

Expanding the Cation

**Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis via
Heteroatom-Stabilized, Cyclic, Aliphatic Carbocations**

Inaugural-Dissertation

Zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Oleg Grossmann

aus Dneprodershinsk (Ukraine)

Köln 2021

Berichtersteller: Prof. Dr. Benjamin List

Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz

Tag der mündlichen Prüfung:

19.10.2021

Abstract

Heterocycles constitute cardinal pharmacophores in a plethora of biologically active substances ranging from synthetic drugs to agrochemicals. Particularly, enantiomerically pure α -stereogenic heterocycles are versatile building blocks in this field and they often show high biological activity themselves. The direct synthesis of these motifs involves the enantiodiscrimination of the corresponding cyclic, aliphatic heteroatom-stabilized carbocations. These highly electrophilic species lack steric and aromatic bias, which diminishes possible interactions to catalysts. This renders the enantiodifferentiation of the nucleophilic addition especially challenging. Within this thesis, the field of IDP*i* catalysis was successfully extended toward the enantiocontrol of highly reactive cyclic, aliphatic *N*-acyliminium ions. These intermediates were generated *in situ* from the readily available corresponding hemiaminal ethers and controlled in *silylium* Lewis acid-catalysed addition reactions with a broad scope of silicon nucleophiles. Several of the thereof obtained nitrogen containing heterocycles are direct synthetic precursors of the *pyrrolidine* and *sedum alkaloid* natural product families. Furthermore, cyclic, aliphatic oxocarbenium ions were efficiently enantiodifferentiated under IDP*i* Brønsted acid catalysis in addition reactions with alcohols as nucleophiles. This led to the development of the first catalytic asymmetric THP protection. Taken together, this thesis expands the *cation* with *N*-acyliminium ions toward C–C bond forming reactions with enol silanes and silyl ketene acetals and with the tetrahydropyranium ion toward C–O bond forming reactions with alcohols under asymmetric counteranion-directed catalysis.

Kurzzusammenfassung

Heterozyklen bilden grundlegende Pharmakophore in einer Vielzahl von biologisch aktiven Substanzen, die von synthetischen Arzneimitteln bis zu Agrochemikalien zu finden sind. Insbesondere enantiomerenreine α -stereogenene Heterozyklen bilden in diesem Bereich vielseitige Bausteine, die oft selbst hohe biologische Aktivitäten besitzen. Die direkte Synthese dieser Motive beinhaltet die Enantiodiskriminierung von den entsprechenden zyklischen, aliphatischen, heteroatomstabilisierten Carbokationen. Diesen stark elektrophilen Spezies fehlen sterische und aromatische Funktionalitäten, wodurch die Anzahl möglicher Interaktionen zu Katalysatoren verringert und die Enantiodifferenzierung des nukleophilen Angriffs erschwert ist. Diese Arbeit erweitert die IDPi Katalyse erfolgreich um die Enantiokontrolle von hochreaktiven zyklischen, aliphatischen *N*-Acyliminiumionen, die direkt aus den entsprechenden leicht zugänglichen Hemiaminalen, unter *silylium* Lewis-Säure Katalyse, generiert und in Additionsreaktionen mit einer Bandbreite von Siliziumnukleophilen kontrolliert wurden. Die daraus resultierenden Stickstoffheterozyklen sind in vielen Fällen direkte Naturstoffvorstufen der *Pyrrolidin*- und *Sedum*-Alkaloidfamilien. Außerdem wurden zyklisch, aliphatische Oxocarbeniumionen effizient mit IDPis unter Brønsted-Säure Katalyse mit Alkoholen als Nukleophilen umgesetzt. Dabei wurde die erste katalytisch asymmetrische THP Schützung entwickelt. Zusammenfassend erweitert diese Arbeit das *Cation* um *N*-Acyliminiumionen in einer Vielzahl von C–C bindungsknüpfenden Reaktionen und um das Tetrahydropyraniumion in C–O bindungsbildenden Reaktionen unter asymmetrischer Gegenanion-vermittelter Katalyse.