

# Synthese chiraler Fenchol- und Diaminkatalysatoren: Anwendung in H-Brücken- und Iminiumkatalyse

## Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich zum einen mit der Weiterentwicklung von Sulfonsäurecarbamaten, die von Dr. Matthias Leven eingeführt wurden. Die Sulfonsäurecarbamate wurden zunächst zu chelatisierenden salenartigen Liganden für die Übergangsmetallkomplekxkatalyse überführt. Es wurde erfolgreich eine Fe(III) katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion durchgeführt, sowie eine Ti(IV) katalysierte Alkylierung von Benzaldehyd. Desweiteren wurden erfolgreich neue Sulfonsäurecarbamate hergestellt und in der Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin und Cyclohex-2-enon eingesetzt. Zusätzlich wurde für die Reaktion ein umfangreiches Lösungsmittelscreening durchgeführt und der Einfluss von Wasser auf Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse untersucht.

Zum anderen wurden Wasserstoffbrücken-Katalysatoren auf Basis von Fenchylpyridinen und Fenchylanilin synthetisiert. Die neu hergestellten Wasserstoffbrücken-Katalysatoren wurden in der Friedel-Crafts-Reaktion von Indol und *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol eingesetzt. Röntgenkristallstrukturanalysen gaben dabei Aufschluss über die Eigenschaften der gebildeten Wasserstoffbrücken. Der Hauptteil der vorliegenden Arbeit umfasst die Synthese und Charakterisierung der axial chiralen Silane BIFOXSiCl<sub>2</sub>, BIFOXSiCl(OH) und BIFOXSi(OH)<sub>2</sub>. Die Hydrolyse von BIFOXSiCl<sub>2</sub> wurde, aufgrund der hohen Stabilität, mittels Referenzsilanen in einer kinetischen Hydrolysestudie, kombiniert mit computerchemischen Berechnungen, genauer untersucht. Mittels Röntgenkristallstrukturen konnte die Aggregation zwischen BIFOXSi(OH)<sub>2</sub> Molekülen, sowie das Wasserstoffbrückenbindungsverhalten mit Aceton untersucht werden. Mit durchgeführten UV/Vis Titrationensexperimenten mit Chlorid-Ionen wurde die Chlorid-Bindungskonstante bestimmt und mit Referenzsilanen verglichen. Abschließend wurden BIFOXSi(OH)<sub>2</sub> und BIFOXSiCl(OH) in Gegenionkatalysen, der *N*-Acyl-Mannich-Reaktion, der nucleophilen Addition an 1-Chlorisochroman und der 1,4-Addition an Chromon, eingesetzt.



## Abstract

The present work deals on the one hand with the further development of sulfonic acid carbamates presented by Dr. Matthias Leven. The sulfonic acid carbamates were first converted to chelating salene-like ligands for transition metal complex catalysis. A Fe(III) catalyzed hetero-Diels-Alder reaction was successfully performed, as well as a Ti(IV) catalyzed alkylation of benzaldehyde. Furthermore, new sulfonic acid carbamates were successfully produced and used in the Michael-addition of 4-hydroxycumarin and cyclohex-2-enone. In addition, an extensive solvent screening was performed for the reaction and the influence of water on yields and enantiomeric excess was investigated.

On the other hand, hydrogen bridge catalysts based on fenchylpyridine and fenchylaniline were synthesized. The hydrogen bridge catalysts were used in the Friedel-Crafts reaction of indole and trans- $\beta$ -nitrostyrene. X-ray crystal structure analyses provided information on the properties of the hydrogen bonds formed. The main part of the present work includes the synthesis and characterization of the axial chiral silanes BIFOXSiCl<sub>2</sub>, BIFOXSiCl(OH) and BIFOXSi(OH)<sub>2</sub>. Due to its surprising stability, the hydrolysis of BIFOXSiCl<sub>2</sub> was investigated in detail, using reference silanes, in a kinetic hydrolysis study combined with DFT computations. X-ray crystal structures the aggregation between BIFOXSi(OH)<sub>2</sub> molecules and the hydrogen bond behaviour with acetone were investigated. With UV/Vis titrations of chloride the binding constant was determined and compared with reference silanes. Finally, BIFOXSi(OH)<sub>2</sub> and BIFOXSiCl(OH) were used in the counter ion catalyses of the *N*-Acyl-Mannich reaction, the nucleophilic addition to 1-chloroisochromane and the 1,4-addition to chromon.

## Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich zum einen mit der Weiterentwicklung der von Dr. Matthias Leven<sup>[20]</sup> in der Arbeitsgruppe von Prof. Goldfuss entwickelten Sulfonsäurecarbamate zu salenartigen Liganden nach Vorbild der von Jacobsen *et al.* entwickelten Salene<sup>[10]</sup>. Die synthetisierten Liganden wurden in verschiedenen Übergangsmetallkatalysen als chirale Liganden am aktiven Übergangsmetallzentrum eingesetzt. Weiterhin wurden die Sulfonsäurecarbamate derivatisiert und in der Iminium katalysierten Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin **19** an Cyclohex-2-enon **16** eingesetzt. Es wurde eine umfangreiche Lösungsmittel- und Wasserstudie durchgeführt sowie die neu hergestellten Sulfonsäurecarbamate eingesetzt.

Zum anderen wurden die Fenchylpyridine **60**, **61** und Fenchylanilin **62** zu den Wasserstoffbrücken Katalysatoren **118**, **119** und **120** weiterentwickelt und erfolgreich in der Friedel-Crafts-Reaktion von Indol **29** und *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol **30** eingesetzt. Der auch auf Fenchon basierte axial chirale Diol Ligand BIFOL **63** wurde erfolgreich in das Silandiol **124** und das Chlorsilanol **125** überführt und in drei Gegenionkatalysen sowie der Friedel-Crafts-Reaktion von Indol **29** und *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol **30** eingesetzt. Die Stabilität des Dichlorsilan-Zwischenprodukts **123** in der Synthese des Silandiols **124** wurde mit einer kinetischen Hydrolysestudie sowie mit computerchemischen Berechnungen verifiziert. Dazu wurden sowohl bekannte Dichlorsilane als Referenz in der Hydrolysestudie als auch in den Berechnungen genutzt.

### Sulfonsäurecarbamate nach Salen Vorbild

Die von Dr. Mathias Leven hergestellten Sulfonsäurecarbamate **54** – **57**<sup>[20]</sup> konnten erfolgreich mit Picolinaldehyd **74** und 3,5-Ditertbutylsalicylaldehyd **73** zu den gewünschten salenartigen Liganden **75**, **76**, **77** und **78** (Abbildung 45) umgesetzt werden. Ligand **77** konnte erfolgreich in der Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Benzaldehyd **8** und Danishefsky's Dien **7** mit Fe(III)Cl<sub>3</sub> als Übergangsmetall eingesetzt werden (Schema 68 oben). Dabei wurde 81% Ausbeute und 3% ee erhalten. Desweiteren wurde Ligand **77** erfolgreich in der Alkylierung von Benzaldehyd **8** mit ZnEt<sub>2</sub> und Ti(IV)Cl(OiPr)<sub>3</sub> mit einer Ausbeute von 73% und 20% ee eingesetzt

(Schema 68 unten).

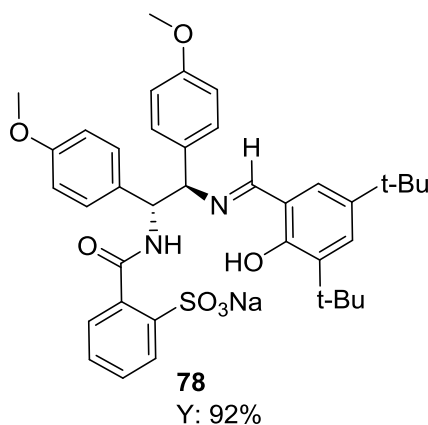
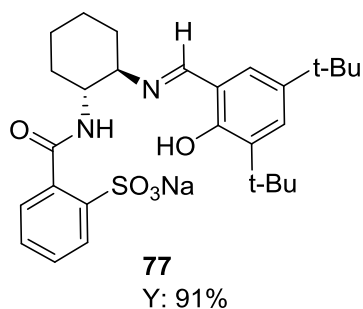
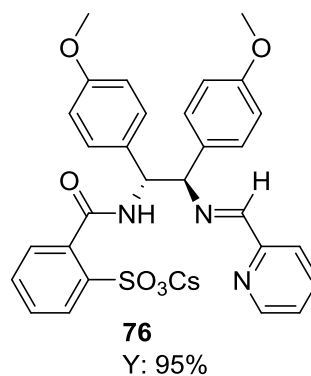
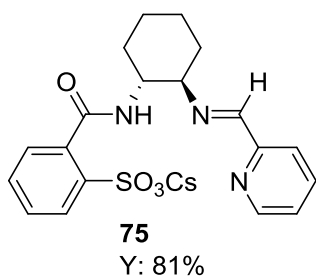
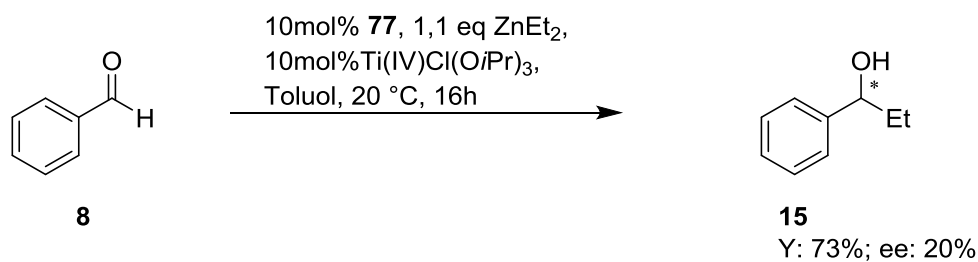
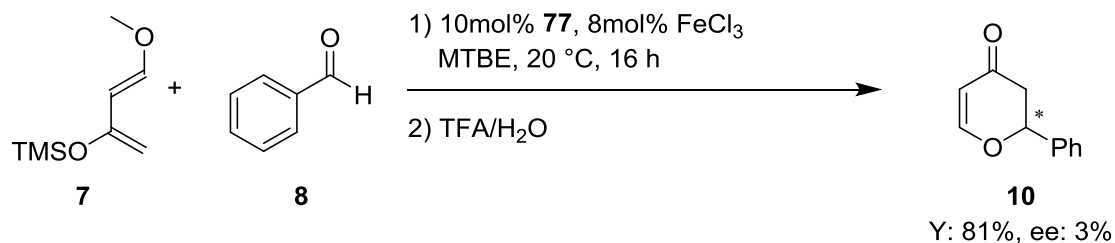


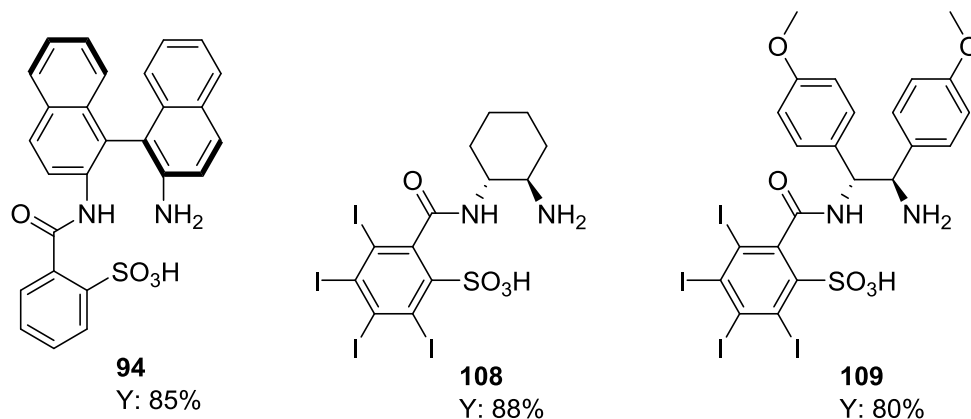
Abbildung 45: Neu synthetisierte Sulfonsäurecarbamate **75** – **78** nach Salen Vorbild.



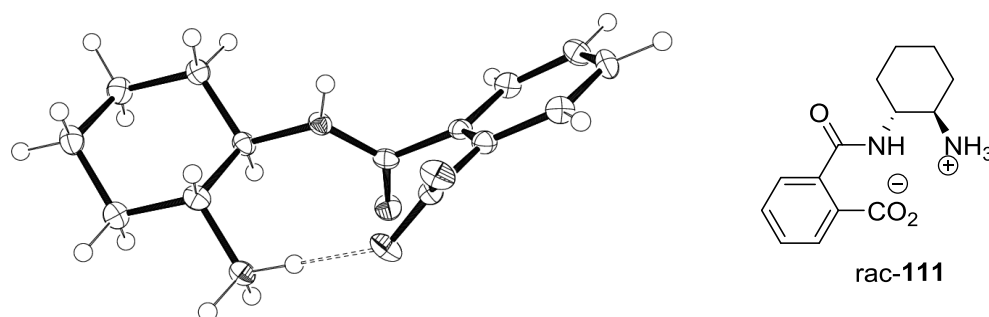
Schema **68**: Oben: Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Benzaldehyd **8** und Danishefsky's Dien **7** mit Fe(III)Cl<sub>3</sub>; Unten: Alkylierung von Benzaldehyd **8** mit ZnEt<sub>2</sub> und Ti(IV)Cl(OiPr)<sub>3</sub>.

## Derivatisierung bestehender Sulfonsäurecarbamate

Die bestehenden Sulfonsäurecarbamate konnten um drei neue Derivate erweitert werden (Abbildung 46). Zusätzlich gelang die Synthese des Kohlensäurecarbamates rac-**111**. Die Synthese konnte aber nicht reproduziert werden (Abbildung 47).



**Abbildung 46:** Neu synthetisierte Sulfonsäurecarbamate **94**, **108** und **109**.

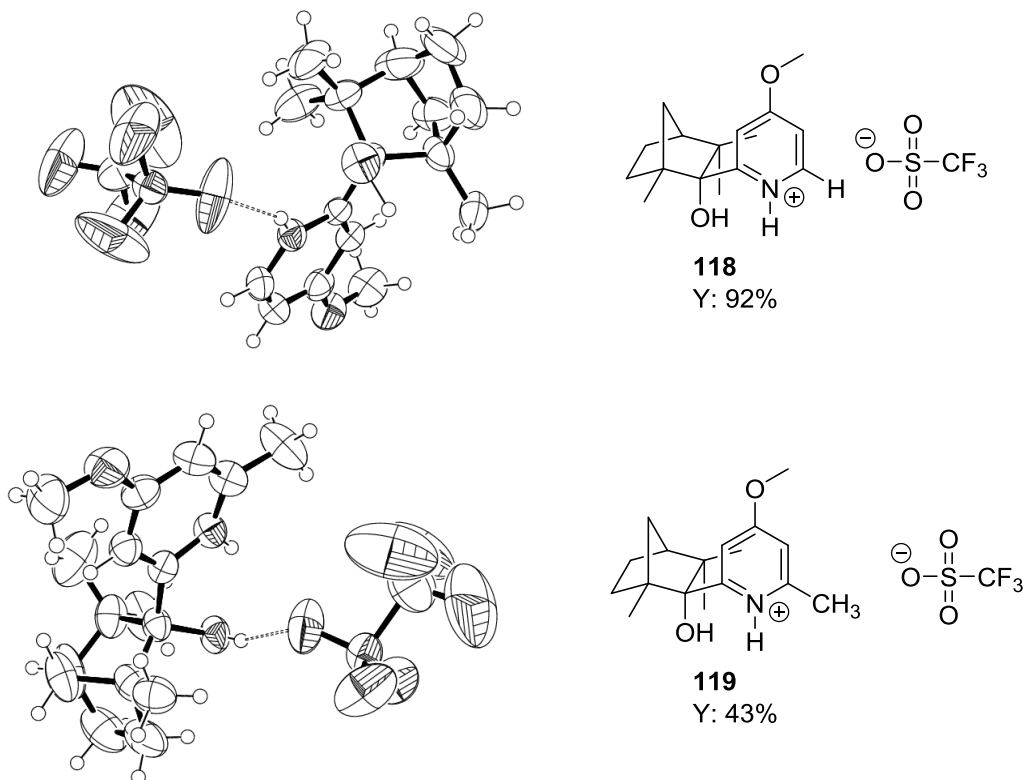


**Abbildung 47:** Röntgenkristallstruktur von Kohlensäurecarbamat **rac-111**.

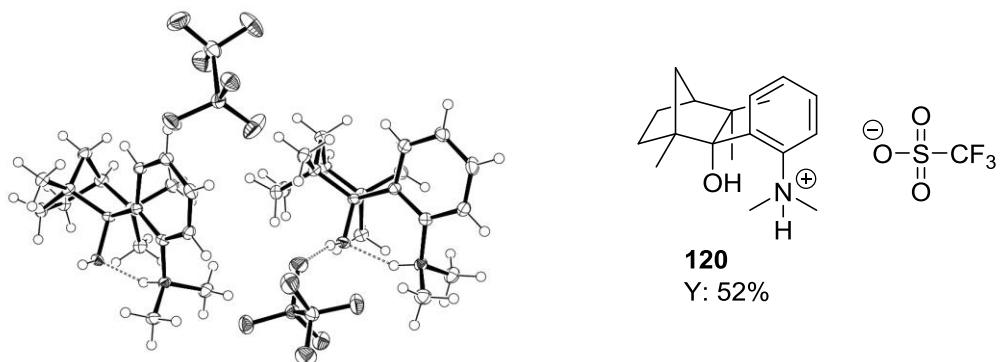
Da ein Reproduzieren der Ausbeuten und ee der von Dr. Matthias Leven beschriebenen Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin **19** und Cyclohex-2-enon **16** nicht möglich war, wurde in Folge dessen eine Untersuchung zur Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass die Verwendung von vollständig absolutierten Lösungsmitteln sowohl einen Einbruch der Ausbeuten als auch des ee zur Folge hat. Mit der Zugabe von einem Äquivalent  $\text{H}_2\text{O}$  können die ee im Lösungsmittelgemisch THF/DMSO 4/1 erhöht werden, woraus sich die neuen optimalen Bedingungen ableiten. Zusätzlich wurde THF/DMSO 4/1 als bestes Lösungsmittelgemisch für die Reaktion verifiziert. Die Ausbeuten konnten durch den Zusatz von Wasser gesteigert werden, erreichen jedoch nicht die Werte der publizierten Ausbeuten. Die neu synthetisierten Sulfonsäurecarbamate **94** und **109** konnten in der Michael-Addition eingesetzt werden (**94**: Y 56%, ee 41%; **109**: Y 15%, ee 65%, Schema 49).

## WB-Katalysatoren auf Fenchyl-pyridin und-dimethylanilin Basis

Ausgehend von den im Arbeitskreis vorhandenen Fencholliganden **60** – **62** konnten diese durch einfache Transformation in die WB-Katalysatoren **118** – **120** überführt werden. Diese konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Durchgeführte Röntgenkristallstrukturanalysen bestätigen die Strukturen der neuen WB-Katalysatoren und geben erste Aufschlüsse auf die Stärke der ausgebildeten WB (Abbildung 48).



**Abbildung 48:** Röntgenkristallstrukturen der neuen Fenchylpyridinium Liganden **118** und **119**.



**Abbildung 49:** Röntgenkristallstrukturen des neuen *N,N,N*-Dimethyl (2-fenchyl)phenyl-ammonium Ligand **120**.

Alle drei Liganden wurden in der Friedel-Crafts-Reaktion von Indol **29** und *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol **30** als WB-Katalysatoren eingesetzt. Dabei wurde der höchste ee von 6% mit WB-Katalysator **119** und Indol **29a** und die höchste Ausbeute von 53% mit WB-Katalysator **120** und Indol **29b** erhalten (Abbildung 50).

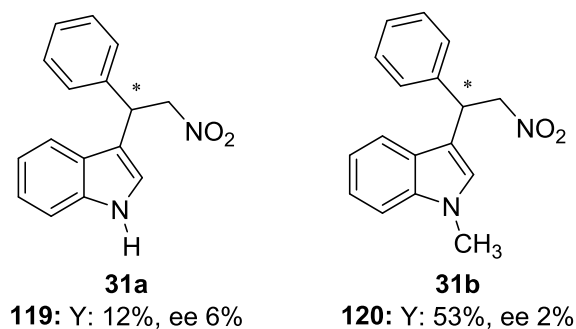


Abbildung 50: Produkte **31a** und **31b** der Friedel-Crafts-Reaktion.

## Synthese und Charakterisierung der BIFOX-Silane

Mit dem bekannten BIFOL **63** wurde eine Syntheseroute etabliert, die einen effektiven Zugang zu BIFOXSiCl<sub>2</sub> **123** (Y: 92%, Abbildung 51) ermöglicht. Darauf aufbauend wurde die Hydrolyse der SiCl<sub>2</sub>-Einheit zum BIFOXSiCl(OH) **125** und BIFOXSi(OH)<sub>2</sub> **124** untersucht. Unter milden, gepufferten Bedingungen kann BIFOXSiCl(OH) **125** mit 67% Ausbeute (Abbildung 51) erhalten werden. Werden Bedingungen ohne Puffer und mit Wasser als Lösungsmittelanteil (c) und d), Schema 54) verwendet, wird direkt BIFOXSi(OH)<sub>2</sub> **124** mit bis zu 84% (Abbildung 51) Ausbeute erhalten.

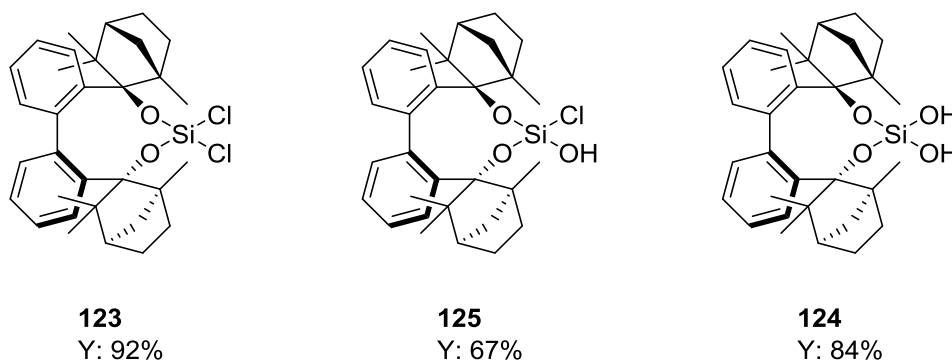


Abbildung 51: Neu synthetisierte Derivate der BIFOL Familie.

Die bereits bei BIFOP-Cl **64**-Cl festgestellte Stabilität gegenüber der Hydrolyse zu BIFOP-OH **64**-OH kann auch BIFOXSiCl<sub>2</sub> **123** beobachtet werden. Um dies zu quantifizieren, wurden



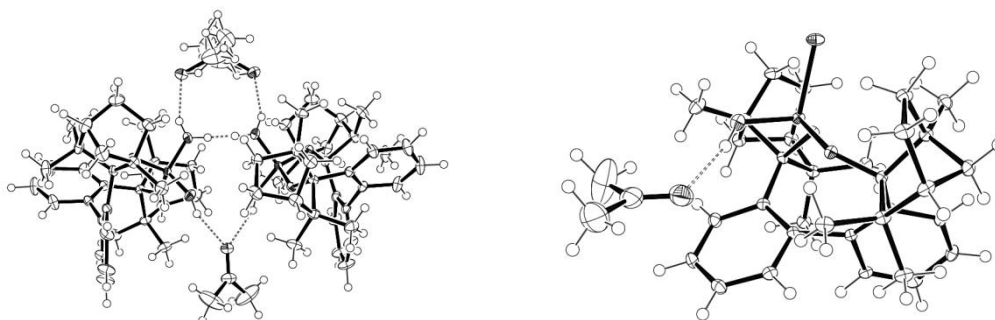
kinetische Hydrolysestudien mit Referenzmolekülen durchgeführt. Unter den H<sub>2</sub>O/THF Reflux Bedingungen ist BIFOXSiCl<sub>2</sub> **123** stabiler als das Referenzmolekül **128**, welches 263fach schneller reagiert. Unter basischen Bedingungen wird **123** nur 1,5fach schneller hydrolysiert (Tabelle 24).

**Tabelle 24:** Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der Hydrolysen von Dichlorsilan **129** und **123**.

Reaktion	$k$ [min <sup>-1</sup> ] <sup>a</sup>	$k_{rel}$ [min <sup>-1</sup> ] <sup>b</sup>
<b>128</b> zu <b>131</b> H <sub>2</sub> O/THF reflux	0,848	263
<b>123</b> zu <b>124</b> H <sub>2</sub> O/THF reflux	0,003	1
<b>123</b> zu <b>124</b> H <sub>2</sub> O/THF/KOH reflux	0,005	1,5

a: bestimmt aus der Steigung aus  $\ln(A_0/A_t)=k*t$  (Abbildung 24), b: Normiert auf den kleinsten Wert/ die langsamste Reaktion

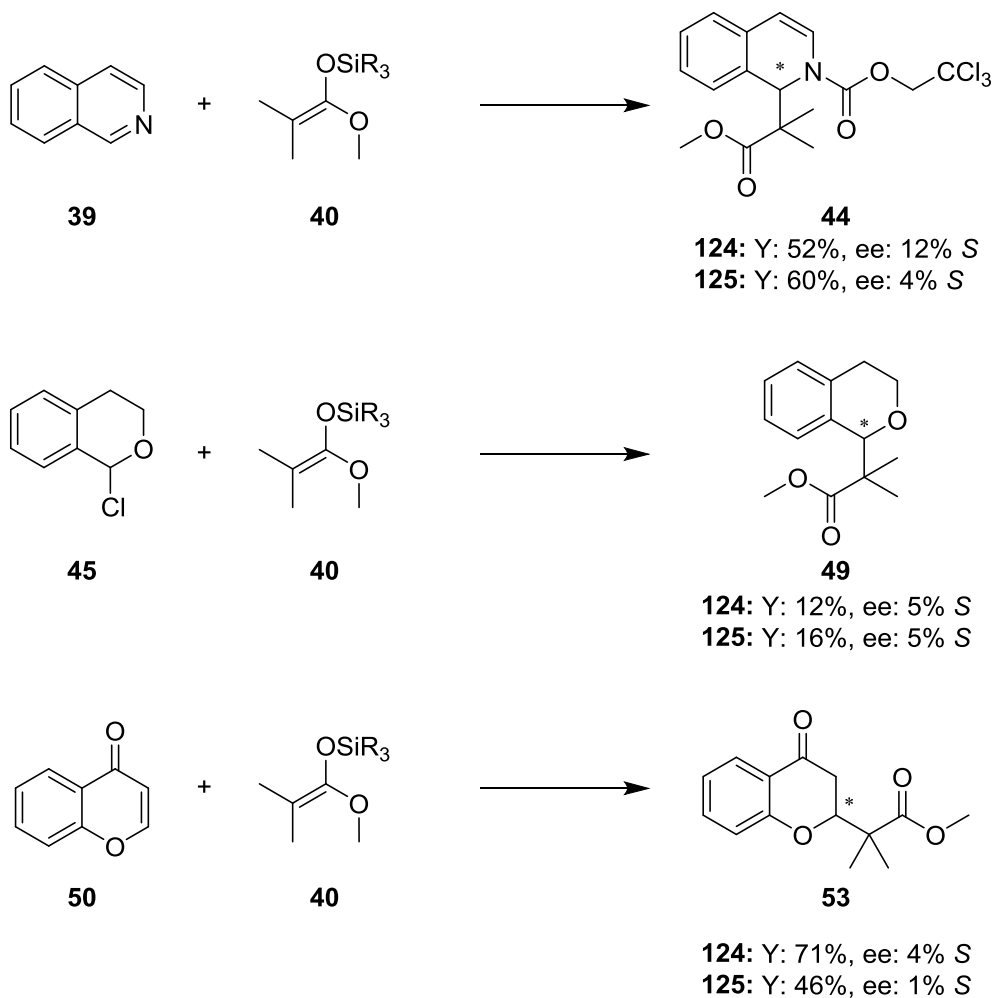
Die kinetischen Daten wurden durch DFT Berechnungen bestätigt. Die wahrscheinlichen Übergangszustände  $\ddot{U}_{S_{front\ ax}}$  **123** (33,2 kcal/mol) für den ersten Hydrolyseschritt und  $\ddot{U}_{S_{side\ eq}}$  **125** (31,4 kcal/mol) für den zweiten Hydrolyseschritt liegen höher als die  $\ddot{U}$  für das Referenzmolekül **127** (27,7 kcal/mol  $\ddot{U}_{S_{front}}$  **127**, 29,1 kcal/mol  $\ddot{U}_{S_{front}}$  **127ClOH**). Bestätigt wird auch, dass der erste Schritt der Hydrolyse unter H<sub>2</sub>O/THF Bedingungen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Zusätzlich wird gezeigt, dass die zwei möglichen Isomere **125<sub>ax</sub>** und **125<sub>eq</sub>** unterschiedliche Gibbs-Energien besitzen. BIFOXSiCl(OH) **125<sub>ax</sub>** ist das thermodynamisch stabilere Isomer, welches während der Synthese auch erhalten wird. Dies wird durch die Röntgenkristallstrukturanalyse von BIFOXSiCl(OH) **125** bestätigt.



**Abbildung 52:** Röntgenkristallstrukturen von: links: BIFOXSi(OH)<sub>2</sub> **124** \* Aceton, rechts: BIFOXSiCl(OH) **125** \* Aceton.

Aus den Röntgenkristallstrukturen von BIFOXSiCl(OH) **125** mit Aceton und BIFOXSi(OH)<sub>2</sub> **124** mit Aceton (Abbildung 52) können WB mittlerer Stärke nachgewiesen werden. Mittels UV/Vis Titration von Chlorid wurde nach der Methode von Thordarson *et al.*<sup>[109]</sup> die Chlorid-

Bindungskonstante bestimmt. Im Vergleich zu dem Referenzmolekül **130** ( $4688,0 \text{ M}^{-1}$ ) bindet BIFOXSi(OH)<sub>2</sub> **124** ( $5274,9 \text{ M}^{-1}$ ) stärker und BIFOXSiCl(OH) **125** ( $451,1 \text{ M}^{-1}$ ) mit nur einem WB Donor schwächer an Chlorid. Abschließend wurden BIFOXSi(OH) **124** und BIFOXSiCl(OH) **125** noch in den Gegenionkatalysen der *N*-Acyl-Mannich-Reaktion, der sehr ähnlichen nucleophilen Addition an 1-Chlorisochroman **45** und der 1,4-Addition an Chromon **50** eingesetzt (Schema 69).



**Schema 69:** Gegenionkatalysen der *N*-Acyl-Mannich-Reaktion, nucleophile Addition an 1-Chlorisochroman **45** und der 1,4-Addition an Chromon **50**.