

Strong Acids for Asymmetric Catalysis

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Philip S. J. Kaib

aus Nürnberg

Köln 2016

Berichterstatter: Prof. Dr. B. List
Prof. Dr. H.-G. Schmalz
Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2016

Abstract

The development of novel highly acidic Brønsted and Lewis acid organocatalysts is described in this thesis. These rationally designed and synthesized N–H acidic phosphoramidimides, iminoimidodiphosphates (*i*IDP), and imidodiphosphorimidates (IDPi) enabled catalytic asymmetric transformations inaccessible by previous organocatalysts. While a systematic modification of the proton donor in BINOL derived phosphoric acids was the focus of previous investigations, this work focused instead on the systematic substitution of the proton acceptor ((RO)₂P(B)AH, B: Lewis donor, AH: Brønsted donor). The reduction of the Lewis basicity (=B) significantly increased the catalytic performance in synthesized phosphoramidimides, *i*IDPs, and IDPis. These catalyst scaffolds vanished former limitations in asymmetric α -tocopherol, functionalized tetrahydropyran, and homoallylic alcohol syntheses. In particular, phosphoramidimides were demonstrated to enable the direct asymmetric α -tocopherol synthesis from trimethylhydroquinone and *isophytol* in a single flask transformation, while previously reported BINOL-derived phosphates were insufficiently active for this transformation. Iminoimidodiphosphate Brønsted acid catalysts allowed the first general asymmetric Prins cyclization of both aliphatic and aromatic aldehydes furnishing diverse 4-methylenetetrahydropyrans in good to excellent yields and enantiomeric ratios. In this context, *i*IDP catalysts provided an efficient and scalable enantioselective approach to various fragrances, such as rose oxide and dorenox. Most significantly, imidodiphosphorimidate confined pre-Lewis acids catalyzed the asymmetric addition of allyltrimethylsilane to aliphatic and aromatic aldehydes furnishing homoallylic alcohols in good to excellent yields and enantioselectivities. This Hosomi–Sakurai reaction was realized with IDPi loadings ranging from 0.05 to 2.0 mol%. These extremely active acid catalysts feature a highly tunable and sterically demanding active site and selectively process small and loosely bound substrates. The C₂-symmetric IDPi anion with a single catalytically relevant and geometrically constrained bifunctional active site are expected to find wide utility in various asymmetric reactions.

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung neuer stark saurer Brønsted und Lewis Säure Organokatalysatoren. Diese rational entworfenen und synthetisierten N–H sauren phosphoramidimide, iminoimidodiphosphate (*i*IDP), und imidodiphosphorimide (IDPi) ermöglichen zuvor organokatalytisch unzugängliche katalytische asymmetrische Reaktionen. Während vorherige Arbeiten sich auf die systematische Modifizierung des Proton Donors in BINOL basierenden Phosphorsäuren begrenzten, zielte diese Forschungsarbeit auf eine systematische Substitution des Proton Akzeptors ab ((RO)₂P(B)AH, B: Lewis Donor, AH: Brønsted Donor). Die Verringerung der Lewis Basizität (=B) erhöhte signifikant die katalytische Leistung der synthetisierten phosphoramidimide, *i*IDPs, und IDPis. Diese Katalysatoren überkamen die Einschränkungen vorheriger Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese von α -Tocopherol, funktionalisierten Tetrahydropyranen und homoallylischen Alkoholen.

Phosphoramidimide ermöglichten die direkte asymmetrische Synthese von α -Tocopherol in einem Schritt, ausgehend von Trimethylhydrochinon und *iso*-Phytol, wohingegen beschriebene BINOL basierende Phosphate unzureichend katalytisch aktiv waren um diese Reaktion zu katalysieren. Iminoimidodiphosphat Brønsted Säure Katalysatoren erlaubten die erste allgemeine asymmetrische Prins Zyklisierung von aliphatischen als auch aromatischen Aldehyden. Eine Vielzahl an 4-Methyltetrahydropyranen wurde in guten Ausbeuten und guter Enantioselektivität erhalten. Auf diesem Wege ermöglichten *i*IDP Katalysatoren eine effiziente und skalierbare enantioselektive Synthese von diversen wohlriechenden Verbindungen, wie Rosenoxid und Dorenox. Bemerkenswerterweise erlauben sterisch anspruchsvolle pre-Lewis Säure Imidodiphosphorimide die katalytische asymmetrische Addition von Allyltrimethylsilan an aliphatische als auch aromatische Aldehyde. Die entsprechenden homoallylischen Alkohole konnten in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten werden. IDPi Katalysatoren konnten diese Hosomi–Sakurai Reaktion mit Katalysatorbeladungen von 0.05 bis 2.0 mol% realisieren. Diese hochaktiven Säure Katalysatoren beinhalten ein hoch variables und sterisch anspruchsvolles katalytisch aktives Zentrum, welches eine selektive Umwandlung von kleinen und schwach gebundenen Substraten erlaubt. C₂-symmetrische IDPi Anionen mit einem einfach katalytisch relevanten und geometrisch beschränkenden bifunktionalen aktiven Zentrum werden erwartungsgemäß eine breite Anwendung in der asymmetrischen Katalyse finden.