

ABSTRACT

The main objective of this thesis is to design and synthesize chiral Brønsted acids capable of catalyzing the functionalization of weakly basic olefins. Olefins are a particularly intriguing substrate class because while they are widely available, many being considered feedstock chemicals, they have so far eluded asymmetric organocatalysis. In our efforts to resolve this major limitation of the field, our group recently reported an intramolecular asymmetric hydroalkoxylation using highly confined and chiral Brønsted acids, imidodiphosphorimidates (IDPi), to provide enantioenriched tetrahydrofurans and tetrahydropyrans in high yields and excellent enantioselectivities. Mechanistic investigations, including computational and kinetic analyses, suggest that the reaction proceeds *via* a concerted, though asynchronous pathway, in which the reaction is initiated by protonation of the olefin followed by C–O bond formation.

The PhD studies described herein have focused on accessing similar reactivity in intermolecular systems. Namely, in chapter 2 of this thesis, the development of an intermolecular hydroalkoxylation reaction of styrenyl olefins with oxygenated nucleophiles is described. In particular, we report the hydroalkoxylation of styrene with benzyl alcohol to afford the corresponding ether in 95% yield with a very promising enantioselectivity (*er* = 76.5:23.5). The reaction is tolerant of a range of nucleophilic partners, including alcohols, carboxylic acids, and phenols to yield the corresponding functionalized products with moderate degrees of enantioinduction. Our efforts to increase the enantioselectivity of these transformations through catalyst optimization are delineated. Further, we report preliminary investigations into the asymmetric hydroalkoxylation of structurally-simple olefins.

In chapter 3, we report the development of a new class of highly acidic chiral catalysts, deemed imido-(*N,N*-bis(sulfonimidoyl))-diphosphorimidates (*I*²DPI's). This development was inspired by the work of Yagupolskii, who, among others, has described dramatic increases in the acidity of neutral molecules toward superacids by substituting S=O bonds with S=NSO₂CF₃ (S=NTf) bonds. These novel scaffolds not only enable significantly increased reactivity in both Brønsted and Lewis acid catalysis, but uniquely provide two additional chiral handles for tuning enantioselectivity within the catalyst pocket, potentially offering new avenues in acid catalyzed transformations.

KURZZUSAMMENFASSUNG

Das Hauptziel dieser Arbeit ist die Funktionalisierung schwach-basischer Olefine durch die Entwicklung und Ausführung der Synthese neuartiger chiraler Brønsted-Säuren. Olefine sind eine besonders interessante Substratklasse, da sie – trotz ihrer breiten Verfügbarkeit – bisher keine Anwendung in der asymmetrischen Organokatalyse gefunden haben. Im Zuge von Bemühungen, dieses Problem zu lösen, hat unsere Gruppe kürzlich eine intramolekulare asymmetrische Hydroalkoxylierung vorgestellt, die chirale und sterisch eingeschränkte, außerordentlich azide Brønsted-Säuren (Imidodiphosphorimidate, IDPis) nutzt, um enantiomerenangereicherte Tetrahydrofurane und –pyrane in guten Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten herzustellen. Mechanistische Untersuchungen, unter anderem quantenchemische und kinetische Studien, deuten auf einen asynchron-konzertierten Reaktionsweg hin, initiiert durch Protonierung und sich unmittelbar anschließender C–O-Bindungsbildung.

Die in dieser Arbeit enthaltenen Studien befassen sich mit der Umsetzung dieser Reaktivität auf eine intermolekulare Variante. Kapitel 2 beschreibt die Entwicklung einer Hydroalkoxylierung von Styrolen mit Sauerstoff-Nukleophilen. Im Speziellen zeigen wir die intermolekulare Hydroalkoxylierung von Styrol mit Benzylalkohol zum entsprechenden Ether in 95% Ausbeute und mit vielversprechender Enantioselektivität (er = 76.5:23.5). Die Reaktion toleriert eine Bandbreite von Nukleophilen, wie z.B. Alkohole, Carbonsäuren und Phenolen, um die entsprechenden funktionalisierten Produkte mit moderaten Enantioselektivitäten zu erzeugen. Unternehmungen, die Enantioselektivität dieser Umsetzungen durch Optimierung des Katalysators zu erhöhen, werden aufgezeigt. Weiterhin berichten wir von vorläufigen Untersuchungen der asymmetrischen Hydroalkoxylierung strukturell einfacher Olefine.

Kapitel 3 beinhaltet die Entwicklung einer neuen Klasse chiraler, hochazider Katalysatoren, sogenannter Imido-(*N,N'*-bis(sulfonimidoyl))-**d**iphosphorimidate (I^2DPis). Dieses Vorhaben ist inspiriert durch die Arbeiten Yagupolskiis, welcher – neben anderen – eine drastische Steigerung der Säurestärke neutraler Moleküle bis in den Bereich von Supersäuren durch die Substitution von S=O- durch S=NSO₂CF₃-Bindungen (S=NTf) aufgezeigt hat. Diese neuen Katalysatorgerüste zeichnen sich nicht nur durch signifikant erhöhte Reaktivität in Brønsted- und Lewis-Säure-katalysierten Transformationen aus, sondern beinhalten darüber hinaus zwei zusätzliche chirale Modifikationsstellen, um die Enantioselektivität direkt in der aktiven Tasche des Katalysators zu beeinflussen. Folglich wurde die Aktivierung simpler Olefine durch eine Vielzahl unterschiedlicher 3,3'-substituierter BINOL-Grundgerüste ermöglicht und somit neue Reaktivitätsregime in Brønsted- und Lewis-Säure-Katalyse eröffnet.