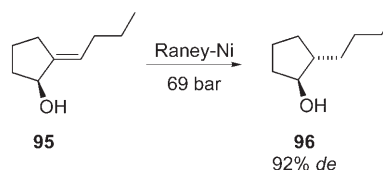
Ein repräsentatives, aus der Vielzahl an hochselektiven Umsetzungen ausgewähltes Beispiel für den sterischen Einfluss des Molekülgerüsts auf die Diastereoselektivität ist die Hydrierung von (1*S*,5*S*)-2-Pinen (**93**), bei der mit hohem Überschuss (1*S*,2*R*,5*S*)-Pinan (**94**) gebildet wird (Schema 58).<sup>[168]</sup> Das starre, bicyclische Ringsystem bewirkt eine starke Abschirmung der Doppelbindung von unten, sodass die hochselektive Hydrierung von der Oberseite erfolgt.

Funktionelle Gruppen wie Amine oder Alkohole können die Diastereoselektivität der Katalyse ebenfalls durch eine



**Schema 58.** Diastereoselektive Hydrierung von Pinen (**93**).

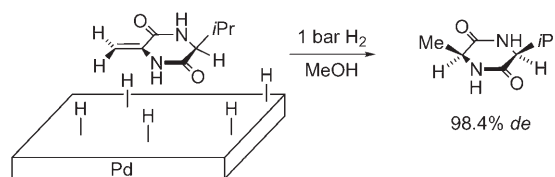
attraktive Wechselwirkung mit der Katalysatoroberfläche beeinflussen (siehe Schema 57b).<sup>[169]</sup> Der Wasserstoff wird von der Seite der wechselwirkenden OH-Gruppe übertragen, sodass beispielsweise das Cyclopentanolderivat **95** mit guter Diastereoselektivität zu dem Produkt **96** hydriert wird (Schema 59). Da Alkohole mit zunehmender Lösungsmittel-



**Schema 59.** Diastereoselektive Hydrierung durch Adsorption der Alkoholfunktion an der Katalysatoroberfläche.

polarität weniger stark an der Katalysatoroberfläche adsorbieren, kann durch die Wahl eines polaren Lösungsmittels wie DMF oder Ethanol eine Umkehr der Diastereoselektion hervorgerufen werden.<sup>[170]</sup>

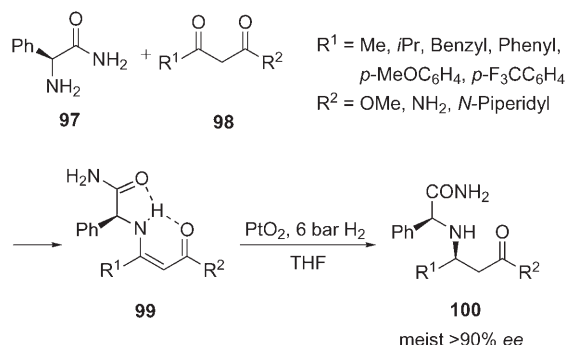
Die Diastereoselektion kann auch auf der Verwendung eines absplittbaren chiralen Auxiliars beruhen. Bereits 1961 wurde unter Verwendung von enantiomerenreinem  $\alpha$ -Methylbenzylamin als chiraalem Auxiliar D-Valin durch Hydrierung mit moderatem Enantiomerenüberschuss von 39% hergestellt.<sup>[171]</sup> Mit Prolin und Prolinderivaten wurden später ähnliche Hydrierungen durchgeführt, die zu höheren Enantiomerenüberschüssen der Aminosäureprodukte führten.<sup>[172]</sup> Zur Synthese enantiomerenreiner Aminosäuren können Diketopiperazine oder cyclische Dehydripeptide genutzt werden (Schema 60).<sup>[173]</sup>



**Schema 60.** Selektive Hydrierung eines cyclischen Dipeptids an einer Palladiumoberfläche.

$\beta$ -Aminosäurederivate können besonders effizient durch die heterogene Hydrierung auxiliarsubstituierter (*Z*)-Enamine hergestellt werden.<sup>[174]</sup> Hierbei werden  $\beta$ -Ketoester und -amide mit dem chiralen Auxiliar (*S*)-Phenylglycinamid zu den (*Z*)-Enamiden **99** umgesetzt. Wasserstoffbrücken stabilisieren eine Vorzugskonformation des Moleküls **99**, sodass

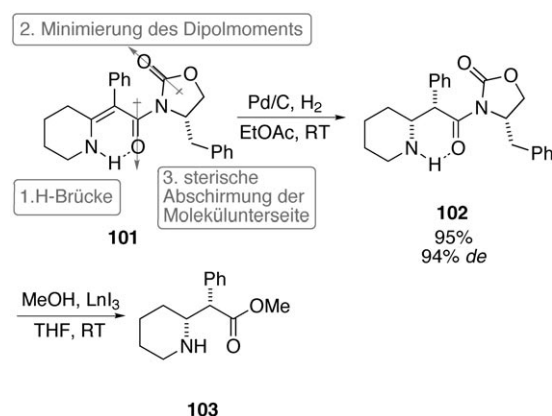
in der Hydrierung an Platinoxid Stereoselektivitäten von bis zu 200:1 erhalten werden (Schema 61).<sup>[174a]</sup> Als wichtiges Detail erwies sich, dass die Vorbehandlung des Katalysators



**Schema 61.** Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren mit (*S*)-Phenylglycinamid (**97**) als Auxiliar.

mit Essigsäure die Aktivität maßgeblich fördert. Da Säure aber die für die Selektivität ungünstige *E/Z*-Isomerisierung katalysiert, musste der Katalysator nach der Säurebehandlung sorgfältig getrocknet und schließlich zusammen mit einer kleinen Menge  $\text{NEt}_3$  eingesetzt werden. Die Reaktionsprodukte, die als  $\text{R}^1$  keinen Arylrest enthalten, können durch Hydrogenolyse in die freien  $\beta$ -Aminosäureester und -amide überführt werden.

Zur diastereoselektiven Hydrierung von Doppelbindungen wurden auch Oxazolidinone erfolgreich eingesetzt.<sup>[175]</sup> Prashad et al. erarbeiteten eine stereoselektive Synthese von (*2S,2'R*)-*erythro*-Methylphenidat (**103**) unter Verwendung dieses Auxiliars. Der Schlüsselschritt – die diastereoselektive Hydrierung einer vierfach substituierten Doppelbindung – wird durch ein chirales Oxazolidinon kontrolliert. Die exzellente Diastereoselektivität ist auf mehrere Effekte zurückzuführen (Schema 62). Zum einen ist die Konformation



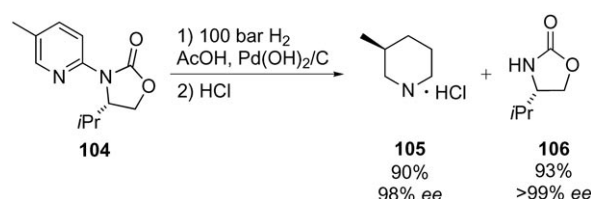
**Schema 62.** Asymmetrische Doppelbindungshydrierung.

von Verbindung **101** durch eine Wasserstoffbrücke fixiert. Zum anderen führt die angestrebte Minimierung des Dipolmoments dazu, dass sich die Carbonylgruppen in **101** bevorzugt antiparallel anordnen. Als Folge davon schirmt die

Benzylgruppe des Oxazolidinons bei der Hydrierung selektiv die Unterseite des Moleküls ab.

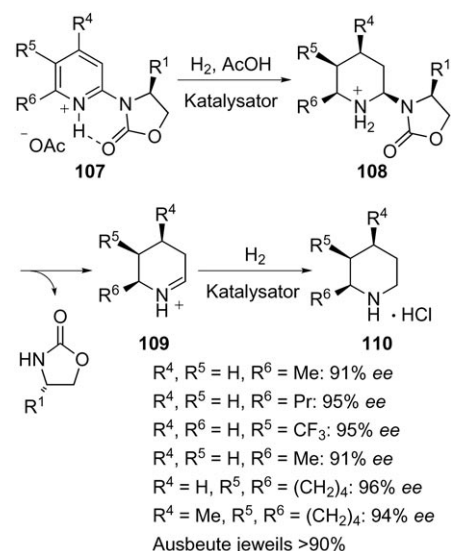
Die stereoselektive Synthese von substituierten Cyclohexanen, Piperidinen oder anderen gesättigten Heterocyclen ist von großem Interesse, da sie Bestandteile vieler biologisch aktiver Verbindungen sind. Eine Möglichkeit zum gezielten Aufbau dieser Cyclen bietet die asymmetrische Hydrierung der entsprechenden Arene oder Heteroarene, allerdings sind Beispiele hochselektiver Reaktionen bisher selten.<sup>[176]</sup>

Gute Ergebnisse bei der asymmetrischen Pyridinhydrierung wurden von Glorius et al. erhalten.<sup>[177]</sup> Als Substrate wurden 2-Oxazolidinon-substituierte Pyridine verwendet, die in Gegenwart von Kupferkatalysatoren aus 2-Halogenpyridinen leicht zugänglich sind. Bemerkenswerterweise führt die Hydrierung des 2-Oxazolidinon-5-methylpyridins **104** mit hohem Enantiomerenüberschuss direkt zu (*S*)-3-Methylpiperidin (**105**) (Schema 63).



**Schema 63.** Asymmetrische Pyridin-Hydrierung.

Nach dem vorgeschlagenen Mechanismus bewirkt eine Wasserstoffbrücke eine konformative Einschränkung im Molekül **107**, wobei die Moleküloberseite effektiv abgeschirmt wird (Schema 64). Es folgt eine effiziente  $\text{H}_2$ -Über-

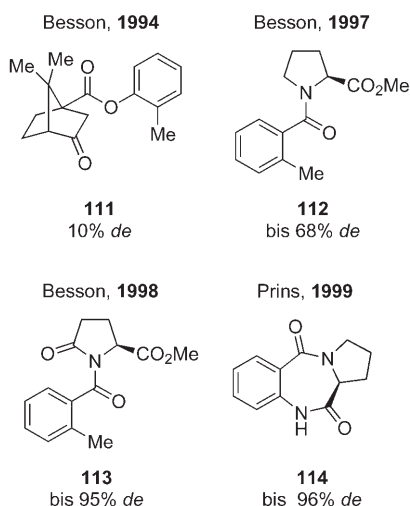


**Schema 64.** Postulierter Mechanismus der Pyridin-Hydrierung.

tragung unter Aren-Hydrierung zum Aminoal **108**, von dem in der Folge das Auxiliar unter den gleichen Reaktionsbedingungen abgespalten wird, sodass direkt das am Stickstoff unsubstituierte Piperidin **110** in Form des Hydrochlorids als

Endprodukt erhalten wird (Schema 64). Das Auxiliar kann in hoher Ausbeute durch Extraktion mit einem Lösungsmittel vom unlöslichen Piperidinhydrochlorid abgetrennt und wiederverwendet werden, wodurch die Praxistauglichkeit dieser Methode noch gesteigert wird. Viele unterschiedlich substituierte Pyridine lassen sich auf diese Weise hochselektiv hydrieren, lediglich in 3-Position substituierte Pyridine erwiesen sich als schwierig (4 % *ee* für 3-Methylpiperidin). Dies wurde auf eine ungünstige sterische Wechselwirkung zwischen dem Substituenten in 3-Position und dem Auxiliar zurückgeführt. Diese Methode ermöglicht zum einen die Synthese von Naturstoffen und zudem den Aufbau mehrerer Ringstereozentren, wie durch die asymmetrische Synthese eines Derivats **108** mit vier neuen Ringstereozentren gezeigt wurde.<sup>[177]</sup>

Auch bei der heterogenen Hydrierung von Benzolderivaten konnten Diastereoselektivitäten von bis zu 96 % erhalten werden, allerdings ist das Substratspektrum sehr stark eingeschränkt, und es wurden meist nur 2-Methylbenzoesäurederivate verwendet (Schema 65).<sup>[166,178]</sup> Um hohe Se-



**Schema 65.** Benzolderivate als Substrate in der diastereoselektiven Aren-Hydrierung.

lektivitäten zu erlangen, ist erneut das Vorliegen von Vorzugsgeometrien (Minimierung des Dipolmoments) oder aber starrer cyclischer Strukturen notwendig, wie z.B. beim Tricyclus **114**.<sup>[178c,f]</sup> Die asymmetrische Aren-Hydrierung ist noch immer ein schwieriges Problem. Es ist zu hoffen, dass neue Synthesestrategien und die innovative Verwendung einfach zugänglicher chiraler Auxiliare dieses Gebiet voranbringen werden.<sup>[179]</sup>

## 7. Fazit

In diesem Aufsatz haben wir einen aktuellen Überblick über wichtige Bereiche der heterogenen asymmetrischen Katalyse gegeben, die ein sehr aktuelles, facettenreiches und hochgradig interdisziplinäres Forschungsgebiet ist. Das Hauptgebiet ist dabei die Immobilisierung chiraler homogener Ligand-Metall-Komplexe (Abschnitt 2), die in den letzten

Jahren stark von Fortschritten im Bereich der Trägermaterialien profitiert hat. Die damit verbundene Ausgereiftheit dieses Gebietes wird zu einer zunehmenden industriellen Nutzung führen. Zudem entwickelt sich das junge Gebiet der metall-organischen Katalysatorsysteme (Abschnitt 3) mit seinen leicht aufbaubaren, hochporösen und in einigen Fällen sogar kristallinen Katalysatoren rasant. Besonders kristalline Katalysatoren sind attraktiv, da diese durch Röntgenstrukturanalyse strukturell charakterisiert werden können, was die mechanistische Untersuchung und das rationale Katalysatordesign wesentlich vereinfachen würde. Die asymmetrischen metall-organischen Katalysatoren verdienen vermehrte Aufmerksamkeit und werden sich wahrscheinlich zu einer sehr wichtigen Katalysatorklasse entwickeln.

Chirale Modifikatoren (Abschnitt 4) und Peptide (Abschnitt 5) als heterogene Katalysatoren bilden faszinierende Gebiete, da hierbei neuartige, sonst nie zu beobachtende Reaktionsmechanismen auftreten. Um ein bisher nicht gelungenes rationales Design zu ermöglichen, ist ein besseres mechanistisches Verständnis dieser Reaktionen erforderlich. Zudem ist zu hoffen, dass sich die neuen Entwicklungen und Prinzipien im Bereich der Organokatalyse positiv auf diese heterogenen organokatalysierten Reaktionen auswirken werden.

Abschließend ermöglicht die diastereoselektive heterogene Katalyse (Abschnitt 6) erstaunlich selektive Umsetzungen, wo andere asymmetrische Methoden versagen.

Obwohl einige der vorgestellten Methoden bereits leistungsfähig sind, stehen viele der Gebiete der heterogenen asymmetrischen Katalyse vermutlich erst am Anfang ihrer Entwicklung. Neue analytische und präparative Methoden sowie das Zusammenspiel von organischen und anorganischen Strukturen eröffnen neue Möglichkeiten für die Katalyse. Neben den im Aufsatz diskutierten Beispielen existieren zahlreiche weitere faszinierende, allerdings noch nicht besonders leistungsfähige Ansätze, z. B. die Katalyse an inhärent chiralen Metalloberflächen<sup>[9f,112,113]</sup> oder die Verwendung „künstlicher“ Antikörper, die durch molekulares Prägen (Imprinting)<sup>[180]</sup> organischer oder anorganischer Materialien mit Übergangszustandsanaloga entstehen.

Die Möglichkeit zur Abtrennung und zur Wiedergewinnung des Katalysators sowie eine gute Aktivität und Selektivität sind die Hauptkriterien für die Qualität eines heterogenen asymmetrischen Katalysators. Die folgenden Forschungstrends sind diesbezüglich besonders wichtig für den Fortschritt des Gebiets der asymmetrischen heterogenen Katalyse:

- Aufklärung der Struktur heterogener Katalysatoren und ihrer Reaktionsmechanismen;
- Verbesserung der Leistungsfähigkeit der katalytischen Methoden und Ausweitung des Substratspektrums;
- Vereinfachung von Katalysatorsystemen und ihrer Synthese;
- Nutzung der besonderen Eigenschaften von Trägermaterialien und der einzigartigen Mechanismen der heterogenen Katalyse.

Es ist unbestreitbar, dass die aktuellen Forschungen die Bedeutung der Katalyse als eine Schlüsseltechnologie der

Zukunft<sup>[1]</sup> erhöhen und letztlich ein rationales Design neuer heterogener Katalysatoren ermöglichen werden.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie (Dozentenstipendium für F.G., Chemiefondsstipendium für M.H.), Lilly Deutschland (Lilly Lecture Award) und der BASF AG (BASF Catalysis Award) für großzügige finanzielle Hilfe, den Gutachtern für wertvolle Hinweise und A. Baiker, T. Bürgi, K. Ding und K. Kim für ihre freundliche Unterstützung.

Eingegangen am 25. November 2005

Online veröffentlicht am 27. Juni 2006

- [1] a) *Roadmap der deutschen Katalyseforschung*, Broschüre des CONNECAT, **2006**, <http://www.conneecat.de/content.php>; b) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* (Hrsg.: H. U. Blaser, E. Schmidt), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2001**, 79(40), 79.
- [3] *Principles and Practice of Heterogeneous Catalysis* (Hrsg.: J. M. Thomas, W. J. Thomas), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [4] a) *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Hrsg.: V. Dubois, G. Jannes), Plenum, New York, **1995**; b) D. C. Sherrington, *Catal. Today* **2000**, 57, 87; c) H.-U. Blaser, B. Pugin, M. Studer in *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* (Hrsg.: D. E. De Vos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 1.
- [5] Übersichten zur asymmetrischen Katalyse: a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl., (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**; siehe auch: c) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691.
- [6] H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Appl. Catal. A* **2001**, 221, 119.
- [7] A. Weissberg, B. Halak, M. Portnoy, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4556.
- [8] B. Pugin, *J. Mol. Catal. A* **1996**, 107, 273.
- [9] Übersichten zur Immobilisierung asymmetrischer homogener Katalysatoren: a) H.-U. Blaser, B. Pugin in *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Hrsg.: V. Dubois, G. Jannes), Plenum, New York, **1995**, S. 33; b) *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* (Hrsg.: D. E. De Vos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; c) A. Baiker, *Chimia* **2001**, 55, 796; d) *Recoverable Catalysts and Reagents* (Hrsg.: J. A. Gladysz), *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3215–3892; e) Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3385; f) M. Jacoby, *Chem. Eng. News* **2004**, 82(11), 37; g) J. Horn, F. Michalek, C. C. Tzschucke, W. Bannwarth, *Top. Curr. Chem.* **2004**, 242, 43; h) P. McMorn, G. Hutchings, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 108.
- [10] Enzyme als Biokatalysatoren: a) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; b) P. Rasor in *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* (Hrsg.: D. E. De Vos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs), Wiley-VCH, Weinheim, New York, **2000**, S. 97; c) M. T. Reetz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5716, zit. Lit.; Anknüpfung an Trägermaterialien: d) T. Honda, M. Miyazaki, H. Nakamura, H. Maeda, *Chem. Commun.* **2005**, 5062; e) B. P. Sharma, L. F. Bailey, R. A. Messing, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 836; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 837; f) A. Corma, V. Fornés, J. L. Jordá, F. Rey, R. Fernandez-Lafuente, J. M. Guisán, C. Mateo, *Chem. Commun.* **2001**, 419; g) C. Lei, Y. Shin, J. Liu, E. J. Ackerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11242; h) M. Tortajada, D. Ramón, D. Beltrán, P. Amorós, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 3859; i) J. M. Palomo, R. L. Segura, G. Fernandez-Lorente, J. M. Guisán, R. Fernandez-Lafuente, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1157; j) J. Ceynowa, M. Rauchfleisch, *J. Mol. Catal. B* **2003**, 9, 43; k) A. M. Dessouki, K. S. Atia, *Biomacromolecules* **2002**, 3, 432; l) O. Yemul, T. Imae, *Biomacromolecules* **2005**, 6, 2809; Beispiel für die erfolgreiche Verwendung eines immobilisierten Enzyms in der Synthese: m) I. R. Baxendale, M. Ernst, W.-R. Krahnert, S. V. Ley, *Synlett* **2002**, 1641; Verwendung von Enzymkristallen: n) N. L. St. Clair, M. Navia, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7314; o) R. A. Persichetti, N. L. St. Clair, J. P. Griffith, M. A. Navia, A. L. Margolin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2732; p) Übersicht: A. L. Margolin, M. A. Navia, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2262; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2204.
- [11] a) Aktuelle Übersicht über asymmetrische Synthesen mit löslichen Polymeren als Trägermaterialien: S. Chandrasekhar, J. S. Yadav, Jhillu, J.-C. Guillemin, P. Lakshmipathi, R. Gree, *Indian J. Chem. Sect. B* **2002**, 41, 2116; Übersicht über asymmetrische C-C- und C-Heteroatom-Kupplungen, auch mit löslichen Polymeren: b) S. Bräse, F. Lauterwasser, R. E. Ziegert, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 869; Übersicht über lösliche Polymere als Träger für Katalysatoren: c) D. E. Bergbreiter, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3345; d) T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3325.
- [12] a) R. van Heerbeek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3717; b) G.-J. Deng, Q.-H. Fan, X.-M. Chen, G.-H. Liu, *J. Mol. Catal. A* **2003**, 193, 21.
- [13] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.
- [14] a) R. Manzotti, T. S. Reger, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8417; b) P. H. Toy, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6329.
- [15] a) S. Lundgren, S. Lutsenko, C. Jönsson, C. Moberg, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3663; b) H. Nakano, K. Takahashi, Y. Suzuki, R. Fujita, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 609.
- [16] H. Hocke, Y. Uozumi, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9297.
- [17] C. E. Song, J. W. Yang, E. J. Roh, S.-G. Lee, J. H. Ahn, H. Han, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3852.
- [18] Q.-H. Fan, R. Wang, A. S. C. Chan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1867.
- [19] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. García, M. J. Gil, S. V. Luis, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5536.
- [20] C. Saluzzo, T. Lamouille, D. Héroult, M. Lemaire, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1841.
- [21] D. Héroult, C. Saluzzo, R. Duval, M. Lemaire, *J. Mol. Catal. A* **2002**, 182–183, 249.
- [22] C. E. Song, S.-G. Lee, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3495.
- [23] a) Y. Tao, H. Kanoh, L. Abrams, K. Kaneko, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 896; b) J. Y. Ying, C. P. Mehnert, M. S. Wong, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 58; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 56; c) P. Yang, D. Zhao, D. I. Margolese, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Nature* **1998**, 396, 152; d) D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Science* **1998**, 279, 548; eine Untersuchung der mechanischen Stabilität von MCM-41: e) V. Y. Gusev, X. Feng, Z. Bu, G. L. Haller, J. A. O'Brien, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 1985.
- [24] a) Vergleich der Anwendung von Carbosil und MCM-41: B. F. G. Johnson, S. A. Raynor, D. S. Shepard, T. Mashmeyer, J. M. Thomas, G. Sankar, S. Bromley, R. Oldroyd, L. Gladden, M. D. Mantle, *Chem. Commun.* **1999**, 1167; b) ein Beispiel mit Grace 332: B. Pugin, H. Landert, F. Spindler, H. U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 974; c) ein Beispiel mit USY: M. J. Alcón, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 655, 134.
- [25] a) P. N. Liu, P. M. Gu, F. Wang, Y. Q. Tu, *Org. Lett.* **2004**, 6, 169; b) P.-N. Liu, P.-M. Gu, J.-G. Deng, Y.-Q. Tu, Y.-P. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3221.

- [26] Bezüglich einer Anwendung in Wasser: P. N. Liu, J. G. Deng, Y. Q. Tu, S. H. Wang, *Chem. Commun.* **2004**, 2070.
- [27] J. M. Thomas, T. Maschmeyer, B. F. G. Johnson, D. S. Shephard, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *141*, 139.
- [28] a) J. M. Thomas, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3588; b) K. Borszaky, T. Burgi, Z. Zhaohui, T. Mallet, A. Baiker, *J. Catal.* **1999**, *187*, 160.
- [29] M. D. Jones, R. Raja, J. M. Thomas, B. F. G. Johnson, D. W. Lewis, J. Rouzaud, K. D. M. Harris, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4462; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4326.
- [30] R. Raja, J. M. Thomas, M. D. Jones, B. F. G. Johnson, D. E. W. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14982.
- [31] D. Rechavi, B. Albela, L. Bonnevot, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6976.
- [32] J. K. Park, S.-W. Kim, T. Hyeon, B. M. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2931.
- [33] A. Vidal-Ferran, N. Bampas, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6309.
- [34] A. Hu, G. T. Yee, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12486.
- [35] T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48.
- [36] a) F. M. de Rege, D. K. Morita, K. C. Ott, W. Tumas, R. D. Broene, *Chem. Commun.* **2000**, 1797; b) J. Rouzaud, M. D. Jones, R. Raja, B. F. G. Johnson, J. M. Thomas, M. J. Duer, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1753; c) C. Bianchini, V. Dal Santo, A. Meli, S. Moneti, M. Moreno, W. Oberhauser, R. Psaro, L. Sordelli, F. Vizza, *J. Catal.* **2003**, *213*, 47.
- [37] a) J. P. Arhancet, M. E. Davis, J. S. Merola, B. E. Hanson, *Nature* **1989**, *339*, 454; b) A. J. Sandee, V. F. Slagt, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Commun.* **1999**, 1633.
- [38] I. Tóth, I. Guo, B. E. Hanson, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *116*, 217.
- [39] a) G. J. Hutchings, *Chem. Commun.* **1999**, 301; b) S. Taylor, J. Gullick, P. McMorn, D. Bethell, P. C. Bulman Page, F. E. Hancock, F. King, G. J. Hutchings, *Top. Catal.* **2003**, *24*, 43; c) S. Taylor, J. Gullick, N. Galea, P. McMorn, D. Bethell, P. C. Bulman Page, F. E. Hancock, F. King, D. J. Willock, G. J. Hutchings, *Top. Catal.* **2003**, *25*, 81; d) D. Ryan, P. McMorn, D. Bethell, G. Hutchings, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3566.
- [40] S. Feast, P. C. Bethell, P. C. B. Pate, F. King, C. H. Rochester, M. R. H. Siddiqui, D. J. Willock, G. J. Hutchings, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2499.
- [41] Y. Wang, P. McMorn, F. E. Hancock, G. J. Hutchings, *Catal. Lett.* **2003**, *3*, 145.
- [42] N. A. Caplan, F. E. Hancock, P. C. Bulman Page, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1717; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1685.
- [43] Überblick über polymergebundene Cinchona-Alkaloide für die asymmetrische Dihydroxylierung: P. Salvadori, D. Pini, A. Petri, *Synlett* **1999**, 1181.
- [44] B. M. Choudary, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, V. R. Kondapuram, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9220.
- [45] F. Trifiro, A. Vaccari, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 7, Pergamon/Elsevier, Oxford, **1996**, S. 251.
- [46] B. M. Choudary, N. S. Chowdari, K. Jyothi, M. L. Kantam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5341.
- [47] B. M. Choudary, J. Karangula, S. Madhi, M. L. Kantam, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1190.
- [48] M. L. Kantam, B. V. Prakash, B. Bharathi, C. V. Reddy, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *226*, 119.
- [49] a) S. B. Ogunwumi, T. Bein, *Chem. Commun.* **1997**, 901; b) A. Zsigmond, K. Bögar, F. Notheisz, *J. Catal.* **2003**, *213*, 103.
- [50] Beispiele für chirale Rh- und Ru-Komplexe, die in einem Sol-Gel eingeschlossen sind: a) F. Gelman, D. Avnir, H. Schumann, J. Blum, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *146*, 123; b) als Beispiel einer Membran siehe: R. F. Parton, I. F. J. Vankelecom, D. Tas, K. B. M. Janssen, P.-P. Knops-Gerrits, P. A. Jacobs, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *113*, 283.
- [51] A. Wolfson, S. Janssens, I. Vankelecom, S. Geresh, M. Gottlieb, M. Herskowitz, *Chem. Commun.* **2002**, 388.
- [52] H. M. L. Davies, A. M. Walji, T. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4271.
- [53] H. M. L. Davies, A. M. Walji, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2941.
- [54] D. J. Bayston, J. L. Fraser, M. R. Ashton, A. D. Baxter, M. E. C. Polwka, E. Moses, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3137.
- [55] T. Ohkuma, H. Takeno, Y. Honda, R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 369.
- [56] A. Fuiji, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8011.
- [57] C. Chapuis, M. Barthe, J.-Y. de Saint Laumer, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 230.
- [58] a) C. Saluzzo, T. Lamouille, F. Le Guyader, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1141; b) R. Ter Halle, B. Collason, E. Schulz, M. Spagnol, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 643.
- [59] R. Ter Halle, E. Schulz, M. Spagnol, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3323.
- [60] H.-B. Yu, Q.-S. Hu, L. Pu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1681.
- [61] A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2555; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2501.
- [62] B. Kesali, W. Lin, *Chem. Commun.* **2004**, 2284.
- [63] A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11490.
- [64] I. F. J. Vankelecom, D. Tas, R. F. Parton, V. V. Vyver, P. A. Jacobs, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1717; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1346.
- [65] F. Gelman, D. Avnir, H. Schumann, J. J. Blum, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *146*, 123.
- [66] J. Jamis, J. R. Anderson, R. S. Dickson, E. M. Campi, W. R. Jackson, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *627*, 37.
- [67] K. T. Wan, M. E. Davis, *Nature* **1994**, *370*, 449.
- [68] M. Tamura, H. Fujihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15742.
- [69] A. Crosman, W. F. Hoelderich, *J. Catal.* **2005**, *232*, 43.
- [70] a) R. Augustine, S. Tanielyan, S. Anderson, H. Yang, *Chem. Commun.* **1999**, 1257; b) R. L. Augustine, P. Goel, N. Mahata, C. Reyes, S. K. Tanielyan, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *189*, 216; c) eine ähnliche Immobilisierung von Rh(Diphosphan)-Komplexen auf basischem Kohlenstoff (Acticarbon) mit sehr guten Enantioselektivitäten und Aktivitäten: C. F. J. Barnard, J. Rouzaud, S. H. Stevenson, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 164.
- [71] Montmorillonit K ist ein smekitischer Ton mit einer Dreischichtstruktur bestehend aus zwei Kieselgelschichten und einer Schicht dazwischen eingelagerter Aluminiumionen.
- [72] C. Simons, U. Hanefeld, I. W. C. E. Arend, R. A. Sheldon, T. Maschmeyer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5829.
- [73] Über diese intrinsische Instabilität wurde bereits berichtet: a) S.-G. Lee, Y. J. Zhang, J. Y. Piao, H. Yoon, C. E. Song, J. H. Choi, J. Hong, *Chem. Commun.* **2003**, 2624; b) S. Guernik, A. Wolfson, M. Herskowitz, N. Greenspoon, S. Geresh, *Chem. Commun.* **2001**, 2314.
- [74] W. P. Hems, P. McMorn, S. Riddell, S. Watson, F. E. Hancock, G. J. Hutchings, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1547.
- [75] H. H. Wagner, H. Hausmann, W. F. Hölderich, *J. Catal.* **2001**, *203*, 150.
- [76] Neben dem vorab hergestellten unsymmetrischen Salen-Liganden kann in der Synthese auch die Rohmischung aus symmetrischen Tetra-*tert*-butyl-substituierten oder Dihydroxy-substituierten und unsymmetrischen Salen-Liganden eingesetzt werden, wobei der unsymmetrische Salen-Ligand durch Reaktion mit dem funktionalisierten Harz direkt immobilisiert wird. Somit braucht keine aufwändige Aufreinigung erfolgen.
- [77] Weitere Arbeiten zu Mn(Salen)-Komplexen auf MCM-41 in der asymmetrischen Epoxidierung: a) D.-W. Park, S.-D. Choi, C.-Y. Lee, G.-J. Kim, *Catal. Lett.* **2002**, *78*, 145; b) I. Domínguez, V. Fornés, M. J. Sabater, *J. Catal.* **2004**, *228*, 92.

- [78] D. A. Annis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4147, zit. Lit.
- [79] Zu ähnlichen Salen-Polymeren und ihrer Anwendung in der Mangan-katalysierten Epoxidierung von Alkenen, siehe: M. Nielsen, A. H. Thomsen, T. R. Jensen, H. J. Jakobsen, J. Skibsted, K. V. Gothelf, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 342.
- [80] M.-a. Kwon, G.-J. Kim, *Catal. Today* **2003**, *87*, 145.
- [81] S. Peukert, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1245.
- [82] L. Canali, E. Cowan, H. Deleuze, C. L. Gibson, D. C. Sherrington, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2055.
- [83] a) H. Zhang, Y. Zhang, C. Li, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2417; b) H. Zhang, S. Xiang, C. Li, *Chem. Commun.* **2005**, 1209; zur analogen Immobilisierung auf Silicaten, siehe: c) H. Zhang, S. Xiang, J. Xiao, C. Li, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *238*, 175; d) S. Xiang, Y. Zhang, Q. Xin, C. Lin, *Chem. Commun.* **2002**, 2696.
- [84] H. Sellner, J. K. Karjalainen, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2873.
- [85] H. Sellner, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2039; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1918.
- [86] a) C. Baleizao, B. Gigante, H. García, A. Corma, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10461; b) C. Baleizao, B. Gigante, H. García, A. Corma, *J. Catal.* **2004**, *221*, 77.
- [87] a) M. J. Sabatier, A. Corma, A. Domenech, V. Fornes, H. García, *Chem. Commun.* **1997**, 1285; b) C. Schuster, E. Mollmann, A. Thompos, W. F. Hölderich, *Catal. Lett.* **2001**, *74*, 69.
- [88] B. M. L. Dooos, P. A. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8815.
- [89] S.-D. Choi, G.-J. Kim, *Catal. Lett.* **2004**, *92*, 35.
- [90] R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, I. Ahmad, S. Singh, R. V. Jasra, *J. Catal.* **2004**, *221*, 234.
- [91] Eine umfassende Übersicht über heterogenisierte Bisoxazoline in der enantioselektiven Katalyse: D. Rechavi, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467.
- [92] a) J. G. Knight, P. E. Belcher, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1415; b) M. I. Burguete, J. M. Fraile, J. I. García, E. García-Verdugo, S. V. Luis, J. A. Mayoral, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3905; c) E. Díez-Barra, J. M. Fraile, J. I. García, E. García-Verdugo, C. I. Herrerías, S. V. Luis, J. A. Mayoral, P. Sánchez-Verdú, J. Tolosa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 773; d) M. I. Burguete, J. M. Fraile, J. I. García, E. García-Verdugo, C. I. Herrerías, S. V. Luis, J. A. Mayoral, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8893; e) A. Mandoli, S. Orlandi, D. Pini, P. Salvadori, *Chem. Commun.* **2003**, 2466.
- [93] a) A. Mandoli, S. Orlandi, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3233; homogene Reaktion zum Vergleich: b) D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824; c) D. A. Evans, S. W. Tregay, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7936.
- [94] a) D. Rechavi, M. Lemaire, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2493; b) D. Rechavi, M. Lemaire, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *182–183*, 239.
- [95] R. J. Clarke, I. J. Shannon, *Chem. Commun.* **2001**, 1936.
- [96] a) A. Corma, H. García, A. Moussaif, M. J. Sabater, R. Zniber, A. Redouane, *Chem. Commun.* **2002**, 1058; b) homogene Friedel-Crafts-Hydroalkylierung: W. Zhuang, N. Gathergood, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009.
- [97] Bezüglich einer Anwendung in der asymmetrischen Kupfer-katalysierten Cyclopropanierung, siehe: a) J. M. Fraile, J. I. García, M. A. Harmer, C. I. Herrerías, J. A. Mayoral, O. Reiser, H. Werner, *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 3290; b) J. M. Fraile, J. I. García, C. I. Herrerías, J. A. Mayoral, M. A. Harmer, *J. Catal.* **2004**, *221*, 532.
- [98] a) S. Taylor, J. Gullick, P. McMorn, D. Bethell, P. C. Bulman Page, F. E. Hancock, F. King, G. J. Hutchings, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1714; b) S. Taylor, J. Gullick, P. McMorn, D. Bethell, P. C. Bulman Page, F. E. Hancock, F. King, G. J. Hutchings, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1724; c) D. Ryan, P. McMorn, D. Bethell, G. Hutchings, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3566.
- [99] Y. Wan, P. McMorn, F. E. Hancock, G. J. Hutchings, *Catal. Lett.* **2003**, *91*, 145.
- [100] Y. Traa, D. M. Murphy, R. D. Farley, G. J. Hutchings, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 1073.
- [101] W. J. Drury, D. Ferraris, C. Cox, B. Young, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11006.
- [102] a) H. Li, M. Eddaoudi, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, *Nature* **1999**, *402*, 276; b) T. Sawaki, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4793; c) J. Heo, S.-Y. Kim, D. Whang, K. Kim, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 675; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 641; d) X. Wang, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10524; e) eine aktuelle Übersicht: L.-X. Dai, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5726.
- [103] M. Fujita, Y. J. Kwon, S. Washizu, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1151.
- [104] T. Sawaki, T. Dewa, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8539.
- [105] J. S. Seo, D. Whang, H. Lee, S. I. Jun, J. Oh, Y. J. Jeon, K. Kim, *Nature* **2000**, *404*, 982.
- [106] a) S. Takizawa, H. Somei, D. Jayaprakash, H. Sasai, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5889; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5711; b) H. Guo, X. Wang, K. Ding, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2009; c) X. Wang, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4078.
- [107] X. Wang, L. Shi, M. Li, K. Ding, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6520; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6362.
- [108] A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6182; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 6000.
- [109] a) T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417; b) H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703.
- [110] C.-D. Wu, A. Hu, L. Zhang, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8940.
- [111] Y. Liang, Q. Jing, X. Li, L. Shi, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7694.
- [112] a) M. Jacoby, *Chem. Eng. News* **2002**, *80*(12), 43; b) A. Baiker, *Catal. Today* **2005**, *100*, 159; c) C. F. McFadden, P. S. Cremer, A. J. Gellman, *Langmuir* **1996**, *12*, 2483.
- [113] J. D. Horvath, A. J. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7953.
- [114] G. A. Attard, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 3158.
- [115] Ein exzellenter Aufsatz über die Verwendung von Modifikatoren in asymmetrischen Hydrierungen: M. Studer, H.-U. Blaser, C. Exner, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 45.
- [116] Allgemeine Übersicht: a) A. Baiker, H.-U. Blaser in *Handbook of Heterogeneous Catalysis* (Hrsg.: G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp), VCH, Weinheim, **1997**; b) P. B. Wells, R. P. K. Wells in *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* (Hrsg.: D. E. De Vos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 123; c) A. Baiker in *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* (Hrsg.: D. E. De Vos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 155.
- [117] a) Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, G. H. Nguyen, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1979**, *37*, 173; b) Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *J. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 1118; c) Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *J. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 670; d) Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *J. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 137.
- [118] a) H.-U. Blaser, H. P. Jalett, J. Wiehl, *J. Mol. Catal.* **1991**, *68*, 215; b) B. Török, K. Balazsik, M. Török, G. Szöllösi, M. Bartok, *Ultrason. Sonochem.* **2000**, *7*, 151.
- [119] a) X. Zuo, H. Liu, D. Guo, X. Xang, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7787; b) M. Sutyinski, K. Szöri, K. Felföldi, M. Bartok, *Catal. Commun.* **2002**, *3*, 125; c) K. Balazsik, K. Szöri, K. Felföldi, B. Török, M. Bartok, *Chem. Commun.* **2000**, 555; zur Hydrierung von Ketopantolacton mit einem spektakulär hohen Substrat-Modifikator-Verhältnis von über 200000:1, siehe: d) M.

- Schürch, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **1998**, 176, 569; e) N. Künzle, A. Szabo, M. Schürch, G. Wang, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Commun.* **1998**, 1377.
- [120] M. von Arx, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1430, zit. Lit.
- [121] a) B. Török, K. Felföldi, K. Balazsik, M. Bartók, *Chem. Commun.* **1999**, 1275; b) M. Studer, S. Burkardt, H.-U. Blaser, *Chem. Commun.* **1999**, 1727.
- [122] M. Studer, H.-U. Blaser, S. Burkardt, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 511.
- [123] a) J. R. G. Perez, J. Malthete, J. Jacques, *C. R. Acad. Sci. Ser. II* **1985**, 300, 169; b) K. Borszky, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3745; c) D. Ferri, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 437.
- [124] Erst vor kurzem wurden Rhodium-Modifikator-Systeme beschrieben, die gute Enantioselektivitäten in der Hydrierung von C=O-Doppelbindungen liefern: a) W. Xiong, H. Ma, Y. Hong, H. Chen, X. Li, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1449; b) R. Hess, F. Krumeich, T. Mallat, A. Baiker, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 212, 205; c) O. J. Sonderegger, G. M.-W. Ho, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Catal.* **2005**, 230, 499.
- [125] a) H. Bönemann, G. A. Braun, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2120; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1992; b) H. Bönemann, G. A. Braun, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1200.
- [126] a) H. U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, J. T. Wehrli, *Appl. Catal.* **1989**, 52, 19; b) J. T. Wehrli, A. Baiker, D. M. Monti, H. U. Blaser, *J. Mol. Catal.* **1989**, 49, 195; c) J. T. Wehrli, A. Baiker, D. M. Monti, H. U. Blaser, *J. Mol. Catal.* **1990**, 61, 207.
- [127] a) H. U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, J. F. Reber, J. T. Wehrli in *Studies in Surface Science and Catalysis* (Hrsg.: M. Guisnet, J. Barrault, C. Bouchoule, D. Duprez, C. Monassier, G. Pérot), Elsevier, Amsterdam **1988**; b) M. Garland, H.-U. Blaser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7048.
- [128] a) C. LeBlond, J. Wang, J. Liu, T. Andrews, Y.-K. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4920; b) J. Kubota, F. Zaera, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11115.
- [129] H.-U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, A. Baiker, J. T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1991**, 67, 147.
- [130] A. Pfaltz, T. Heinz, *Top. Catal.* **1997**, 4, 229.
- [131] a) E. Orglmeister, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **2005**, 233, 333; b) C. Exner, A. Pfaltz, M. Studer, H.-U. Blaser, *Adv. Catal.* **2003**, 345, 1253; c) H.-U. Blaser, H. P. Jalett, W. Lottenbach, M. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12675; d) A. Lindholm, P. Mäki-Arvela, E. Toukonniitty, T. A. Pakkanen, J. T. Hirvi, T. Salmi, D. Y. Murzin, R. Sjöholm, R. Leino, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2605; e) I. Busygin, E. Toukonniitty, R. Sillanpää, D. Yu. Murzin, R. Leiko, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2811.
- [132] a) M. Batók, K. Felföldi, B. Török, T. Bartók, *Chem. Commun.* **1998**, 23, 2605; b) M. Bartók, K. Felföldi, G. Szöllösi, T. Bartók, *Catal. Lett.* **1999**, 61, 1; c) M. Bartók, M. Sutyinszki, K. Felföldi, G. Szöllösi, *Chem. Commun.* **2002**, 1130; d) M. Bartók, M. Sutyinszki, K. Felföldi, *J. Catal.* **2003**, 220, 207.
- [133] a) B. Minder, T. Mallat, A. Baiker, G. Wang, T. Heinz, A. Pfaltz, *J. Catal.* **1995**, 154, 371; b) M. Schürch, T. Heinz, R. Aeschmann, T. Mallat, A. Pfaltz, A. Baiker, *J. Catal.* **1998**, 173, 187; c) K. E. Simons, G. Wang, T. Heinz, T. Giger, T. Mallat, A. Pfaltz, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 505; d) A. Solladié-Cavallo, C. Marsol, F. Garin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4733; e) É. Sípós, A. Tungler, I. Bitter, M. Kubinyi, *J. Mol. Catal. A* **2002**, 186, 187; f) C. Thorey, S. Bouquillon, A. Helimi, F. Henin, J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 13, 2151.
- [134] a) T. Heinz, G. Z. Wang, A. Pfaltz, B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1421; b) B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, T. Heinz, A. Pfaltz, *J. Catal.* **1996**, 160, 261; c) B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **1995**, 31, 143.
- [135] a) É. Sípós, A. Tungler, I. Bitter, *J. Mol. Catal. A* **2003**, 198, 167; b) G. Szöllösi, C. Somlai, P. T. Szabó, M. Bartók, *J. Mol. Catal. A* **2001**, 170, 165.
- [136] Siehe aber: a) 1-Naphthyl-1,2-ethandiol als ersten Modifikator ohne Aminfunktion (30% ee): A. Marinas, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **2004**, 221, 666; b) ein N-methyliertes Cinchonidinderivat (45% ee), somit ein Modifikator ohne basischen sp<sup>3</sup>-Stickstoff: E. Orglmeister, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **2005**, 233, 333.
- [137] a) O. Schwalm, B. Minder, J. Weber, A. Baiker, *Catal. Lett.* **1994**, 23, 271; b) K. E. Simons, P. A. Meheux, S. P. Griffiths, I. M. Sutherland, P. Johnston, P. B. Wells, A. F. Carley, M. K. Rajumon, M. W. Roberts, A. Ibbotson, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, 113, 465.
- [138] T. Bürgi, A. Baiker, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 909.
- [139] J. L. Margitfalvi, M. Hegedus, E. Tfirst, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 571.
- [140] A. Baiker, *J. Mol. Catal. A* **2000**, 163, 205.
- [141] R. L. Augustine, S. K. Tanielyan, L. K. Doyle, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1803.
- [142] G. Vayner, K. N. Houk, Y.-K. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 199.
- [143] a) Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, 36, 21; Übersichten: b) A. Tai, T. Sagimura in *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* (Hrsg.: D. E. De Vos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 173; c) T. Osawa, T. Harada, O. Takayasu, *Top. Catal.* **2000**, 13, 155; siehe auch: d) T. Heinz, Dissertation, Universität Basel, Schweiz, **1997**, zit. Lit.
- [144] T. Sagimura, S. Nakagawa, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 355.
- [145] A. Kai, K. Ito, T. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 223.
- [146] T. Osawa, T. Harada, A. Tai, *J. Mol. Catal.* **1994**, 87, 333.
- [147] R. Schmid, M. Scalone in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, H. Yamamoto, A. Pfaltz), Springer, Berlin, **1999**, S. 1439.
- [148] T. Harada, A. Tai, M. Yamamoto, H. Ozaki, Y. Izumi, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1981**, 7, 364.
- [149] V. Humblot, S. Haq, C. Muryn, W. A. Hofer, R. Raval, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 503.
- [150] a) B. M. Choudary, M. L. Kantam, K. V. S. Ranganath, K. Mahendar, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3396; b) B. M. Choudary, K. V. S. Ranganath, U. Pal, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13167.
- [151] a) B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726; d) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, VCH, Weinheim, **2004**.
- [152] S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii, *Nature* **1956**, 178, 323. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass zum einen die Produkte vor der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wiederholt umkristallisiert wurden und zum anderen sich die Ergebnisse als nicht reproduzierbar herausgestellt haben.<sup>[4c]</sup>
- [153] a) K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181; b) H. Danda, *Synlett* **1991**, 263; c) H. J. Kim, W. R. Jackson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1541; d) M. North, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 147; e) Y. Shvo, M. Gal, Y. Becker, A. Elgavi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 911; f) E. F. Kogut, J. C. Thoen, M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4604; g) L. Xie, W. Hua, A. S. C. Chan, Y.-C. Leung, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4715.
- [154] a) S. Inoue, *Adv. Polym. Sci.* **1976**, 21, 78; b) K. Ueyanagi, S. Inoue, *Makromol. Chem.* **1977**, 178, 235; c) T. Sugimoto, Y. Matsumura, S. Tanimoto, M. Okano, *J. Chem. Soc. Chem.*

- Commun.* **1978**, 926; d) N. Baba, Y. Matsumura, S. Tanimoto, M. Okano, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4281.
- [155] Übersichten zur Julià-Colonna-Epoxidierung: a) C. Lauret, S. M. Roberts, *Aldrichimica Acta* **2002**, 35, 47; b) M. J. Porter, J. Skidmore, *Chem. Commun.* **2000**, 1215; c) H. Gielen, *Synlett* **1999**, 656; d) L. Pu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1457.
- [156] S. Julià, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 968; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 929, zit. Lit.
- [157] a) S. Julià, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annunziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1317; b) S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, S. Julià, J. Guixer, *Tetrahedron* **1984**, 40, 5207.
- [158] a) P. A. Bentley, S. Bergeron, M. W. Cappi, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, T. C. Nugent, R. Pulido, S. M. Roberts, L. E. Wu, *Chem. Commun.* **1997**, 739; b) M. W. Cappi, W.-P. Chen, R. W. Flood, Y.-W. Liao, S. M. Roberts, J. Skidmore, J. A. Smith, N. M. Williamson, *Chem. Commun.* **1998**, 1159.
- [159] S. Itsuno, M. Sakakura, K. Ito, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6047.
- [160] a) H. Ihara, N. Nakonishi, T. Sagawa, C. Hirayama, T. Sakurai, T. Kinoshita, Y. Tsujita, *Chem. Lett.* **1998**, 963; b) T. Geller, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1397; c) A. Dhanda, K.-H. Drauz, T. P. Geller, S. M. Roberts, *Chirality* **2000**, 12, 313; d) H. Yi, G. Zou, Q. Li, Q. Chen, J. Tang, M. He, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5665.
- [161] a) J. R. Flisak, K. J. Gombatz, M. M. Holmes, A. A. Jarmas, I. Lantos, W. L. Mendelson, V. J. Novack, J. J. Remich, L. Snyder, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6247; b) B. M. Adger, J. V. Barkley, S. Bergeron, M. W. Cappi, B. E. Flowerdew, M. P. Jackson, R. McCague, T. C. Nugent, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3501.
- [162] a) A. Berkessel, N. Gasch, K. Glaubitz, C. Koch, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3839; siehe weiterhin: b) R. Takagi, T. Manabe, A. Shiraki, A. Yoneshige, Y. Hiraga, S. Kojima, K. Ohkata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 2115.
- [163] Eine ausgezeichnete Übersicht über substratdirigierte Reaktionen: A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.
- [164] a) K. Kogami, J. Kumanotani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2530; b) N. Ravasio, M. Antenori, F. Babudri, M. Gargano, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, 108, 625; c) P. Mäki-Arvela, N. Kumar, V. Nieminen, R. Sjöholm, T. Salmi, D. Y. Murzin, *J. Catal.* **2004**, 225, 155; d) J. Tateiwa, A. Kimura, M. Takasuka, S. Uemura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2169; e) K. Arata, C. Matsuura, *Chem. Lett.* **1989**, 1788; f) Z. Yongzhong, N. Yuntong, S. Jaenicke, G.-K. Chuah, *J. Catal.* **2005**, 229, 404.
- [165] a) L. Palombi, F. Bonadies, A. Scettri, *Tetrahedron* **1997**, 53, 11369; b) W. Adam, A. Corma, T. I. Reddy, M. Renz, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3631; c) W. Adam, A. Corma, A. Martínez, C. M. Mitchell, T. I. Reddy, M. Renz, A. K. Smerz, *J. Mol. Catal. A* **1997**, 117, 357; d) M. Dusi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Mol. Catal. A* **1999**, 138, 15; e) M. Guidotti, L. Conti, A. Fusi, N. Ravasio, R. Psaro, *J. Mol. Catal. A* **2002**, 182–183, 151; f) C.-P. Du, Z.-K. Li, X.-M. Wen, J. Wu, X.-Q. Yu, M. Yang, R.-G. Xie, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 216, 7; g) A. Massa, A. Scettri, *Synlett* **2000**, 1348.
- [166] Aktuelle Übersichten zu diastereoselektiven heterogenen Hydrierungen: a) A. Tungler, G. Fogassy, *J. Mol. Catal. A* **2001**, 173, 231; b) A. Tungler, E. Sípós, V. Háda, *ARKIVOC* **2004**, 223; c) M. Besson, C. Pinel, *Top. Catal.* **1998**, 5, 25; d) P. Kukula, R. Prins, *Top. Catal.* **2003**, 25, 29; e) M. Besson, C. Pinel, *Top. Catal.* **2003**, 25, 43; f) D. E. De Vos, M. De Bruyn, V. I. Parvulesco, F. G. Cocu, P. A. Jacobs in *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* (Hrsg.: D. E. De Vos, I. F. J. Vankelcom, P. A. Jacobs), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 283; Bücher über heterogene Hydrierungen: g) S. Nishimura, *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2001**; h) P. N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, New York, **1990**.
- [167] a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008; b) T. Ohkuma, M. Kitama, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **2000**, S. 1; c) H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 103; d) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998.
- [168] a) M. S. Pavlin, US Patent 4310714, **1982**; b) L. A. Canova, US Patent 4018842, **1977**.
- [169] R. K. Sehgal, R. U. Koenigsberger, T. J. Howard, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3037.
- [170] H. Thompson, E. McPherson, B. Lences, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2903.
- [171] J. Sheehan, R. Chandler, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4795.
- [172] a) I. N. Lisichkina, A. I. Vinogradova, B. O. Tserevitinov, M. B. Saporovskaya, V. K. Latov, V. M. Belikov, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 567; b) U. Schmidt, S. Kumpf, K. Neumann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1915.
- [173] a) B. Bycroft, G. Lee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 988; b) H. Poisel, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3408; c) N. Izumiya, S. Lee, T. Kanmera, H. Aoyagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8346; d) P. Leeming, F. R. Fronczek, D. J. Ager, S. A. Laneman, *Top. Catal.* **2000**, 13, 175.
- [174] a) N. Ikemoto, D. M. Tellers, S. D. Dreher, J. Liu, A. Huang, N. R. Rivera, E. Njolito, Y. Hsiao, J. C. McWilliams, J. M. Williams, J. D. Armstrong III, Y. Sun, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, R. D. Tiller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3048; weitere Synthesen von  $\beta$ -Aminosäurederivaten durch heterogene asymmetrische Hydrierung: b) J. H. Cohen, A. F. Abdel-Magid, H. R. Almond, C. A. Maryanoff, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1977; c) M. Furukawa, T. Okawara, Y. Noguchi, Y. Terawaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 2223; d) S. Jolindon, T. Meul, US Patent 4585887, **1986**; e) D. G. Melillo, R. J. Cvetovich, K. M. Ryan, M. Slettinger, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1498.
- [175] M. Prashad, Y. Liu, H.-Y. Kim, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3479.
- [176] Eine kurze Übersicht über asymmetrische Hydrierungen von Heteroarenen: F. Glorius, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4171.
- [177] a) F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2850; b) zu einer Anwendung in der Naturstoffsynthese, siehe: B. Scheiper, F. Glorius, A. Leitner, A. Fürstner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 11960.
- [178] a) K. Nasar, F. Fache, M. Lemaire, J. C. Béziat, M. Besson, P. Gallezot, *J. Mol. Catal.* **1994**, 87, 107; b) M. Besson, B. Blanc, M. Champelet, P. Gallezot, K. Nasar, C. Pinel, *J. Catal.* **1997**, 170, 254; c) M. Besson, P. Gallezot, S. Neto, C. Pinel, *Chem. Commun.* **1998**, 1431; d) L. A. M. M. Barbosa, P. Sautet, *J. Catal.* **2003**, 217, 23; e) V. S. Ranade, G. Consiglio, R. Prins, *Catal. Lett.* **1999**, 58, 71; f) V. S. Ranade, R. Prins, *J. Catal.* **1999**, 185, 479.
- [179] Aktuelle Übersicht über chirale Auxiliare: Y. Gnás, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, 1899.
- [180] Übersichtsartikel: a) M. E. Davis, A. Katz, W. R. Ahmad, *Chem. Mater.* **1996**, 8, 1820; b) G. Wulff, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1812; ein aktuelles Beispiel, bei dem durch molekulare Prägung eine synthetische Transaminase erhalten wurde: c) J. Svenson, N. Zheng, I. A. Nicholls, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8554, zit. Lit.