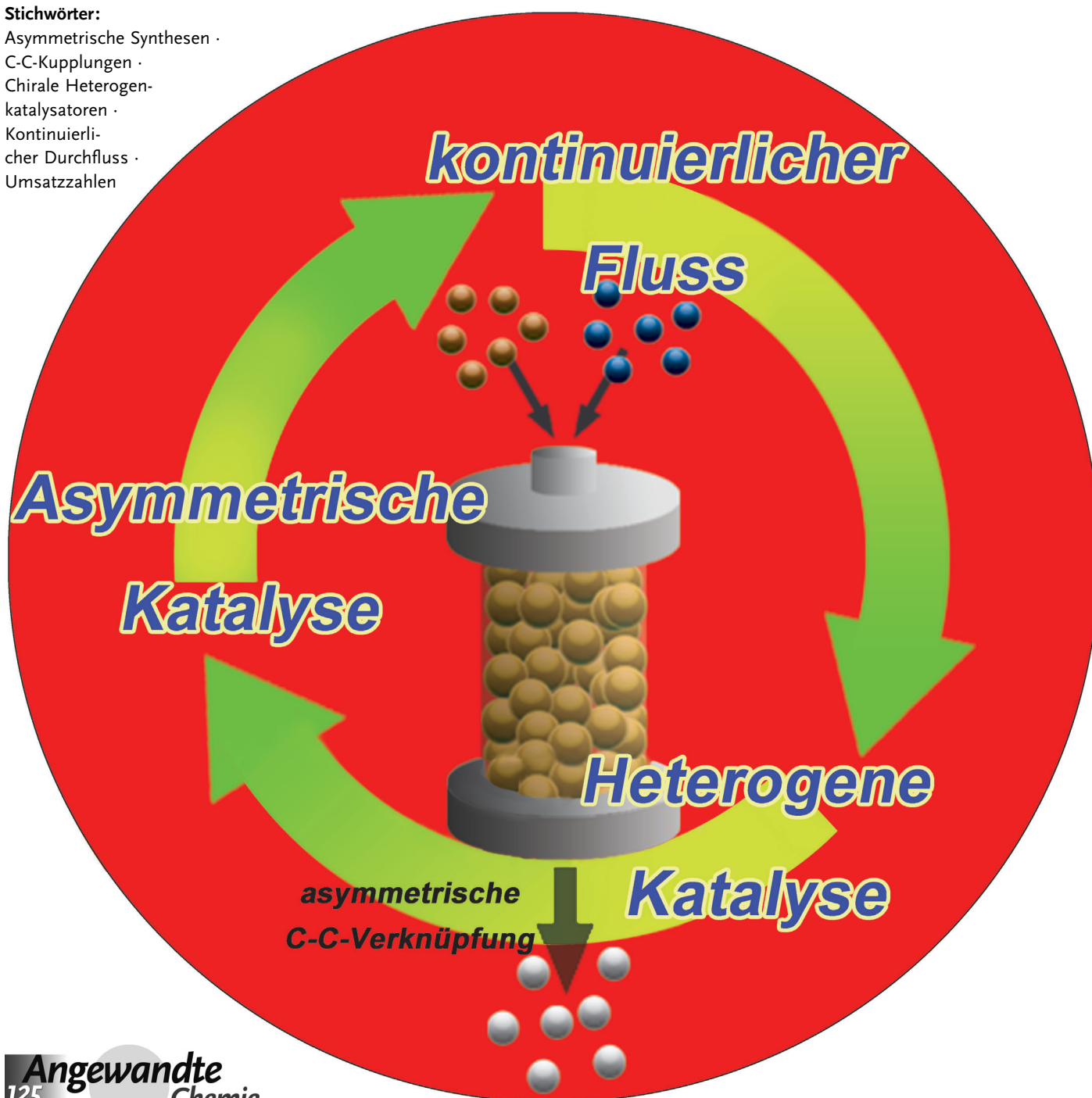


Asymmetrische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen mit chiralen Heterogenkatalysatoren

Tetsu Tsubogo, Takanori Ishiwata und Shū Kobayashi*

Stichwörter:

Asymmetrische Synthesen ·
C-C-Kupplungen ·
Chirale Heterogen-
katalysatoren ·
Kontinuierli-
cher Durchfluss ·
Umsatzzahlen



Katalytische asymmetrische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen bieten einen der effizientesten Wege zu optisch aktiven Verbindungen, und entsprechend wurden in den vergangenen zwanzig Jahren viele chirale Katalysatoren für diese Reaktionen entwickelt. Diese Katalysatoren sind, beispielsweise gemessen an ihrer Umsatzzahl (TON), oft weniger effizient als Katalysatoren in anderen Reaktionen, z. B. asymmetrischen Hydrierungen, was eines der Hindernisse für die industrielle Anwendung darstellte. Es existieren zwar einige Schwierigkeiten bei der Effizienzsteigerung, diese können aber durch den Einsatz von kontinuierlichem Durchfluss in Gegenwart chiraler Heterogenkatalysatoren gelöst werden. In der Tat haben kontinuierliche Durchflusssysteme einige Vorteile gegenüber herkömmlichen Batchsystemen. Wir fassen hier die neuen Fortschritte bei asymmetrischen C-C-Kupplungen unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen in Gegenwart chiraler Heterogenkatalysatoren zusammen.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	6723
2. Frühe kontinuierliche Durchflusssysteme	6724
3. Asymmetrische 1,2-Additionen in einem kontinuierlichen Durchflusssystem	6725
4. Asymmetrische 1,4-Additionen	6730
5. Asymmetrische Cyclisierungen	6731
6. Sonstige Reaktionen	6733
7. Zusammenfassung und Ausblick	6734

1. Einleitung

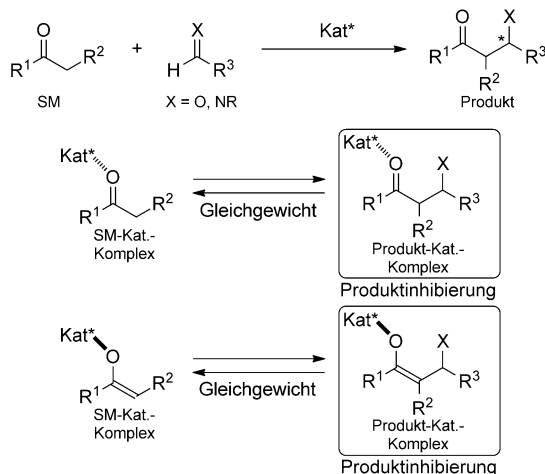
Kontinuierliche Durchflusssysteme weisen mehrere Vorteile gegenüber herkömmlichen Batchsystemen auf.^[1,2] Platz, Zeit und Energie werden bei der Verwendung kontinuierlicher Durchflusssysteme deutlich eingespart. Die Durchführung in größerem Maßstab gelingt ebenfalls ohne Schwierigkeiten, indem die Säulengröße oder die Säulenanzahl erhöht wird. Darüber hinaus werden unter den Bedingungen des kontinuierlichen Durchflusses manchmal einzigartige Reaktivitäten und Selektivitäten beobachtet. Aufgrund des Abtransports der Produkte können Überreaktionen vermieden werden, und pseudostöchiometrische Katalysator/Substrat-Bedingungen in kontinuierlichen Durchflusssystemen können die Reaktivitäten und Selektivitäten verbessern. Sind die kontinuierlichen Durchflusssäulen mit Heterogenkatalysatoren gefüllt, gelingt die Abtrennung der Katalysatoren und der Produkte sehr einfach.

Ein Schwerpunkt der organischen Chemie liegt auf der asymmetrischen Katalyse, und es wurden viele enantioselektive Reaktionen entwickelt, bei denen chirale Katalysatoren zum Einsatz kommen.^[3–5] Von diesen bieten katalytische asymmetrische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen, mit denen die Molekülgerüste von Zielverbindungen aufgebaut werden können, einen der effizientesten Wege zu optisch aktiven Verbindungen wie Wirkstoffen, Flüssigkristallen und Agrochemikalien usw. Basierend auf diesem katalytischen Prozess werden die gewünschten optisch aktiven Verbindungen unter Verwendung geringer Mengen chiraler Substanzen erhalten, und entsprechend wurden in den vergangenen zwanzig Jahren viele chirale Katalysatoren für asymmetrische Reaktionen zur Bildung von C-C-Bindungen entwickelt.^[3–5] Die Effizienz dieser Katalysatoren ist bei diesen Reaktionen allerdings oft geringer als bei anderen Reaktionen, etwa in asymmetrischen Hydrierungen.^[2c,6,7] Beispielsweise ist die Umsatzzahl (TON) eine Maßzahl zur Beurteilung der Katalysatoreffizienz, und die Entwicklung eines Katalysators mit einer hohen TON ist ein Schlüsselfaktor für industrielle Anwendungen. Während für einige asymmetri-

sche Hydrierungen hohe TONs erzielt wurden,^[6] sind die TONs für asymmetrische C-C-Kupplungen im Allgemeinen niedriger.^[8]

Um eine hohe Katalysatoreffizienz zu erreichen, sind schnelle Katalysezyklen erforderlich.^[9] Außerdem muss man sich mit dem Problem der Katalysatorzersetzung auseinandersetzen. Viele chirale Katalysatoren sind entwickelt worden, allerdings sind die meisten Katalysatoren an der Luft und/oder unter Feuchtigkeit nicht stabil, weswegen die meisten Reaktionen unter absolut wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden müssen.^[3–5] Um die Zersetzung des Katalysators zu vermeiden, ist die Entwicklung robuster Katalysatoren notwendig, die sowohl Wasser als auch Sauerstoff tolerieren. Ein weiteres, und wahrscheinlich das wichtigste Problem, das zum Erreichen einer hohen Katalysatoreffizienz gelöst werden muss, ist die Produktinhibierung. Schema 1 zeigt typische 1,2-Additionen von Carbonylverbindungen (Aldol- und Mannich-Reaktionen). Die Reaktionen werden von chiralen Metall- oder Metalloid-Lewis-Säuren/-Basen oder Organokatalysatoren katalysiert, um optisch aktive Produkte hervorzubringen. Idealerweise wechselwirken in diesen Reaktionen die Katalysatoren mit den Carbonyl-Ausgangsmaterialien über kovalente Bindungen oder koordinative Bindungen. Problematisch ist aber, dass auch die Produkte Carbonylgruppen enthalten, die mit den chiralen Katalysatoren wechselwirken können. Die Wechselwirkungen hängen von sterischen und elektronischen Faktoren ab, Produktinhibierungen können in diesen Systemen allerdings nicht vermieden werden. Dagegen könnten diese Schwierigkeiten mithilfe von kontinuierlichem Durchfluss unter Einsatz von chiralen Heterogenkatalysatoren gelöst werden, falls

[*] Dr. T. Tsubogo, T. Ishiwata, Prof. Dr. S. Kobayashi
Department of Chemistry, School of Science
The University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 (Japan)
E-Mail: shu_kobayashi@chem.s.u-tokyo.ac.jp



Schema 1. Mögliche Produktinhibierung.

die Inhibierung auf einem Koordinationsgleichgewicht beruht, da die Produkte in einem kontinuierlichen Durchflusssystem automatisch von den chiralen Katalysatoren abgetrennt werden.

In diesem Aufsatz untersuchen wir die Arbeiten zu asymmetrischen C-C-Kupplungen unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen mit chiralen Heterogenkatalysatoren (Abbildung 1).^[10] Der kontinuierliche Durchfluss mit chiralen Homogenkatalysatoren^[11] wird nicht diskutiert.

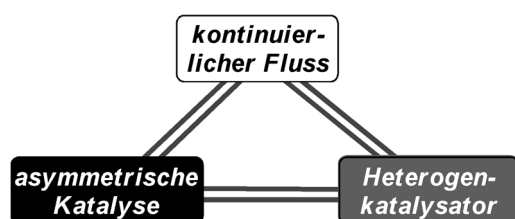


Abbildung 1. Das „magische Dreieck“ in asymmetrischen kontinuierlichen Durchflussreaktionen.

2. Frühe kontinuierliche Durchflusssysteme

Frühe Untersuchungen zu kontinuierlichen Durchflusssystemen verwendeten keine Pumpen wie Schlauch-, Spritzen- oder „Plunger“-Pumpen. Die Reaktionen wurden unter Atmosphärendruck als eine Art Schwerkraftfiltration durchgeführt. In diesem Fall bestanden die Systeme aus einer Säule und einem Tropftrichter, was ihnen einen einfachen Aufbau verlieh und eine gute Handhabung gewährleistete. Allerdings wiesen diese Systeme Nachteile in Bezug auf die Zeit- und Raumeffizienz auf. Die pro Stunde erhaltene Produktmenge konnte nicht gesteigert werden. Außerdem konnte die eluierte Lösung aus dem unteren Teil der Säule nicht wieder auf die Säule aufgetragen werden, um die Säule zur Reaktion der nichtumgesetzten Ausgangsmaterialien noch einmal zu durchlaufen.

Itsuno et al.^[12] beschrieben die Ethylierung^[13,14] von *p*-Chlorbenzaldehyd zur Synthese eines optisch aktiven Alkohols unter Verwendung des vernetzten Polystyrols **1** mit einem angebundenen chiralen Aminoalkohol als Katalysator (Schema 2b). Bei dieser Ethylierung wurden Diethylzink und *p*-Chlorbenzaldehyd langsam auf eine eisgekühlte ummantelte Säule gegeben, die den unlöslichen Polymerkatalysator **1** enthielt (erhalten durch Copolymerisation) und, wie in Schema 2c beschrieben, mit *p*-Chlorbenzaldehyd vorbehandelt worden war. Eine Lösung des chiralen Produkts wurde am unteren Ende der Säule kontinuierlich in einen Kolben eluiert. Die TON betrug 83, und es wurden Enantioselektivitäten bis 94 % *ee* erreicht. Entscheidend für diese Reaktion ist die Bildung eines Iminintermediats aus dem Aldehyd und dem polymergebundenen chiralen Aminoalkohol-Katalysator. Demzufolge war eine Vorbehandlung mit dem Aldehyd erforderlich, um einen reproduzierbaren Reaktionsverlauf zu gewährleisten und hohe Enantioselektivitäten zu erzielen.

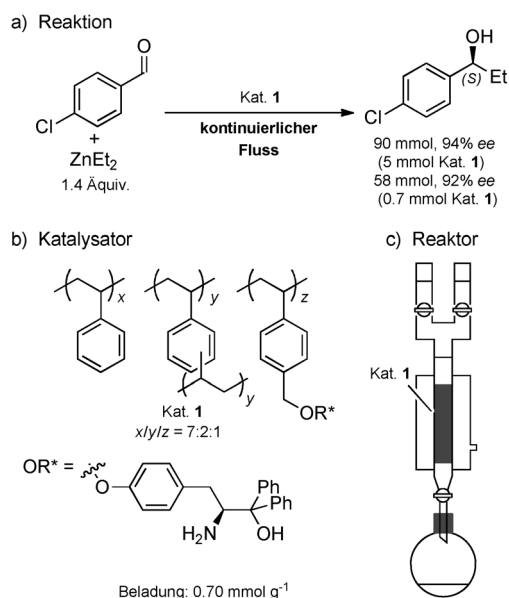
Die sequenzielle Synthese eines chiralen β -Lactams ausgehend von einem Carbonsäurechlorid und einem Iminoester unter Durchflussbedingungen wurde von Lectka et al. beschrieben (Schema 3).^[15] In diesem System wurden die Säulen, die mit PS-Organokatalysatoren gefüllt waren, aneinandergereiht. Das Carbonsäurechlorid und der α -Chlorglycinester wurden auf parallele Säulen aufgetragen, deren Böden mit der nächsten Säule verbunden waren, um die gewünschten chiralen β -Lactame^[16] in guten Ausbeuten mit



Shū Kobayashi promovierte 1988 unter Anleitung von Professor T. Mukaiyama an der Universität Tokio. Nach einer Tätigkeit als Assistenzprofessor an der Naturwissenschaftlichen Universität Tokio wechselte er 1998 auf eine Professur an die Graduate School of Pharmaceutical Sciences der Universität Tokio. Seit April 2007 hat er seine derzeitige Stelle als Professor für organische Chemie am Chemischen Institut der Universität Tokio inne. Seine Forschungsinteressen umfassen die Entwicklung neuer Synthesemethoden und neuartiger Katalysatoren, organische Reaktionen in Wasser, Festphasen- und Durchflusssynthesen, Totalsynthesen biologisch interessanter Verbindungen und Organometallchemie.



Tetsu Tsubogo studierte Chemie an der Naturwissenschaftlichen Universität Tokio (B.S. 2006 unter der Anleitung von Professor Takao Saito). Anschließend wechselte er in die Gruppe von Professor Shū Kobayashi an der Universität Tokio (Ms.D. 2008 und Promotion 2011). Zurzeit ist er Assistenzprofessor an der Universität Tokio. Im Jahr 2011 wurde er zu einem Mitglied der Otsu-Konferenz gewählt. Seine Forschungsinteressen liegen auf asymmetrischen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen mit gut verfügbaren chiralen Metalkatalysatoren.

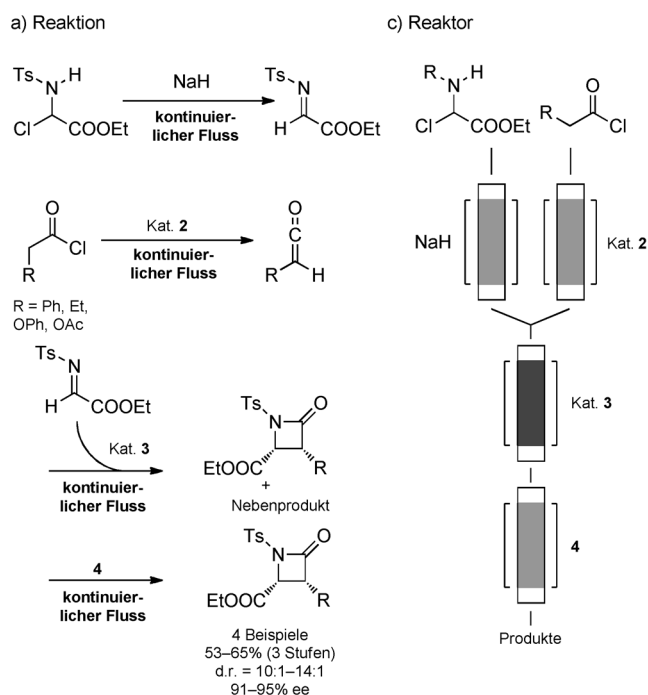


Schema 2. Ethylierung von *p*-Chlorbenzaldehyd unter Verwendung von Diethylzink.

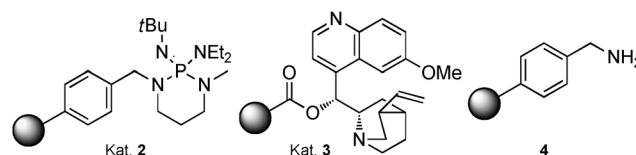
hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten zu erhalten. Der chirale Katalysator **3** wurde aus Wang-Harz (100–200 mesh, 2.53 mmol g⁻¹) und Chinin hergestellt. Bemerkenswert ist, dass ein instabiles Keten direkt auf die zweite Säule aufgetragen werden kann und nicht isoliert werden muss. Der in der Säule verwendete polymergebundene Katalysator (Kat. **2,3**) kann einfach durch Waschen mit einer geeigneten basischen Lösung zurückgewonnen werden, und die Katalysatorsäule wurde ohne signifikanten Ausbeuten- oder Selektivitätsverlust 60mal durchlaufen. Zusätzlich wurden die Reinigungsschritte durch Verwendung einer Abfangsäule vereinfacht.

3. Asymmetrische 1,2-Additionen in einem kontinuierlichen Durchflusssystem

Asymmetrische 1,2-Additionen mit Homogenkatalysatoren sind ausführlich untersucht worden.^[3] Es gibt mehrere Arten an asymmetrischen Reaktionen wie die Alkylierung,



b) Katalysatoren

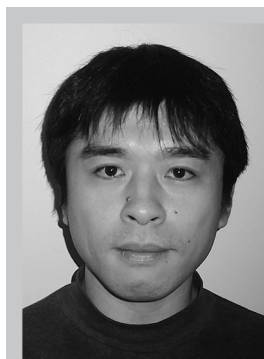


Schema 3. Sequenzielle Synthese chiraler β -Lactame ausgehend von Carbonsäurechloriden und einem Iminoester.

ung,^[13,14] die Arylierung,^[17] Aldol-^[18] und Mannich-Reaktionen^[19] sowie Cyanierungen.^[20] Als kontinuierliche Durchflussreaktionen wurden Alkylierungen, Aldol- und Mannich-Reaktionen sowie Cyanierungen beschrieben. Organokatalysatoren wie Prolinderivate wurden ebenfalls in diesen Reaktionen eingesetzt.

3.1. Asymmetrische Addition von Organozinkreagentien an Aldehyde

Kragl et al.^[21] beschrieben eine katalytische asymmetrische Addition^[13,14] von Diethylzink an Benzaldehyd unter Verwendung eines vernetzten Polymers auf Polymethacrylat-Basis, das einen chiralen Aminoalkohol enthielt (Tabelle 1, Nr. 1; Abbildung 2). Sie berichteten über die kontinuierliche asymmetrische Synthese in einem Membranreaktor mithilfe des löslichen Homogenkatalysators **5**. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass nach Bedarf frischer Katalysator nachgegeben werden kann. Ein α,α -Diphenyl-L-prolinol-Derivat wurde als chiraler Ligand mit einem Copolymer aus 2-Hydroxyethylmethacrylat und Octadecylmethacrylat (Molekulargewicht: ca. 96 000 u; OH-Gruppe: 0.75 mmol g⁻¹) gekuppelt, das durch eine Ultrafiltrationsmembran im Reaktionsgefäß festgehalten werden konnte.^[21] Die Lösungen von Benzaldehyd und Diethylzink in *n*-Hexan wurden separat



Takanori Ishiwata studierte Chemie an der Naturwissenschaftlichen Universität Tokio, erhielt im Jahr 2002 seinen MS in Chemie an der Universität Saitama und arbeitete danach für Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Als Gastforscher an der Universität Tokio entwickelt er zurzeit immobilisierte Katalysatoren für asymmetrische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen und untersucht deren Anwendungen in Durchflussreaktoren.

Tabelle 1: Asymmetrische Ethylierung von Benzaldehyd mit Diethylzink unter Verwendung von Alkoholkatalysatoren im kontinuierlichen Durchfluss.

$$\text{R}-\text{CHO} + \text{ZnEt}_2 \xrightarrow[\text{2) H}_3\text{O}^+]{\text{1) Kat., Lösungsmittel, Temperatur, Fließgeschwindigkeit, kontinuierlicher Fluss}} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{Et}$$

Kat. 5

Beladung:
1.78 mmol g⁻¹

Beladung:
0.64 mmol g⁻¹

Beladung:
0.63 mmol g⁻¹

Beladung:
0.65 mmol g⁻¹

Beladung:
0.78 mmol g⁻¹

Nr.	Kat.	T [°C]	Fließgeschwindigkeit [mL h ⁻¹]			Konz. [mM]		Ausbeute [%] ^[e]	ee [%] ^[g]	Konfig.	Lit.
			RCHO ^[c]	Et ₂ Zn	Gesamt	RCHO ^[c]	Et ₂ Zn				
1 ^[a]	5	0	—	—	—	14	36	30 (Umsatz)	50	S	[21]
2	6	RT	10	10	20	200	500	98	98	R	[23]
3	7	RT	6	6	12	200	500	97	97	S	[23]
4 ^[b]	8	RT	— ^[d]	— ^[d]	60	38	576	vollst. Umsatz ^[f]	99	R	[25]
5	9	10–20	21.6	21.6	43.2	1100	900	> 99 (Umsatz)	93	S	[26]
6	10	0	7.2	7.2	14.4	440	880	> 98 (Umsatz)	98	S	[29]

[a] Es wurde *n*-Hexan verwendet. [b] Es wurde ein Kreislaufsystem verwendet. [c] Nr. 1, 2, 4, 6: R = Ph – Nr. 3: R = Ph, 4-ClC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, Cy – Nr. 5: R = Ph, 2-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-CF₃C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-CNC₆H₄. [d] Es wurde ein Gemisch aus PhCHO und Et₂Zn verwendet. [e] Maximale Ausbeute.

[f] Chemo-selektivität: 85 %. [g] Maximaler ee.

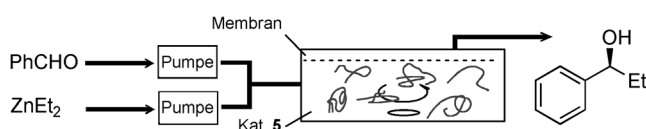


Abbildung 2. Von Kragl beschriebener Durchflussreaktor für die asymmetrische Ethylierung von Benzaldehyd mit Diethylzink unter Verwendung eines PS-Prolinol-Derivats.

mithilfe von zwei Kolbenpumpen in den Reaktor gepumpt. Für die gegebenen Konzentrationen an Benzaldehyd (14 mM) und Diethylzink (36 mM) wurde das Produkt, (*S*)-1-Phenylpropan-1-ol, mit 50 % ee erhalten. Der maximale Umsatz betrug 30 % bei 0 °C bei einer Verweildauer von 2.5 h; die TON betrug 500.

Hodge et al.^[23] beschrieben die asymmetrische Reaktion^[13,14] eines Aldehyds mit Diethylzink, die durch PS-Ephedrin- oder PS-Campher-Derivate **6** bzw. **7** in Toluol in Labor-Durchflusssystemen katalysiert wurde (Tabelle 1, Nr. 2 und 3; Abbildung 3). Die immobilisierten Katalysatoren wurden mithilfe von Pfropfreaktionen aus Chlormethylpolystyrol hergestellt^[24], für die Umsetzungen wurde der in Toluol

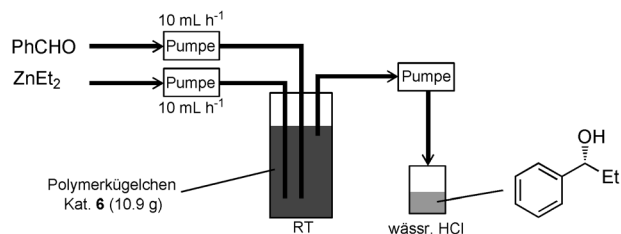


Abbildung 3. Von Hodge beschriebener Durchflussreaktor für die asymmetrische Ethylierung von Benzaldehyd mit Diethylzink unter Verwendung von PS-Aminoalkoholen.

vorgequollene PS-Katalysator (70–120 mesh) in ein Reaktionsgefäß mit rundem Boden gegeben (bei 20 °C inkubiert), und mithilfe von Schlauchpumpen wurden Lösungen des Aldehyds (0.2 M) und von Diethylzink (0.5 M) in Toluol unten in die Füllkörperschicht aus Polmerkügelchen gepumpt. Die Produktlösung wurde am oberen Ende der Säule gesammelt und in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Bei der optimalen Fließgeschwindigkeit (20 mL h⁻¹) unter Verwendung von Katalysator **6** wurde chirales 1-Phenylpropan-1-ol in 98 % Ausbeute und mit 98 % ee erhalten. Bei Verwendung des Homogenkatalysators (1*R*,2*S*)-*N*-Benzylephedrin in einem Batchsystem wurde das Produkt mit 80 % ee erhalten. Der höhere ee-Wert in dem Durchflusssystem kann mit den relativ hohen Konzentrationen der Substrate und der Abtrennung des Produkts erklärt werden, das unter den vorhandenen Bedingungen mit Diethylzink eine nicht stereoselektive Reaktion vermitteln kann. Das PS-Campherderivat **7** ergab das Produkt im ersten Reaktionsabschnitt in hoher Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität. Nachdem der Katalysator 275 h benutzt worden war, fielen die Ausbeuten auf 50–60 % und die Enantioselektivitäten auf 81–84 % ee ab. In diesem System betrugen die Verweildauer ca. 5–6 h (12 mL h⁻¹) und die TON 3.

Luis und Martens et al.^[25] beschrieben eine katalytische asymmetrische Reaktion^[13,14] von Diethylzink mit Benzaldehyd unter Verwendung von Polymerer-Monolithen, die den chiralen Aminoalkohol **8** enthielten, unter Durchflussbedingungen (Tabelle 1, Nr. 4; Abbildung 4). Monolithe des Polymerkatalysators mit der gewünschten Morphologie und den gewünschten Eigenschaften wurden aus einem Gemisch der Monomere (10 Mol-% chiraler Alkohol/90 Mol-% DVB (Divinylbenzol); kein Styrol) in Toluol/1-Dodecanol als porogenes Lösungsmittel gebildet. Die monolithische Säule wurde zum Aufbau eines Durchflusssystems an eine Pumpe

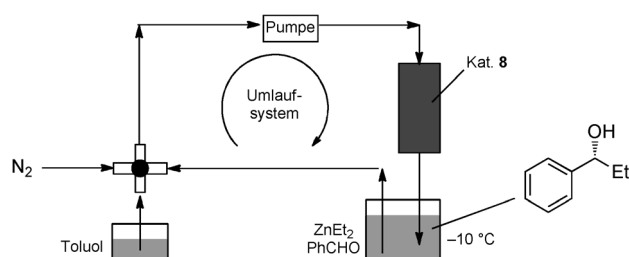


Abbildung 4. Von Luis und Martens beschriebener Durchflussreaktor für die asymmetrische Ethylierung von Benzaldehyd mit Diethylzink unter Verwendung des PS-Aminoalkohols **8**.

angeschlossen, und das Reaktionsgemisch (Diethylzink und Benzaldehyd) wurde auf -10°C abgekühlt und 24 h lang bei Raumtemperatur in einem Kreislauf durch die Katalysatorsäule gepumpt. Nach diesem Zeitraum wurde die Pumpe angehalten und die Reaktion abgebrochen; es wurde eine quantitative Umsetzung des Benzaldehyds beobachtet. Das gewünschte Produkt wurde mit 99% *ee* erhalten, was mit einer verminderten Erzeugung von Nebenprodukten einherging. Die monolithische Säule erbrachte eine deutlich bessere Enantioselektivität als analoge Homogenkatalysatoren oder durch Pfropfen hergestellte Polymere. Diese Verbesserung könnte der Bildung geeigneterer Hohlräume im Laufe des Polymerisationsprozesses zugeschrieben werden oder der Isolierung der katalytisch aktiven Zentren, die aus dem hohen Maß an Vernetzung resultiert.

Pericàs et al.^[26] beschrieben asymmetrische Reaktionen^[13,14] von Aldehyden mit Diethylzink in Toluol, die durch einen PS-Aminoalkohol **9** katalysiert wurden, der aus der Reaktion von (*R*)-2-(1-Piperazinyl)-1,1,2-triphenylethanol mit einem Merrifield-Harz hervorging (2% DVB, Cl-Gruppe: 0.91 mmol g^{-1})^[27] in einem kontinuierlichen Durchflusssystem (Tabelle 1, Nr. 5; Abbildung 5). Das System be-

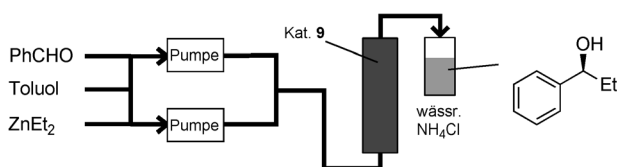
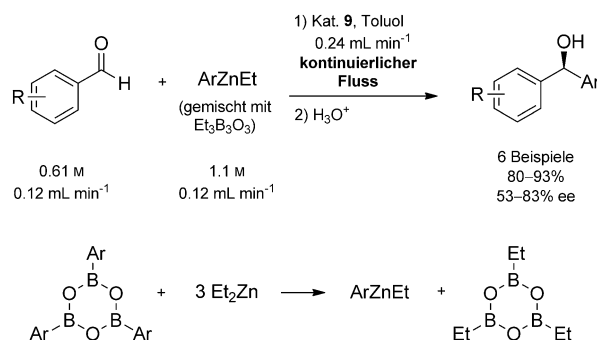


Abbildung 5. Von Pericàs beschriebener Durchflussreaktor für die asymmetrische Ethylierung von Benzaldehyden mit Diethylzink unter Verwendung des PS-Aminoalkohols **9**.

stand aus einer vertikalen ummantelten Glassäule, die den gebundenen Katalysator enthielt. Das Katalysatorharz wurde zunächst eine Stunde lang mit wasserfreiem Toluol aufgequollen. Anschließend wurden die Reaktionen durchgeführt, indem gleichmäßige Ströme einer Lösung der Benzaldehyde in Toluol (0.9M) und einer Lösung von Diethylzink in Toluol (1.1M) über separate Pumpen (zur Minimierung von Hintergrundreaktionen) durch die Säule geleitet wurden. Das rohe Reaktionsgemisch wurde am oberen Ende des Reaktors aufgefangen und zum Abbruch der Reaktion in gesättigte NH_4Cl -Lösung geleitet. Es wurde ein vollständiger Umsatz beobachtet ($>99\%$), und der gewünschte chirale Alkohol

wurde mit 89% *ee* erhalten. Die Fließgeschwindigkeit konnte bis auf 0.72 mL min^{-1} erhöht werden (Verweildauer: 2.8 min) ohne Verringerung der Ausbeute oder des Enantiomerenüberschusses. Die TON betrug 60.

Im folgenden Jahr beschrieb die Arbeitsgruppe von Pericàs^[28] auch katalytische enantioselektive Arylierungen^[17] von Benzaldehyden mit Arylethylzink (ArZnEt), das in situ unter Verwendung von **9** erzeugt worden war, in einem kontinuierlichen Durchflusssystem (Schema 4). Dabei wurden



Schema 4. Asymmetrische Arylierung von Benzaldehyden mit Diethylzink und Triarylboroxin unter Verwendung des PS-Aminoalkohols **9** im kontinuierlichen Durchfluss.

dasselbe System und derselbe Katalysator eingesetzt wie zuvor für die Ethylierung von Benzaldehyden (Abbildung 5). Die Reaktionen wurden durchgeführt, indem gleichmäßige Ströme einer Lösung des Benzaldehyds in Toluol (0.61M) und einer Lösung des jeweiligen Arylierungsreagenzes in Toluol (1.1M), erzeugt aus Triarylboroxinen und Diethylzink, mithilfe separater Pumpen durch die Säule geleitet wurden. Um die Reaktion abzubrechen, wurde das Eluat in einem Kolben aufgefangen, der eine stark gerührte wässrige NH_4Cl -Lösung enthält. Die chiralen Diarylmethanole wurden mit hervorragendem Umsatz ($\text{TON} = 31$) und mäßigen Enantioselektivitäten (57–83% *ee*) erhalten.

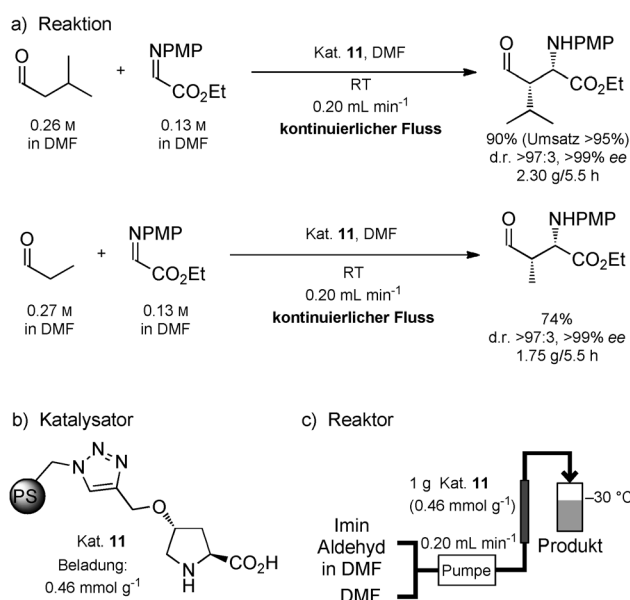
Der robustere PS-Aminoalkohol-Ligand **10** wurde von derselben Gruppe für die Ethylierung^[13,14] entwickelt (Tabelle 1, Nr. 6).^[29] Der zuvor beschriebene Katalysator **9** hatte eine eingeschränkte Lebensdauer, und zeitaufwendige Arbeitsvorgänge mit kontinuierlichen Durchflusssystemen waren schwierig. Dagegen wurde der PS-Katalysator **10** durch Immobilisierung von 3-*exo*-Piperidinoisoborneol^[30] auf Merrifield-Harz erhalten (1% DVB, Cl-Gruppe: 1.24 mmol g^{-1}). Der experimentelle Aufbau ähnelte dem der zuvor beschriebenen Vorgehensweise (Abbildung 5). Die Reaktionen wurden durchgeführt, indem gleichmäßige Ströme einer Lösung des Benzaldehyds in Toluol (0.44M) und einer Lösung an Diethylzink in Toluol (0.88M) durch die mit **10** beladene Säule geleitet wurden. Bei einer geeigneten kombinierten Fließgeschwindigkeit (0.24 mL min^{-1} , Verweildauer: 6 min) wurde ein hoher Umsatz beobachtet. Außerdem wurde für das Harz in diesem System eine hervorragende Robustheit nachgewiesen. Das Durchflusssystem konnte 30 h lang eingesetzt werden, wobei nach 20 h eine geringe Umsatzabnahme zu beobachten war. Noch bemerkenswerter ist, dass die Enantioselektivität (98% *ee*) während des gesamten Prozes-

ses nicht sank. In einem einzigen Arbeitsgang im kontinuierlichen Durchfluss konnten 13.0 g enantiomerenreines 1-Phenylpropanol isoliert werden, was einer TON von 251 und einer Produktivität von $6.4 \text{ mmol h}^{-1} \text{ g}$ (Harz) entspricht.

In den erwähnten Alkylierungen und Arylierungen unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen sollte das Eluat zum Abbruch der Reaktion in Säure geleitet werden. Dadurch wird eine zusätzliche Behandlung erforderlich, die Schwierigkeiten bei der Handhabung verursachen kann.

3.2. Asymmetrische Mannich-Reaktionen

Pericàs et al.^[31] beschrieben hochstereoselektive Mannich-artige Reaktionen^[19] von Aldehyden und Ketonen mit *N*-(*p*-Methoxyphenyl)ethylglyoxylatimin, die von polystyrolgebundenem (2*S*,4*R*)-Hydroxyprolin (**11**)^[32] katalysiert wurden, unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen (Schema 5). Der experimentelle Aufbau bestand aus einer ummantelten Omnifit-Säule, die mit dem gefropften PS-Prolin-Derivat **11** (ca. 120 mesh) beladen und mit einer Pumpe verbunden war, die dazu diente, den Reaktor mit einer Lösung beider Reagentien in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) zu versorgen. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer Geschwindigkeit von 0.2 mL min^{-1} umgepumpt (Verweildauer: 6 min). Nach 5.5 h wurde die aufgefangene Lösung mit Wasser verdünnt und mit Diethylether (Et_2O) extrahiert. Es wurde enantiomerenreines und diastereomerenreines Addukt erhalten (*syn/anti* > 97/3; > 99% *ee*). Am Ende der Reaktion war der Umsatz nahezu vollständig (> 95%), und die TON betrug 17.



Schema 5. Durch ein PS-Prolin-Derivat katalysierte asymmetrische Mannich-Reaktionen aliphatischer Aldehyde mit einem Imin im kontinuierlichen Durchfluss. PMP = *p*-Methoxyphenyl.

3.3. Asymmetrische Aldolreaktionen

Massi und Cavazzini et al.^[33] beschrieben die katalytische enantioselective Aldolreaktion^[18] von *p*-Nitrobenzaldehyd mit Cyclohexanon unter Durchflussbedingungen unter Verwendung eines Füllkörpermikroreaktors mit prolinfunktionalisiertem Siliciumdioxid (Tabelle 2, Nr. 1; Abbildung 6). Das (2*S*,4*R*)-Hydroxyprolininderivat wurde durch eine photoinduzierte Thiol-En-Kupplung auf 3-Mercaptopropyl-Siliciumdioxid immobilisiert (Partikelgröße: ca. 50 μm , Porengröße: 60 \AA , Oberfläche: $500 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$). Der Reaktor wurde unter

Tabelle 2: Durch ein PS-Prolin-Derivat katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen eines Ketons mit einem Aldehyd im kontinuierlichen Durchfluss.

Nr.	Kat.	R	T [°C]	Lösungsmittel	Konz. [M] Keton	Konz. [M] ArCHO	Fließgeschwindigkeit [mL h ⁻¹]	Umsatz ^[f] [%]	<i>syn/anti</i> ^[i]	<i>ee</i> [%] ^[j]
1	12	NO ₂	0–50	Tol	0.66	0.22	0.3	82 ^[g] (38 ^[h])	4:1 ^[g] (5:1 ^[h])	78 ^[g] (82 ^[h])
2 ^[a]	13	EWG ^[d]	25–50	Tol oder <i>i</i> Pr ₂ O	0.3	0.1	0.3	> 95	3:1	95
3 ^[b]	14 ^[c]	CF ₃	45	–	–	0.125	1.0	–	3:1	97
4	15	EWG ^[e]	RT	DMF/H ₂ O (6:4)	ca. 4 Äquiv.	0.79	1.5	86	97:3	98

[a] Innerhalb von 80 h bei 50 °C wurde keine Katalysatordesaktivierung beobachtet. [b] Es wurde Butan-2-on verwendet. [c] Mit Säureharz.

[d] EWG = NO₂, CN, Br, Cl, 2-Cl. [e] EWG = CN, CO₂Me, NO₂, CF₃. [f] Maximaler Umsatz. [g] 50 °C. [h] 0 °C. [i] Maximaler d.r. [j] Maximaler *ee*.

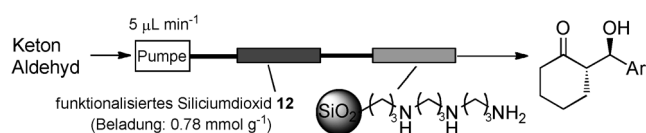


Abbildung 6. Von Massi und Cavazzini beschriebener Durchflussreaktor für durch ein PS-Prolinderivat katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen eines Ketons mit einem Aldehyd.

Verwendung einer Edelstahlsäule hergestellt, die mit dem immobilisierten Katalysator **12** gefüllt war. Ein mit triamin-funktionalisiertem Siliciumdioxid gefüllter Einsatz wurde hinter dem Reaktor angeordnet, um selektiv nicht umgesetzten *p*-Nitrobenzaldehyd zu entfernen, wodurch die Isolierung des Aldolprodukts vereinfacht wurde. Die Reaktion wurde durchgeführt, indem eine Lösung aus *p*-Nitrobenzaldehyd (0.22 M) und Cyclohexanon (0.66 M) in Toluol mit $5 \mu\text{L min}^{-1}$ (Verweildauer: 32 min) durch die Säule gepumpt wurde. Der Umsatz betrug 82 % (TON = 4.7), und die Stereoselektivität bei 50 °C war mäßig (d.r. = 4:1, 78 % *ee*). Eine geringfügige Verbesserung der Stereoselektivität (d.r. = 5:1, 82 % *ee*), die allerdings von einem deutlichen Umsatzabfall begleitet wurde (38 %), war bei 0 °C zu beobachten. Eine Erhöhung der Temperatur auf 70 °C hatte dagegen eine rasche Zersetzung (ca. 2.5 h) des Füllkörpermateri- als zur Folge.

Um die Zersetzung zu vermeiden, wurde ein anderer immobilisierter Katalysator entwickelt. Ein 5-(Pyrrolidin-2-yl)tetrazol-Derivat^[34] wurde durch photoinduzierte Thiol-En-Kupplung auf 3-Mercaptopropyl-funktionalisiertem Siliciumdioxid immobilisiert (Partikelgröße: ca. 50 µm, Porengröße: 60 Å, Oberfläche: $500 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$).^[35] Der experimentelle Aufbau war ähnlich, und der Reaktor wurde hergestellt, indem die Edelstahlsäule mit dem immobilisierten Katalysator **13** gefüllt wurde. Die Reaktion^[18] wurde durchgeführt, indem eine Lösung aus *p*-Nitrobenzaldehyd (0.1 M) und Cyclohexanon (0.3 M) in Toluol mit $5 \mu\text{L min}^{-1}$ (Verweildauer: 25 min) durch die Säule gepumpt wurde (Tabelle 2, Nr. 2; Abbildung 7). Bei 50 °C wurde ein hoher Umsatz (> 95 %

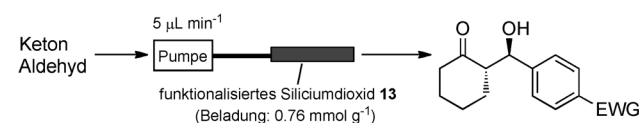


Abbildung 7. Durchflussreaktor für durch ein an Siliciumdioxid gebundenes Prolinderivat katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen eines Ketons mit einem Aldehyd.

TON = 1.0) mit guten Selektivitäten (*anti/syn* = 2:1 bis 3:1, 68 bis 92 % *ee*) erzielt. Bemerkenswerterweise wies das beladene Siliciumdioxid **13** innerhalb von 80 h bei 50 °C keinerlei Desaktivierung auf. Nach 120 h bei 50 °C (ca. 7 Tage Betriebsdauer) war der Katalysator **13** allerdings vollständig desaktiviert.

Sels et al.^[36] beschrieben die asymmetrische Aldolreaktion^[18] von 2-Butanon mit 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, die durch ein nichtkovalent immobilisiertes chirales Diamin auf einer festen Säure katalysiert wurde,^[37] unter kontinuierli-

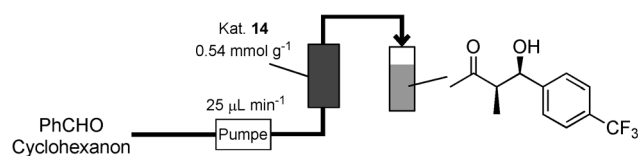


Abbildung 8. Von Sels beschriebener Durchflussreaktor für durch ein nichtkovalent immobilisiertes chirales Diamin katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen eines Ketons mit einem Aldehyd.

chen Durchflussbedingungen (Tabelle 2, Nr. 3; Abbildung 8). Der experimentelle Aufbau bestand aus einer mit Nafion-NR50-Pellets gefüllten Glassäule (eine immobilisierte Säure, Füllkörper), die mit dem chiralen Diamin **14**^[38] vorbeladen war (Molverhältnis = 1:1.2). Die Säule wurde mit einer Spritzenpumpe verbunden, wodurch der Reaktor mit einem Gemisch beider Reagentien versorgt werden konnte. Die Reaktion wurde durchgeführt, indem die vorgewärmten (45 °C) Reagentien (Aldehyd in 2-Butanon, 0.125 M) mit einer Geschwindigkeit von 1.0 mL h^{-1} durch die Säule geleitet wurden. Die ursprüngliche Diastereo- und Enantioselektivität des Produkts wurde im Vergleich zu den entsprechenden Batchreaktionen deutlich verbessert (*syn/anti* = 3:1, bis 97 % *ee*).

Pericàs et al.^[39] beschrieben die katalytische enantioselektive Aldolreaktion^[18] von Benzaldehyden mit Cyclohexanon unter Durchflussbedingungen (Tabelle 2, Nr. 4; Abbildung 9) unter Verwendung eines polystyrolgebundenen Pro-

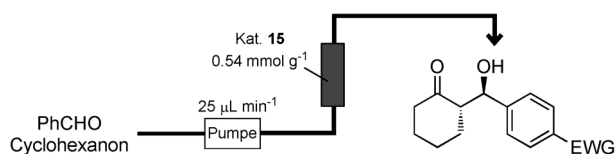


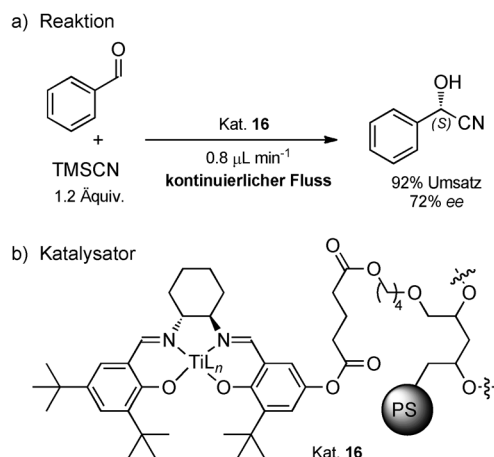
Abbildung 9. Von Pericàs beschriebener Durchflussreaktor für durch PS-Prolin katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen eines Ketons mit einem Aldehyd.

linderivats **15**. Der Füllkörperreaktor bestand aus einer vertikal montierten Omnifit-Glassäule, die mit dem PS-Prolin-Derivat **15** beladen war (erhalten aus einem selbst hergestellten Merrifield-Harz; 8 % DVB) und mit einer Spritzenpumpe verbunden wurde. Die Reaktion wurde durchgeführt, indem die Reaktionslösung (53.32 mmol *p*-Nitrobenzaldehyd in DMF/H₂O/Cyclohexanon = 1.5:1:1.7, 67.5 mL) durch die Säule mit **15** geleitet wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit $25 \mu\text{L min}^{-1}$ umgepumpt (Verweildauer: 26 min), und nach einer Betriebsdauer von 45 h wurde das Lösungsmittel von der aufgefangenen Probe entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt, wodurch das reine Produkt erhalten wurde (4.87 g, 19.54 mmol, d.r. = 96:4, 97 % *ee*, TON = 60).

3.4. Asymmetrische Cyanierung

Moberg und Mitarbeiter nutzten den Titan(IV)-Komplex eines polymergebundenen chiralen Salen-Liganden für die

enantioselektive Cyanierung von Benzaldehyd mit Trimethylsilylcyanid (TMSCN) oder Acetylcyanid im kontinuierlichen Durchfluss (Schema 6).^[40] Um den polymeren Titan-



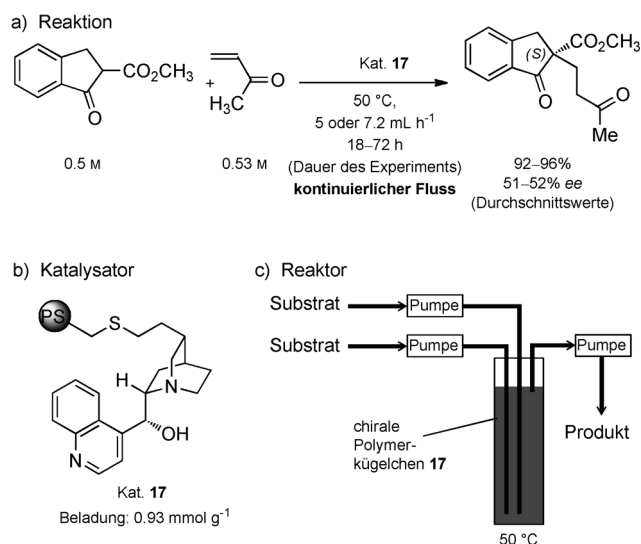
Schema 6. Durch einen polymeren Titan-Salen-Komplex katalysierte asymmetrische Cyanierung eines Aldehyds mit TMSCN.

Salen-Komplex (**16**) zu erhalten, wurde ein modifizierter Salenligand an hydroxyfunktionalisierten Divinylbenzol-Füllkörpern befestigt (Partikelgröße: 15 µm), die mit TiCl_4 reagierten. Der Katalysator **16** wurde dann in eine Säule eingefüllt und bewirkte die asymmetrische Cyanierung^[20] von Benzaldehyd. Bei einer Fließgeschwindigkeit von $0.8 \mu\text{L min}^{-1}$ wurden unter Verwendung von TMSCN gute Ergebnisse erzielt (92% Umsatz, 72% ee). Im Fall von Acetylcyanid ergab eine Fließgeschwindigkeit von $0.6 \mu\text{L min}^{-1}$ eine gute Enantioselektivität (70% ee).

4. Asymmetrische 1,4-Additionen

Asymmetrische 1,4-Additionen (Michael-Reaktionen)^[3] spielen bei der Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen eine wichtige Rolle. Während diese Reaktionen für homo- und heterogene Bedingungen in Batchsystemen gut ausgearbeitet sind, gibt es vier Berichte zu Reaktionen unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen. Es wurden Katalysatoren beschrieben, die auf einem Cinchona-Alkaloid oder Prolinderivaten (Polypeptid) und Pybox-Calciumchlorid-Katalysatoren beruhen.

Die erste Veröffentlichung über eine 1,4-Addition^[41,42] im kontinuierlichen Durchfluss erschien aus dem Arbeitskreis von Hodge.^[43] Sie beschrieben, dass das polymeregebundene Cinchonidin **17** die 1,4-Addition eines Ketoesters mit Methylvinylketon unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen katalysieren konnte (Schema 7). Cinchonidin wurde durch eine Hydrothiolierung in Gegenwart von 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (AIBN) bei 60 °C an ein Polystyrolharz mit einer Thiolgruppe gebunden (Polystyrol-Ausgangsmaterial: 80–150 mm, 1% DVB). Das Durchflusssystem ist in Schema 7 c dargestellt. Ein Ketoester und Methylvinylketon wurden separat mithilfe von zwei Pumpen dem Durchflussrohr zugeführt, das die PS-Katalysatorfüllkörper enthält. Die Produktlösung wurde durch eine dritte Pumpe am oberen



Schema 7. 1,4-Addition eines Ketoesters mit Methylvinylketon unter Verwendung des PS-Cinchonidin-Katalysators **17**.

Ende der Harzschrift entnommen. Bei einer optimalen Fließgeschwindigkeit von 5.0 mL h^{-1} (Verweildauer: ca. 6 h) wurde das chirale 1,4-Addukt in hoher Ausbeute mit 51% ee erhalten. Das Durchflusssystem funktionierte mindestens 72 h lang ausreichend gut (TON = 12.3).

Fülöp et al.^[44] führten die 1,4-Addition^[45,46] von Aldehyden an Nitrostyrol unter Verwendung des festphasengebundenen Peptidkatalysators **18** im kontinuierlichen Durchfluss vor (Tabelle 3, Nr. 1; Abbildung 10). Für diese Reaktion wurde das Peptid H-D-Pro-Pro-Asp-NH-Harz (Polystyrolharz mit 4-Methylbenzhydrolamin (MBHA)) als Katalysator eingesetzt. Die untersuchten Fließgeschwindigkeiten betrugen 0.01 – 0.5 mL min^{-1} , und akzeptable Ausbeuten, Diaste-

Tabelle 3: 1,4-Additionen von Aldehyden mit Nitroolefinen unter Verwendung festphasengebundener Peptidkatalysatoren.

Nr.	Kat.	Fließgeschwindigkeit [mL min ⁻¹]	Ausbeute ^[c] [%]	d.r. ^[d]	ee ^[e] [%]	Lit.
1 ^[a]	18	0.1	91	36:1	93	[44]
2 ^[b]	19	0.12	quant.	50:1	97	[47]

[a] 60 bar. R = Me, Et, *n*Pr, *n*Bu, Bn, *i*Pr; Ar = Ph. [b] R = Me, Et; Ar = Ph, *p*-BrC₆H₄, *p*-ClC₆H₄. [c] Maximale Ausbeute. [d] Maximaler d.r. [e] Maximaler ee.

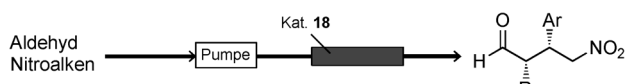


Abbildung 10. Durchflussreaktor für 1,4-Additionen von Aldehyden mit Nitroolefinen unter Verwendung des festphasengebundenen Peptidkatalysators **18**.

reo- und Enantioselektivitäten wurden mit 0.1 mL min^{-1} erzielt (Verweildauer: 7 min). Eine Verringerung der Fließgeschwindigkeit hatte eine geringere Diastereoselektivität zur Folge, was auf eine Epimerisierung des Produkts durch den Peptidkatalysator zurückzuführen war. Die Autoren variierten außerdem den Druck und fanden heraus, dass bei 60 bar ($1 \text{ bar} = 10^5 \text{ Pa}$) eine höhere Ausbeute erzielt wurde. Dieser Katalysator konnte mindestens fünfmal wiederverwendet werden, und sogar nach dem zehnten Durchlauf wurde das Produkt noch in nahezu 70 % Ausbeute erhalten. Abschließend wurde die Substratbreite ausgeweitet, und es konnte gezeigt werden, dass mehrere α -alkylsubstituierte Aldehyde in geringen bis hohen Ausbeuten mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten mit β -Nitrostyrol reagierten.

Wennemers et al.^[47] wendeten den immobilisierten Peptidkatalysator **19** (aminomethyliertes Polystyrolharz-Substrat: 0.41 mmol g^{-1} (NH_2 -Gruppe), 100–200 mesh), der ursprünglich in ihrer Arbeitsgruppe entwickelt worden war,^[45,46] in kontinuierlichen Durchflusssystemen an (Tabelle 3, Nr. 2; Abbildung 11). Die Fließgeschwindigkeit betrug ca. 0.23 mL min^{-1} (Verweildauer: < 60 min). In ihrem System wurde eine Gesamt-TON von mehr als 600 (TON/Runde: 219) erreicht, und es wurden mehr als 100 g Produkt synthetisiert.

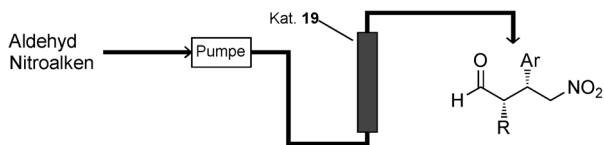
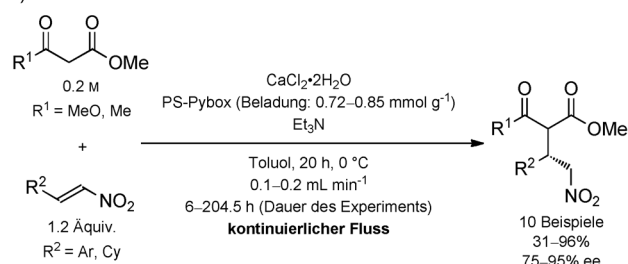


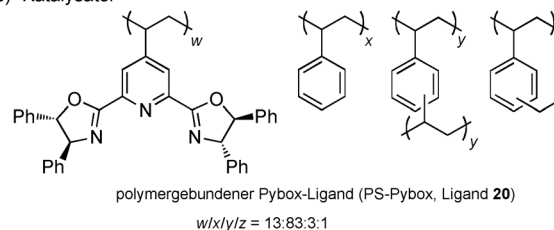
Abbildung 11. Durchflussreaktor für 1,4-Additionen von Aldehyden mit Nitroolefinen unter Verwendung des festphasengebundenen Peptidkatalysators **19**.

Kobayashi et al.^[48] beschrieben robuste chirale Calciumchlorid-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen zwischen 1,3-Dicarbonylverbindung und Nitroalkenen (Schema 8).^[49] Im Allgemeinen sind chirale Calcium-Katalysatoren wie Box-Ca, Pybox-Ca und Binol-Ca an der Luft instabil, da sie hydrolysieren.^[50] Dagegen ist CaCl_2 luftstabil, kostengünstig und im Vergleich zu anderen Hauptgruppen- und Übergangsmetallen ungefährlich. Ein chirales System mit CaCl_2 und Pybox katalysierte 1,4-Additionen von 1,3-Dicarbonylverbindungen, insbesondere Malonat, und Nitroalkenen, wobei die Reaktionen einwandfrei an Luft funktionierten. Der erste Versuch in einem Batchsystem ergab das gewünschte Produkt in 92 % Ausbeute mit 94 % ee unter Verwendung von Pybox- CaCl_2 , das anschließend durch Copolymerisation an vernetztes Polystyrol (PS-Pybox **20**) immobilisiert wurde. **20** wurde zunächst in einem Batchsystem getestet und dann in einem kontinuierlichen Flusssystem angewendet (Schema 8c). Das System konnte kontinuierlich für mindes-

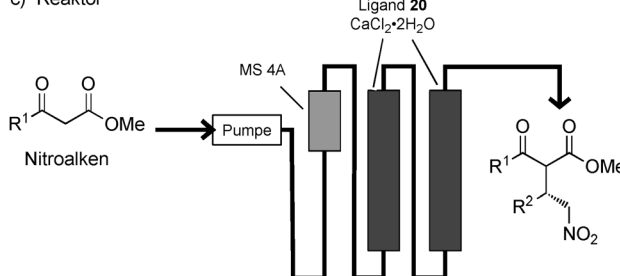
a) Reaktion



b) Katalysator



c) Reaktor



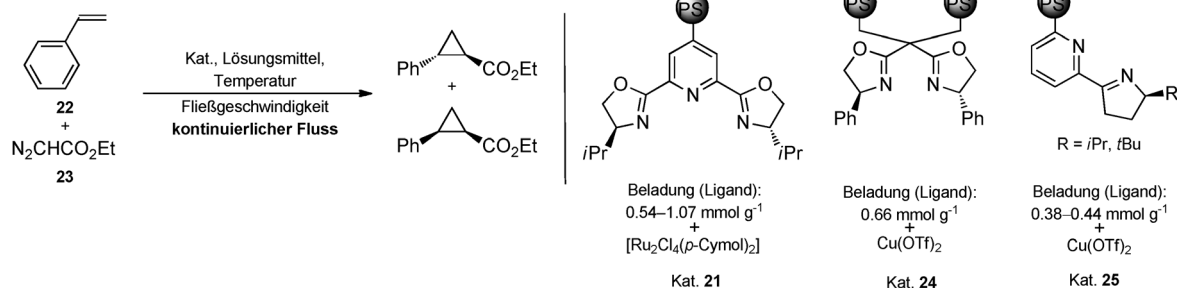
Schema 8. Robuste (PS-Pybox)- CaCl_2 -katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Nitroalkenen, beschrieben von Kobayashi und Mitarbeitern.

tens 8.5 Tage (216.5 h) mit 0.1 mL min^{-1} (6.0 mL h^{-1}) eingesetzt werden. Sogar mit 0.2 mL min^{-1} (12.0 mL h^{-1}) konnte das Produkt in hoher Ausbeute mit hoher Enantioselektivität erhalten werden. Es wurde eine TON von 228 erreicht, wonach der Katalysator noch immer funktionsfähig war. Außerdem wurde eine große Anwendungsbreite an Substraten für dieses kontinuierliche Durchflusssystem belegt.

5. Asymmetrische Cyclisierungen

Luis et al.^[51] beschrieben einen kontinuierlichen Durchflussreaktor für eine asymmetrische Cyclopropanierung^[52,53] unter Verwendung eines monolithischen (PS-Pybox)-Ruthenium-Katalysators (Tabelle 4, Nr. 1–3; Abbildung 12). Sie wählten ein Polystyrol-Pybox aus und wendeten dieses in der Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen in Dichlormethan, ohne Lösungsmittel und in überkritischem Kohlendioxid (scCO_2) an.^[54] Zur Herstellung der katalysatorhaltigen Säule behandelten sie PS-Pybox mit einem Überschuss an Dichloro(*p*-cymol)ruthenium(II)-Dimer in CH_2Cl_2 . In diesem System verlief die Reaktion gleichermaßen in CH_2Cl_2 , unter lösungsmittelfreien und in scCO_2 (Nr. 1–3). In CH_2Cl_2 und unter lösungsmittelfreien Bedingungen betrug die Fließgeschwindigkeit 0.02 mL min^{-1} , wohingegen in scCO_2 die Re-

Tabelle 4: Asymmetrische Cyclopropanierung unter Verwendung von PS-Katalysatoren.



Nr.	Kat.	Lösungsmittel	Substrat- verhältnis	Fließgeschwindig- keit [mL min ⁻¹]	T [°C]	Ausbeute [%]	<i>trans/cis</i>	<i>ee</i> [%] <i>trans cis</i>	Lit.
1	21	CH ₂ Cl ₂	22/23 = 6:1	0.02	RT	20–53	80:20–85:15	76–82 39–48	[51]
2	21	–	22/23 = 7:1	0.02	RT	48–72	82:18–83:17	76–78 41–43	[51]
3 ^[a]	21	scCO ₂	1.73 M (in 22)	0.165	40	63	87:13	77 47	[51]
4	24	CH ₂ Cl ₂	21/22 = 4:1	0.002	RT	61	–	71 55	[55]
5	24	–	1.78 M (in 22)	0.02	RT	44	–	57 51	[55]
6 ^[a]	24	scCO ₂	1.73 M (in 22)	1.1	40	63	53:47	59 44	[55]
7	25	CH ₂ Cl ₂	22/23 = 3:1	0.02–0.03	RT	44–57	–	44–57 39–60	[56]
8 ^[a]	25	scCO ₂	22/23 = 3:1	0.55	40	28–47	–	37–55 37–57	[56]

[a] 8 MPa.

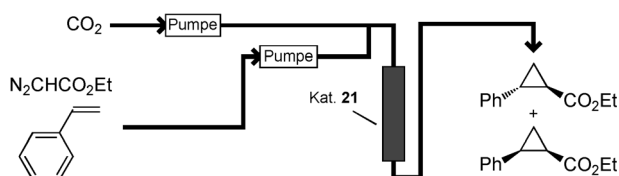


Abbildung 12. Von Luis beschriebener Durchflussreaktor für eine asymmetrische Cyclopropanierung unter Verwendung eines (PS-Pybox)-Ruthenium-Katalysators.

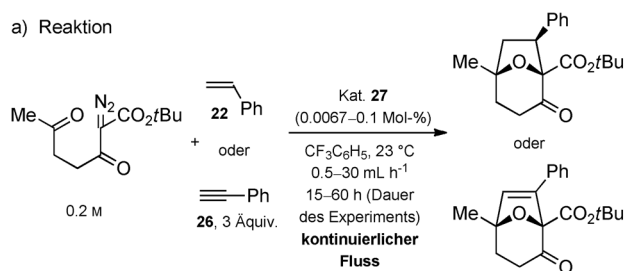
aktion bei einer Fließgeschwindigkeit von 0.165 mL min⁻¹ durchgeführt wurde (Verweildauer: ca. 4 min). Der Katalysator war unter diesen Bedingungen stabil mit einer minimalen Verschlechterung der Leistung im Laufe von 5 h. Die TONs betrugen 6 (CH₂Cl₂), 35 (ohne Lösungsmittel) und 46 (scCO₂). Eine Analyse des Produktdampfs mit ICP-MS belegte, dass die Gesamt-Metallauslaugung < 1 ppm betrug.

García-Verdugo und Luis et al.^[55] beschrieben die gleiche Reaktion^[52,53] mit dem monolithischen (PS-Box)-Kupfer-Katalysator **24** unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen (Tabelle 4, Nr. 4–6). Die Reaktion wurde in CH₂Cl₂ unter lösungsmittelfreien Bedingungen und in scCO₂ durchgeführt. Das gewünschte Produkt wurde in allen Fällen mit mäßiger Enantioselektivität erhalten. Unter Verwendung von scCO₂ als Lösungsmittel wurde die Fließgeschwindigkeit auf 1.1 mL min⁻¹ angehoben (Verweildauer: 0.64 min). Die beste TON betrug 19.5 und wurde unter lösungsmittelfreien Bedingungen erreicht. Nach ca. 5 h kontinuierlichen Einsatzes waren unter den überprüften Bedingungen (CH₂Cl₂, lösungsmittelfrei und scCO₂) keine Änderungen der Produktausbeute oder der Enantioselektivität zu beobachten. Eine Analyse der Lösung mit ICP-MS belegte, dass die Gesamt-Metallauslaugung < 1 ppm betrug.

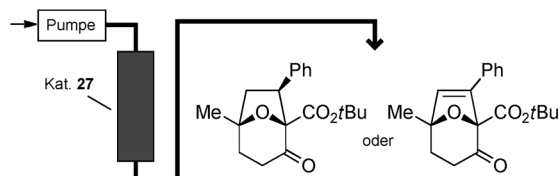
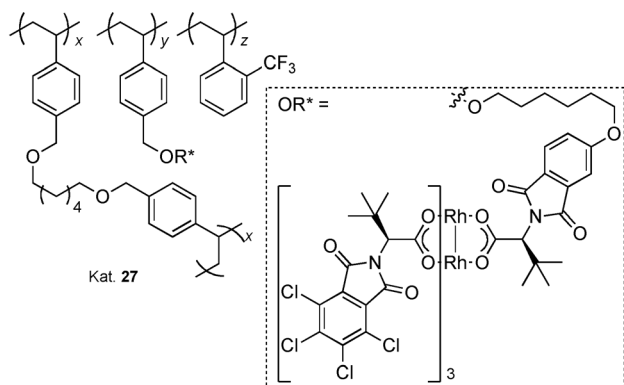
Martínez-Merino et al.^[56] beschrieben außerdem eine durch den monolithischen PS-Kupfer-Katalysator **25** vermit-

telte Cyclopropanierung.^[52,53] Sie entwickelten eine neue Art von PS-Pybox und wendeten dieses auf ein kontinuierliches Durchflusssystem an. Die Reaktion konnte sowohl in CH₂Cl₂ als auch in scCO₂ ausgeführt werden, wobei die gewünschten Produkte mit der gleichen Selektivität erhalten wurden (Tabelle 4, Nr. 7 und 8). Bei der Verwendung von scCO₂ wurde eine höhere Produktivität als mit CH₂Cl₂ erzielt.

Hashimoto et al.^[57] beschrieben enantioselektive Carbonylid-Cycloadditionen^[58] von Diazodiketoestern mit Styrol oder Phenylacetylen unter Verwendung des polymergebundenen Dirhodium(II)-Katalysators **27** in einem kontinuierlichen Durchflussreaktor (Schema 9, Tabelle 5). Zuerst erforschten sie die PS-Dirhodium(II)-Katalysatoren. Bei diesen Reaktionen sind die Quellvolumina der Katalysatoren wichtig zur Verbesserung der Ausbeuten. Dies bedeutet, dass sich bei einer Erhöhung der Quellvolumina die Ausbeuten der gewünschten Produkte verbesserten (in Batchreaktionen). Zur Erhöhung der Quellvolumina führten sie die Trifluormethylgruppe an den Polystyrol-Rückgraten ein. Nach Erforschung der Rh-Katalysatoren führten sie enantioselektive Carbonylid-Cycloadditionen unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen durch. Sowohl Styrol als auch Phenylacetylen reagierten unter Durchflussbedingungen gut. Unter Verwendung von Styrol als Substrat verlief die Reaktion glatt und ergab mit 0.1 Mol-% des Katalysators mit 0.5 mL h⁻¹ in guter Ausbeute und mit hervorragender Enantioselektivität das gewünschte Produkt; dieses System konnte mindestens 60 h (TON = 780) lang betrieben werden. Die Reaktionsprodukte enthielten nur 2.1 ppm Rh, was 0.013 % der ursprünglichen Katalysatorfüllung entspricht (ICP-MS-Analyse). Anschließend setzten sie Phenylacetylen in dieser Reaktion ein. Das gewünschte cyclisierte Produkt wurde in hoher Ausbeute mit hervorragender Enantioselektivität bei einer Fließgeschwindigkeit von 30 mL h⁻¹ erhalten. Außerdem gelang ihnen eine Absenkung der Katalysatorbeladung



b) Katalysator



Schema 9. Enantioselektive Carbonylylid-Cycloadditionen eines Diazo-diketoesters mit Styrol oder Phenylacetylen mithilfe eines PS-Dirhodium(II)-Katalysators.

Tabelle 5: Detaillierte Bedingungen der Carbonylylid-Cycloadditionen.

Nr.	Substrat	Katalysator- beladung [Mol-%]	Fließgeschwindig- keit [mLh ⁻¹]	Ausbeute [%]	ee [%]
1 ^[a]	22	0.1	0.5	78	99
2 ^[b]	26	0.0067	30	78	97

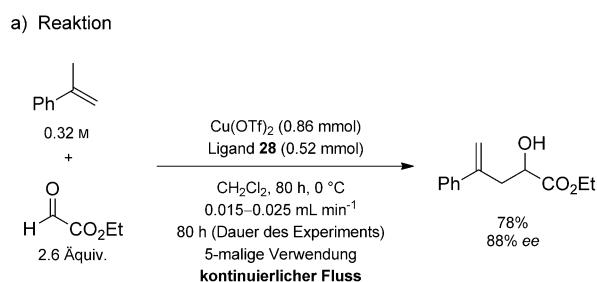
[a] Dauer des Experiments: 60 h. [b] Dauer des Experiments: 15 h.

auf 0.0067 Mol-%; in diesem Fall wurde eine TON von 11 700 erreicht.

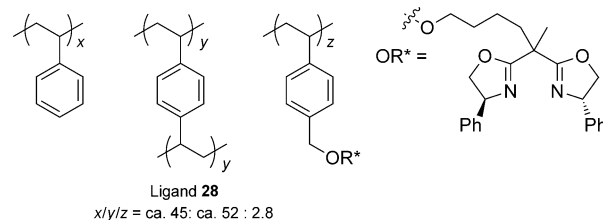
6. Sonstige Reaktionen

Außerdem wurden weitere Beispiele für Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen im kontinuierlichen Durchfluss beschrieben, wie En-,^[59,60] Diels-Alder-^[61,62] und Michael-Knoevenagel-Dominoreaktionen.^[63]

Salvadori et al.^[64] beschrieben die Glyoxylat-En-Reaktion^[59,60] von α -Methylstyrol unter Verwendung eines (PS-Box)-Kupfer-Katalysators (Schema 10). Zunächst entwickelten sie den unlöslichen Box-Liganden **28** ($< 5 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ Oberfläche im trockenen Zustand), und setzten diesen in einer En-Reaktion im Batchverfahren ein. Die gewünschten Produkte



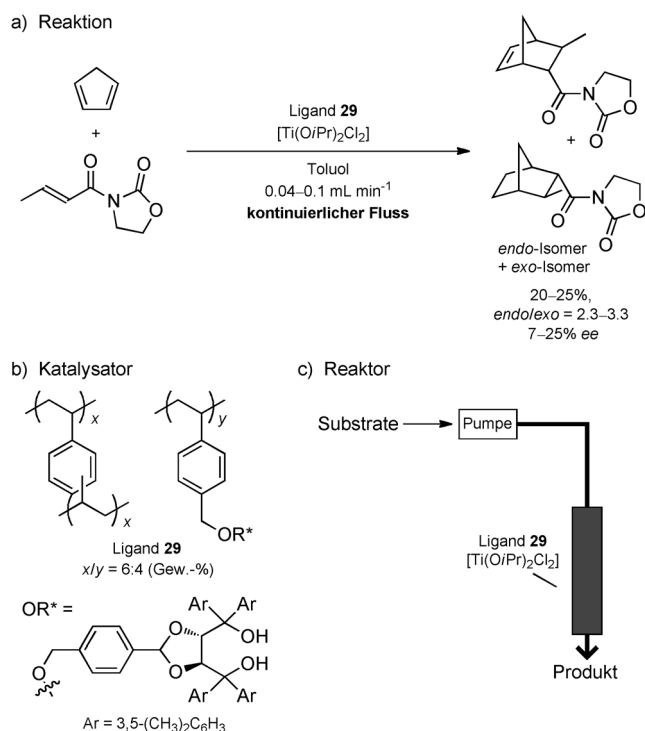
b) Katalysator



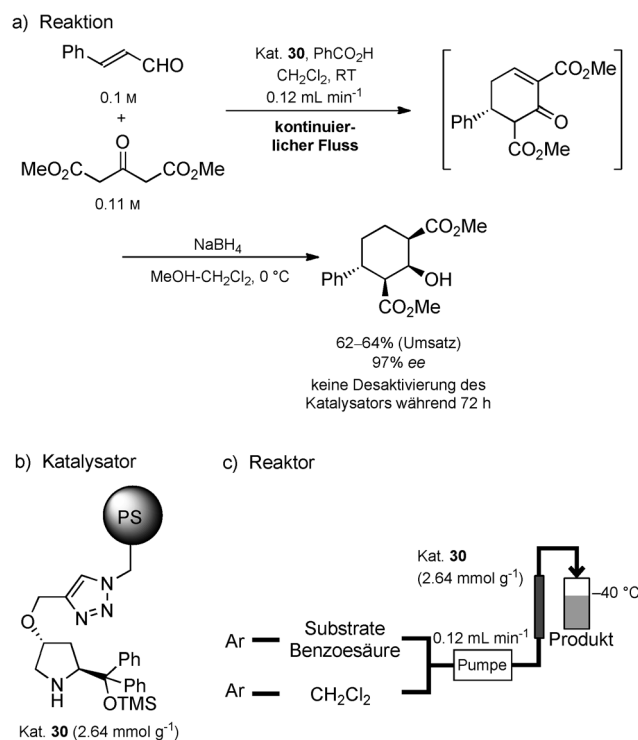
Schema 10. Glyoxylat-En-Reaktion von α -Methylstyrol unter Verwendung eines (PS-Box)-Kupfer-Katalysators.

wurden in hohen Ausbeuten mit hohen Enantioselektivitäten erhalten. Hierzu wurde eine Lösung von α -Methylstyrol und Glyoxylat in CH_2Cl_2 durch die Säule geleitet. Das Produkt wurde in 78 % Ausbeute mit 88 % *ee* bei einer Fließgeschwindigkeit von $0.015\text{--}0.025\text{ mL min}^{-1}$ gebildet (Verweildauer: ca. 6 h). Nach dieser Vorschrift wurden insgesamt 23 mmol des Produkts innerhalb von 80 h hergestellt, wobei sich die Enantioselektivitäten zwischen den fünf Durchläufen nicht veränderten. Die Gesamt-TON betrug 51.

Altava, Burguete und Luis et al.^[65] entwickelten monolithische polymergebundene Titankatalysatoren mit dem Taddol-Liganden **29** und setzten diese in der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion^[61, 62] zwischen Cyclopentadien und Crotonamid unter Durchflussbedingungen ein (Schema 11). Sie erforschten morphologische Eigenschaften von monolithischen Säulen zur Veränderung der Zusammensetzung des porogenen Gemischs. Im Allgemeinen werden für den mittleren Porendurchmesser $D_{p,med}$ Werte im Bereich von 1000 bis 2000 nm für diese Art an Materialien als angemessen angesehen. Aus diesen Experimenten leiteten sie ab, dass etwa 10% des Toluolgewichts des ursprünglichen Gemischs geeignete Monolithe mit der erwarteten Porosität und ohne „Wand-Effekte“ ergaben (d. h., das Eluens fließt weder durch Risse im Monolith noch durch Spalten zwischen Polymer und Gefäßwand). Dann wendeten sie diese optimierten monolithischen Polymere in einer asymmetrischen Reaktion an. Dabei wurde das gewünschte Produkt mit einer besseren Ausbeute erhalten, wenn die Fließgeschwindigkeit erhöht wurde. Das polymergebundene Taddolat (in einer Form copolymerisiert und dann mit $TiCl_2(OiPr)_2$ in Toluol behandelt) wies eine außergewöhnliche Langzeitstabilität auf; den Angaben zufolge war es mindestens ein Jahr lang aktiv. Die Ausbeute sowie die Diastereo- und Enantioselektivitäten waren allerdings nicht ausreichend. Die Autoren setzten diesen Katalysator auch in der Alkylierung^[13, 14] von Benzaldehyd mit Diethylzink ein.



Schema 11. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit Crotonamid unter Verwendung des Taddolats **29**.



Schema 12. Enantioselective Michael-Knoevenagel-Domino-Reaktion unter Verwendung des PS-Prolinol-Derivats **30**.

Pericàs et al.^[66] beschrieben enantioselective Michael-Knoevenagel-Domino-Reaktionen^[63] von Dimethyl-3-oxoglutarat mit 3-substituierten Acrolein-Derivaten, die von dem immobilisierten Diphenylprolinoltrimethylsilylether **30** katalysiert wurde, unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen (Schema 12). Der Diphenylprolinoltrimethylsilylether wurde mithilfe einer Huisgen-Cycloaddition an ein Merrifield-Harz gebunden (1 % DVB). Der experimentelle Aufbau bestand aus einer mit dem PS-Katalysator **30** beladenen Säule, die an eine Pumpe angeschlossen war, welche den Reaktor mit einer Lösung aller Reagentien in CH₂Cl₂ versorgte; der Auslass der Säule war mit einem Auffangkolben verbunden. Die Reagenzlösung (0.1 M, *trans*-3-(4-Methoxyphenyl)acrolein, 0.11 M Dimethyl-3-oxoglutarat, 0.1 M Benzoesäure in CH₂Cl₂) wurde mit 0.12 mL min⁻¹ (Verweildauer: 10 min) durch die mit **30** beladene Säule geleitet. Die eluierte Lösung wurde während des Betriebs für 72 h in einem Auffangkolben bei -40 °C aufbewahrt. Eine Aufarbeitung des erzeugten Cyclohexenons durch Borhydridreduktion ermöglichte die Isolierung des Cyclohexanols als Produkt. Nach einer kontinuierlichen Betriebsdauer von 72 h konnten 8.7 g (TON = 66) des reinen Cyclohexanols isoliert werden.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Wir haben hier neueste Fortschritte bei asymmetrischen C-C-Kupplungen unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen mit chiralen Heterogenkatalysatoren zusammengefasst. Der Überblick ist umfangreich, die Reaktionen sind aber begrenzt: auf asymmetrische 1,2-Additionen (Ethyli-

rungen, Arylierungen, Cyanierungen, Aldol- und Mannich-Reaktionen), 1,4-Additionen, Cyclisierungen, En- und Diels-Alder-Reaktionen sowie Michael-Knoevenagel-Domino-Reaktionen. In den Ethylierungen unter Verwendung von Diethylzink wurden PS-Aminoalkoholderivate als chirale Katalysatoren eingesetzt, und einige von diesen zeichneten sich durch hohe Enantioselectivitäten und eine gute Substratkompatibilität aus. Zur Erweiterung auf die Arylierung von Aldehyden wurden Triarylboroxine als Arylreagentien verwendet, und die gewünschten Diarylalkohole wurden in mäßigen bis guten Enantioselectivitäten erhalten. Für asymmetrische Mannich-Reaktionen wurden PS-Prolinderivate eingesetzt. Bei der Reaktion von aliphatischen Aldehyden mit Glyoxylatimin wurden enantiomeren- und diastereomerenreine Produkte erzielt. In der asymmetrischen Aldolreaktion kamen hauptsächlich immobilisierte Prolinderivate als Katalysatoren zum Einsatz. Einige von diesen erbrachten hohe Diastereo- und Enantioselectivitäten. Für asymmetrische 1,4-Additionen wurden immobilisierte Katalysatoren entwickelt, die auf Cinchona-Alkaloiden, Polypeptiden und Pybox-CaCl₂ beruhten. Immobilisierte Polypeptid- und Pybox-CaCl₂-Katalysatoren wiesen gute Ergebnisse im Hinblick auf höhere Fließgeschwindigkeiten, eine Produktion im relativ großen Maßstab und eine größere Substratbreite auf. Die effektive Lebensdauer des chiralen Katalysators betrug mehr als eine Woche (8.5 Tage). Box-Cu- und Rh-Katalysatoren wurden für die asymmetrische Cyclisierung von Diazoverbindungen mit Styrol verwendet. In diesem System wurden die Reaktionen unter lösungsmittelfreien Bedingungen oder in scCO₂ durchgeführt. Während einige Leistungen verbessert werden konnten, waren die Ausbeuten, Chemo-

und Enantioselektivitäten noch immer niedrig bis mäßig. Darüber hinaus wies der immobilisierte Rh-Katalysator in den enantioselektiven Carbonylylid-Cycloadditionen von Diazodiketoestern mit Styrol und Phenylacetylen eine hervorragende Aktivität auf, und die gewünschten Produkte wurden in hohen Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten erhalten. Außerdem wurde die Katalysatorbeladung reduziert, und die Fließgeschwindigkeit konnte erhöht werden. In einer Glyoxylat-En-Reaktion von α -Methylstyrol wurde unter Verwendung eines (PS-Box)-Cu-Katalysators das gewünschte Produkt in hoher Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität erhalten. Die Michael-Knoevenagel-Dominoreaktion wurde ebenfalls unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen durchgeführt, wobei das gewünschte Produkt in guter Ausbeute mit hoher Enantioselektivität erhalten wurde.

Für diese Reaktionen berichten die meisten Veröffentlichungen mit sehr wenigen Ausnahmen jeweils nur ein Beispiel unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen. Forscher entwickelten chirale Heterogenkatalysatoren; deren Aktivität wurde in konventionellen Batchsystemen evaluiert, und dann wurden kontinuierliche Durchflussbedingungen untersucht. Von diesem Aspekt her sind weitere Untersuchungen kontinuierlicher Durchflussbedingungen nötig, die insbesondere auf die Substratbreite eingehen. Zusätzlich zur Substratbreite sind höhere Fließgeschwindigkeiten ($>0.1 \text{ mL min}^{-1}$), eine längere Lebensdauer der Katalysatoren (mehrere Tage) sowie hohe Ausbeuten ($>80\%$) und hohe Chemo-, Diastereo- und Enantioselektivitäten (jeweils $>80-90\%$) erforderlich.

Schließlich sind auch die TONs in kontinuierlichen Durchflusssystemen von großer Bedeutung. Die TONs in kontinuierlichen Durchflusssystemen hängen in irgendeiner Weise mit der Lebensdauer der Katalysatoren zusammen. Aufgrund ihrer hohen Effizienz bei der Isolierung und der Abtrennung der Produkte von den Katalysatoren und hohen TONs sowie einer langen Lebensdauer der Katalysatoren ist eine niedrigere Wechselzahl (TOF) als bei Katalysatoren in Batchsystemen akzeptabel. Die Vermeidung der mit der Produktinhibierung verbundenen Schwierigkeiten unterstützt theoretisch die Vorteile kontinuierlicher Durchflusssysteme. Für eine zusätzlich erhöhte Effizienz ist die Entwicklung effizienterer chiraler Heterogenkatalysatoren von entscheidender Bedeutung.

Diese Arbeit wurde durch ein Grant-in-Aid for Scientific Research der Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), die Japan Science and Technology Agency (JST) und das Global COE Program (Chemistry Innovation through Cooperation of Science and Engineering), die University of Tokyo und MEXT (Japan) unterstützt.

Eingegangen am 17. Dezember 2012
Online veröffentlicht am 29. Mai 2013

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

[1] Ausgewählte Übersichten zu organischen Synthesen unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen: a) J. Gerhard, A. Kirsch-

ning, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5708; b) U. Kunz, A. Kirschning, H.-L. Wen, W. Solodenko, R. Cecilia, C. O. Kappe, T. Turek, *Catal. Today* **2005**, *105*, 318; c) A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972; P. Kündig, *Science* **2006**, *314*, 430; d) J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 22; e) B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, D. T. McQuade, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300; f) B. Ahmed-Omer, J. C. Brandt, T. Wirth, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 733; g) J.-i. Yoshida, A. Nagaki, T. Yamada, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450; h) R. L. Hartman, K. F. Jensen, *Lab Chip* **2009**, *9*, 2495; i) F. E. Valera, M. Quaranta, A. Moran, J. Blacker, A. Armstrong, J. T. Cabral, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2478; j) C. G. Frost, L. Mutton, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1687; k) T. Razzaq, C. O. Kappe, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1274; l) D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675; m) M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Mol. Diversity* **2011**, *15*, 613; n) T. Noël, S. L. Buchwald, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010; o) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583; p) R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502; q) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17.

[2] a) J. Kobayashi, Y. Mori, K. Okamoto, R. Akiyama, M. Ueno, T. Kitamori, S. Kobayashi, *Science* **2004**, *304*, 1305; b) S. Kobayashi, H. Miyamura, R. Akiyama, T. Ishida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9251; c) H. Oyamada, T. Naito, S. Kobayashi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 735; d) K. Kaizuka, K.-Y. Lee, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Flow Chem.* **2012**, *2*, 1.

[3] Ausgewählte Übersichten zu Homogenkatalysatoren in der organischen Synthese: a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, Hoboken, **2010**.

[4] Ausgewählte Übersichten zu Heterogenkatalysatoren in der organischen Synthese: a) D. E. De Vos, M. Dams, B. F. Sels, P. A. Jacobs, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3615; b) I. F. J. Vankomele, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3779; c) R. van Heerbeek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3717; d) H. P. Dijkstra, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 798; e) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401; f) F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367; g) J. Lu, P. H. Toy, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815; h) R. Akiyama, S. Kobayashi, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 594; i) S. Kobayashi, H. Miyamura, *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 271; siehe auch j) S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2256; k) S. Nagayama, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 567; l) Y. Gu, C. Ogawa, J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7375; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7217.

[5] Ausgewählte Übersichten zu zurückgewinnbaren chiralen Heterogenkatalysatoren: a) Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385; b) M. Heitbaum, F. Glorius, I. Escher, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732; c) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666; d) A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 418; e) T. E. Kristensen, T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179.

[6] Beispiele für asymmetrische Reaktionen mit hohen TONs: a) W. S. Knowles, R. Noyori, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1238; b) N. Arai, T. Ohkuma, *Chem. Rec.* **2012**, *12*, 284; c) H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703; d) J.-H. Xie, X.-Y. Liu, J.-B. Xie, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7467; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7329.

[7] Übersichten zu Hydrierungen unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen: a) T. Seki, J.-D. Grunwaldt, A. Baiker, *Ind.*

- Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 4561; b) M. Irfan, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 300.
- [8] a) P. Pelphrey, J. Hansen, H. M. L. Davies, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 254; b) M. Fujita, T. Nagano, U. Schneider, T. Hamada, C. Ogawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2914; c) S. Kobayashi, T. Endo, U. Schneider, M. Ueno, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1260; d) S. Kobayashi, T. Endo, M. Ueno, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12262; e) S. Kobayashi, P. Xu, T. Endo, M. Ueno, T. Kitanosono, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12935; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12763.
- [9] Beispiele für asymmetrischen C-C-Kupplungen mit hohen TONs: a) M. P. Doyle, I. M. Phillips, W. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5366; b) A. T. Axtell, C. J. Cobley, J. Klosin, G. T. Whitaker, A. Zanolli-Gerosa, K. A. Abboud, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5984; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5834; c) K. Mikami, Y. Kawakami, K. Akiyama, K. Aikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12950.
- [10] Ausgewählte Übersichten zu asymmetrischen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen: a) *Polymeric Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis* (Hrsg.: S. Itsuno), Wiley, Hoboken, **2011**; b) *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques, and Applications* (Hrsg.: M. Gruttadauria, F. Giacalone), Wiley, Hoboken, **2011**; c) X. Y. Mak, P. Laurino, P. H. Seeberger, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 19, DOI: 10.3762/bjoc.5.19; d) M. I. Burguete, E. García-Verdugo, S. V. Luis, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1347; e) R. Yuryev, S. Strompen, A. Liese, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1449.
- [11] Beispiele an Reaktionen im kontinuierlichen Durchfluss mit Homogenkatalysatoren: W. Shu, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5355. Für weitere Beispiele siehe Lit. [1].
- [12] S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, T. Maruyama, S. Nakahama, J. M. J. Frechet, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 304.
- [13] Asymmetrische Alkylierungen und Arylierungen von Aldehyden unter Verwendung von Organozinkreagentien: K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
- [14] Ausgewählte Beispiele für Ethylierungen mit Heterogenkatalysatoren: a) C. Halm, K. Kurth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 523; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 510; b) A. Vidal-Ferran, N. Bampos, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6309; c) H. Seller, P. B. Rheiner, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 352.
- [15] a) A. M. Hafez, A. E. Taggi, H. Wack, W. J. Drury III, T. Lectka, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3963; b) A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853.
- [16] Beispiele zur Synthese von β -Lactamen: A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831.
- [17] Ausgewählte Beispiele für katalytische asymmetrische Arylierungen von Benzaldehyd unter Verwendung von Diethylzink und Triarylboroxin unter homogenen Bedingungen: a) X. Wu, X. Liu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299; b) C. Jimeno, S. Sayalero, T. Fjermestad, G. Colet, F. Maseras, M. A. Pericàs, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.
- [18] Asymmetrische Aldolreaktionen mit Organokatalysatoren: a) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558; b) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260; c) J. Casas, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6117.
- [19] Asymmetrische Mannich-Reaktionen unter Verwendung von Organokatalysatoren: a) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842; b) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urashima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677; c) J. W. Yang, M. Stadler, B. List, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 609.
- [20] a) Y. N. Belokon', S. B. Caveda-Cepas, S. Ikonnikov, V. N. Khrustalev, V. S. Larichev, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, V. I. Tararov, M. Tasinazzo, G. I. Timofeeva, L. V. Yashkina, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3968; b) S. Lundgren, E. Wingstrand, M. Penhoat, C. Moberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11592.
- [21] U. Kragl, C. Dreisbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 684; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 642.
- [22] Synthese des Katalysators **5**: C. Dreisbach, G. Wischniewski, U. Kragl, C. Wandrey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 875.
- [23] D. W. L. Sung, P. W. Stanford, P. Hodge, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2335.
- [24] Herstellung des Katalysators: D. W. L. Sung, P. Hodge, P. W. Stanford, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1463.
- [25] M. I. Burguete, E. García-Verdugo, M. J. Vicent, S. V. Luis, H. Pennemann, N. G. Keyserling, J. Murtens, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3947.
- [26] M. A. Pericàs, C. I. Herreías, L. Sorà, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 927.
- [27] Herstellung immobilisierter Katalysatoren: D. Castellnou, L. Solà, C. Jimeno, J. M. Fraile, J. A. Mayoral, A. Riera, M. A. Pericàs, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 433.
- [28] J. Rolland, X. C. Cambeiro, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 56.
- [29] L. Osorio-Planes, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1816.
- [30] Synthese von 3-*exo*-Morpholinoisoborneol: W. A. Nugent, *Chem. Commun.* **1999**, 1369.
- [31] E. Alza, C. Rodríguez-Esrich, S. Sayalero, A. Bastero, M. A. Pericàs, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10167.
- [32] Polymergebundenes Hydroxyprolin unter Batchbedingungen: D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653.
- [33] A. Massi, A. Cavazzini, L. D. Zoppo, O. Pandoli, V. Costa, L. Pasti, P. P. Giovannini, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 619.
- [34] Ausgewählte homogene Analoga von **14**: a) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84; b) V. Franckevičius, K. R. Knudsen, M. Ladlow, D. A. Longbottom, S. V. Ley, *Synlett* **2006**, 889.
- [35] Synthese des Katalysators: a) A. B. Lowe, *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 17; b) P. Jonkheijm, D. Weinrich, M. Köhn, H. Engelkamp, P. C. M. Christianen, J. Kuhlmann, J. C. Maan, D. Nüsse, H. Schroeder, R. Wacker, R. Breinbauer, C. M. Niemeyer, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4421.
- [36] A. L. W. Demuynck, L. Peng, F. de Clippel, J. Vanderleyden, P. A. Jacobs, B. F. Sels, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 725.
- [37] Nichtkovalente Immobilisierung von Organokatalysatoren durch Säure-Base-Wechselwirkungen: a) S. Luo, J. Li, L. Zhang, H. Xu, J.-P. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1273; b) Y. Arakawa, N. Haraguchi, S. Itsuno, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8356; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8232.
- [38] A. L. W. Demuynck, J. Vanderleyden, B. F. Sels, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2421.
- [39] C. Ayats, A. H. Henseler, M. A. Pericàs, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 320.
- [40] S. Lundgren, H. Ihre, C. Moberg, *ARKIVOC* **2008**, 73.
- [41] Ausgewählte Beispiele für 1,4-Additionen von Ketoestern mit Methylvinylketon unter Verwendung von Homogenkatalysatoren: a) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4057; b) T. Suzuki, T. Torii, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1077; c) M. Nakajima, S. Yamamoto, Y. Yamaguchi, S. Nakamura, S. Hashimoto, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7307.
- [42] Ausgewählte Beispiele für 1,4-Additionen von Ketoestern mit Methylvinylketon unter Verwendung von Heterogenkatalysatoren: a) N. Kobayashi, K. Iwai, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*,

- 7071; b) P. Hodge, E. Khoshdel, J. Waterhouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2205.
- [43] F. Bonfils, I. Cazaux, P. Hodge, C. Cazeub, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 493.
- [44] S. B. Ötvös, I. M. Mándity, F. Fülöp, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 266.
- [45] Ausgewählte Beispiele für homogenkatalysierte 1,4-Additionen von Aldehyden mit Nitroalkenen mit Peptidkatalysatoren: M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1897; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1871.
- [46] Durch polymergebundene Peptide katalysierte 1,4-Additionen von Aldehyden mit Nitroalkenen: Y. Arakawa, M. Wiesner, H. Wennemers, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1201.
- [47] Y. Arakawa, M. Wiesner, H. Wennemers, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 242.
- [48] T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13624.
- [49] Ausgewählte Beispiele für katalytische asymmetrische 1,4-Additionen von Malonaten mit Nitroalkenen: a) J. Ji, D. M. Barnes, J. Zhang, S. A. King, S. J. Wittenberger, H. E. Morton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10215; b) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Take moto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672; c) H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906; d) M. Watanabe, A. Ikagawa, H. Wang, K. Murata, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148; e) D. A. Evans, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9958; f) S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367; g) M. Terada, H. Ube, Y. Yaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1454; h) S. L. Poe, M. Kobaslija, D. T. McQuade, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9216; i) T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9117; j) Q. Zhu, H. Huang, D. Shi, Z. Shen, C. Xia, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4536; k) D. Almasi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163; l) L. Zhang, M.-M. Lee, S.-M. Lee, J. Lee, M. Cheng, B.-S. Jeong, H. Park, S. Jew, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3063; m) H. Y. Bae, S. Some, J. S. Oh, Y. S. Leea, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9621; n) K. Wilckens, M.-A. Duhs, D. Lentz, C. Czekelius, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5441; o) F. Li, Y.-Z. Li, Z.-S. Jia, M.-H. Xu, P. Tian, G.-Q. Lin, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10186; p) O. Gleeson, G.-L. Davies, A. Peschiulli, R. Tekoriute, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7929; q) Y.-F. Wang, R.-X. Chen, K. Wang, B.-B. Zhang, Z.-B. Lib, D.-Q. Xu, *Green Chem.* **2012**, *14*, 893; r) S. Mortezaei, N. R. Catarineu, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8054.
- [50] a) S. Harder, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3852; b) S. Kobayashi, Y. Yamashita, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 58; c) Y. Yamashita, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 967; d) S. Saito, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8704; e) S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5364; f) S. Kobayashi, T. Tsubogo, S. Saito, Y. Yamashita, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 807; g) T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13321; h) T. Poisson, T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 963; i) T. Tsubogo, Y. Kano, K. Ikemoto, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1221; j) T. Tsubogo, Y. Kano, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1974; k) T. Poisson, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7890; siehe auch Lit. [48, 49].
- [51] M. I. Burguete, A. Cornejo, E. García-Verdugo, M. J. Gil, S. V. Luis, J. A. Mayoral, V. Martínez-Merino, M. Sokolova, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4344.
- [52] Ausgewählte Beispiele für chirale Homogenkatalysatoren in Cyclopropanierungen: a) R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005; b) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.
- [53] Ausgewählte Beispiele für chirale Heterogenkatalysatoren in Cyclopropanierungen: a) M. I. Burguete, J. M. Fraile, J. I. García, E. García-Verdugo, S. V. Luis, J. A. Mayoral, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3905; b) A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. García, E. García-Verdugo, M. J. Gil, G. Legarreta, S. V. Luis, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3927; c) A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. García, M. J. Gil, C. I. Herreras, G. Legarreta, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *196*, 101.
- [54] Ausgewählte Übersichten zu überkritischen Fluiden in der heterogenen Katalyse: a) A. Baiker, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 453; b) E. J. Beckman, *J. Supercrit. Fluids* **2004**, *28*, 121; c) C. M. Rayner, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 121. Asymmetrische Cyclopropanierung in scCO_2 : d) D. C. Wynne, P. G. Jessop, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1213; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1143; e) D. C. Wynne, M. M. Olmstead, P. G. Jessop, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7638.
- [55] M. I. Burguete, A. Cornejo, E. García-Verdugo, J. García, M. J. Gil, S. V. Luis, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, M. Sokolova, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1091.
- [56] C. Aranda, A. Cornejo, J. M. Fraile, E. García-Verdugo, M. J. Gil, S. V. Luis, J. A. Mayoral, V. Martínez-Merino, Z. Ochoa, *Green Chem.* **2011**, *13*, 983.
- [57] K. Takeda, T. Oohara, N. Shimada, H. Nambu, S. Hashimoto, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13992.
- [58] Ausgewählte Beispiele für enantioselektive Carbonyllyd-Cycloadditionen: N. Shimada, M. Anada, S. Nakamura, H. Nambu, H. Tsutsui, S. Hashimoto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3603.
- [59] Ausgewählte Beispiele für enantioselektive Glyoxylat-En-Reaktionen unter Verwendung von Homogenkatalysatoren: D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824.
- [60] Ausgewählte Beispiele für enantioselektive Glyoxylat-En-Reaktionen unter Verwendung von Heterogenkatalysatoren: a) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, T. Tarnai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3997; b) M. Johannsen, K. A. Jorgensen, X.-F. Zheng, Q.-S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 299; c) J. H. Koh, A. O. Larsen, P. S. White, M. R. Gagné, *Organometallics* **2002**, *21*, 7.
- [61] Ausgewählte Beispiele für asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen unter Verwendung von Homogenkatalysatoren: a) D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954; b) S. Kobayashi, I. Hachiya, H. Ishitani, M. Araki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4535.
- [62] Ausgewählte Beispiele für asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen unter Verwendung von Heterogenkatalysatoren: a) S. Itsuno, K. Kamahori, K. Watanabe, T. Koizumi, K. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 523; b) B. Altava, M. I. Burguete, B. Escuder, S. V. Luis, R. V. Salvador, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3126; c) S. Kobayashi, K. Kusakabe, H. Ishitani, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1225; d) D. Rechavi, M. Lemaire, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *182*–183, 239.
- [63] Ausgewählte Beispiele für enantioselektive durch Diarylprolinolsilylether katalysierte Dominoreaktionen: a) S. Bertelsen, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2008**, 3016; b) Y. Hayashi, M. Toyoshima, H. Gotoh, H. Ishikawa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 45.
- [64] A. Mandoli, S. Orlandi, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3233.
- [65] B. Altava, M. I. Burguete, E. García-Verdugo, S. V. Luis, M. J. Vicent, *Green Chem.* **2006**, *8*, 717.
- [66] E. Alza, S. Sayalero, X. C. Cambeiro, R. Martín-Rapún, P. O. Miranda, M. A. Pericàs, *Synlett* **2011**, 464.