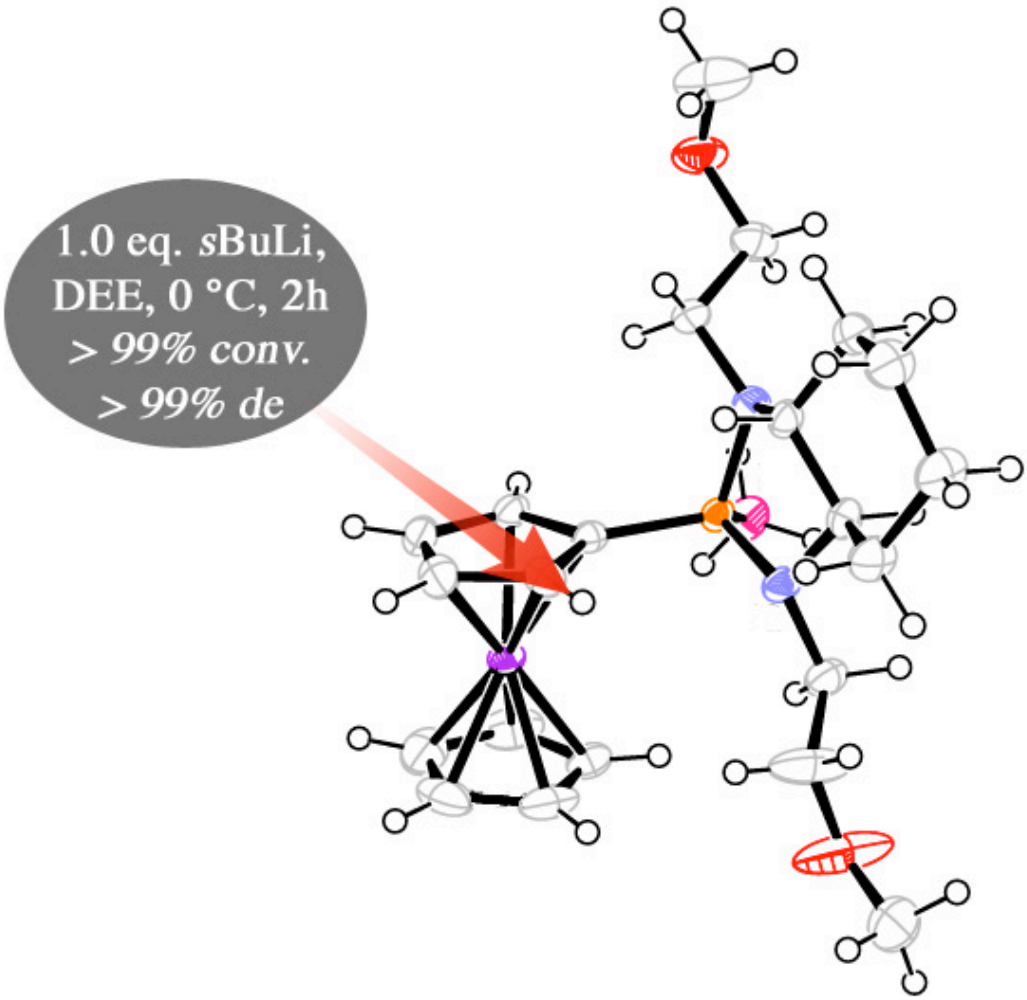
Marc Schönleber

Chirale *P,* - und *P,* -Liganden: Synthese und Anwendungen in der asymmetrischen Katalyse



Cuvillier Verlag Göttingen

Chirale *P,N*- und *P,P*-Liganden: Synthese und Anwendungen in der asymmetrischen Katalyse

---

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines

Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Marc Schönleber

aus Deutschland

2005

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.
1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2005
Zugl.: Basel, Univ., Diss., 2005
ISBN 3-86537-555-3

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2005
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.
1. Auflage, 2005
Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-86537-555-3

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel auf Antrag von

Prof. Dr. A. Pfaltz
Prof. Dr. H. Wennemers

Basel, den 10. Mai 2005

Prof. Dr. H.-J. Wirz
Dekan

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die Dissertation "Chirale *P,N*- und *P,P*-Liganden: Synthese und Anwendungen in der asymmetrischen Katalyse" nur mit der darin angegebenen Hilfe verfasst und bei keiner anderen Universität und keiner anderen Fakultät der Universität Basel eingereicht habe.

Basel, den 12. April 2005 M. Schönleber

in memoriam

D. Schönleber

Teile dieser Arbeit werden / wurden publiziert:

Chiral Bis(N-arylamino)phosphine-oxazolines: Synthesis and Application in Asymmetric Catalysis; M. Schoenleber, A. Pfaltz *Adv. Synth. Catal.*, Manuskript in Vorbereitung.

Method for producing orthometalated and orthosubstituted aromatic compounds; M. Kesselgruber, M. Lotz, A. Pfaltz, B. Pugin, M. Schoenleber, M. Thommen *PCT Int. Appl.*, WO 2005056566, **2005**, 98 pp.

Iridium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Olefins; A. Pfaltz, J. Blankenstein, R. Hilgraf, E. Hoermann, S. McIntyre, F. Menges, M. Schoenleber, S.P. Smidt, B. Wuestenberg, N. Zimmermann *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33.

Chiral Bis(N-arylamino)-phosphine-oxazolines as ligands in Asymmetric Catalysis; M. Schönleber, A. Pfaltz, Herbstversammlung der Schw. Chem. Gesellschaft, Poster, Zürich (Schweiz), **2001**.

New chiral P,N- and P,P-ligands for the Palladium-catalyzed Allylic Alkylation; M. Schönleber, R. Hilgraf, A. Pfaltz, 20^{ième} Colloque Régio, Poster, Sornetan (Schweiz), **2000**.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. A. Pfaltz danke ich für die interessanten Themenstellungen, die grosszügigen Freiheiten bei der Durchführung dieser Arbeit sowie dem entgegengebrachten Vertrauen. Frau Prof. Dr. H. Wennemers danke ich für die freundliche Uebernahme des Korreferates.
Dank geht an Dr. B. Pugin, Dr. M. Lotz und Dr. M. Kesselgruber der Firma *Solvias AG* (Basel) für die sehr gute Zusammenarbeit, für deren stete Diskussionsbereitschaft und substanziellen Unterstützung. Merci für die schöne gemeinsame Zeit und für anregende Gespräche geht an die Belegschaft des Labors 210, an C. Markert und an E. Hörmann. Bedanken möchte ich mich ganz speziell bei meinem Freund Christian Exner, der mit seiner akribischen Korrektur des Manuskriptes und seiner einmaligen Art wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat; danke für die vielen schönen Ausflüge im ganzen Dreiland. Aber auch meinem Bruder Ralph gebührt Dank für die Korrektur der Arbeit. Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. S. Pulacchini für die unvergesslichen „Ferrocen-Seminare“. Meinem Diplomanden P. Sommer danke ich für die geleistete Arbeit. Dank geht an alle derzeitigen und ehemaligen Mitglieder des Arbeitskreises, die alle zur freundlichen Atmosphäre beigetragen haben. Dr. K. Kulicke gebührt grosser Dank für die Aufnahme und Diskussion der zweidimensionalen NMR-Spektren. Dr. H. Nadig und W. Kirsch danke ich für die Aufnahmen der Massenspektren bzw. für die Bestimmung der Elementaranalysen. Des Weiteren bedanken möchte ich mich bei Dr. M. Neuburger für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen, sowie S. Kaiser, E. Neumann, B. Bulic und Dr. P. Mukherjee, welche sich um die Verfeinerung kümmerten. Bedanken möchte ich mich aber auch bei M. Mambelli-Johnson für die Abwicklung aller administrativen Belange und auch allen Angestellten des Institutes für Organische Chemie.
Ein herzliches Dankeschön gebührt meiner Mutter, meinem Bruder und Familie wie auch meiner Freundin Sonia für deren Rückhalt und Unterstützung während meiner Studienzeit.

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. A. Pfaltz von Mai 2000 bis April 2005 am Institut für Organische Chemie der Universität Basel durchgeführt. Sie wurde vom *Schweizerischen Nationalfond zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (SNF), durch die Schweizer Regierung im Rahmen des KTI-Projektes (*Kommission für Technologie und Innovation*) und durch die Uni Basel finanziell unterstützt. Ein Teil der Druckkosten wurde freundlicherweise von der Firma *Solvias AG* übernommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

Allgemeines 3
Asymmetrische Katalyse 3
Literatur 5

2 Synthese neuer P,N-Liganden

Allgemeines 9
Aufgabenstellung 11
Synthesestrategie 12
Synthese von substituierten, chiralen Diaminen 13
Synthese von Oxazolinalkohol **15** 16
Synthese von Phosphorchloriditen 16
Synthese von P,N-Liganden 18
Literatur 21

3 Enantioselektive Hydrierungen von prochiralen Olefinen und Iminen

Synthese von Iridium-Komplexen 25
Optimierung der Katalyse-Bedingungen 27
Hydrierung mit variabler Katalysator-Menge bei konstantem Druck 27
Hydrierung mit variablem Druck und 1.0 bzw. 0.50 mol% Katalysator 29
Ergebnisse der Hydrierungen 30
(*E*)-1,2-Diphenylpropen **40** 32
(*E*)-2-(4-Methoxyphenyl)phenylpropen **45** 33
(*E*)- / (*Z*)-2-(4-Methoxyphenyl)but-2-en (***E***)- / (***Z***)-**47** 34
2-(4-Methoxyphenyl)buten **48** 36
6-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydronaphthalin **46** 37
N-(1-Phenylethyliden)anilin **44** 38
(*E*)-2-Methyl-3-phenylprop-2-enol **49** / 3-Methyl-cyclohexenon **50** 38
β-Methylzimtsäureethylester **42** 39
(*E*)- / (*Z*)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentensäure-ethylester (***E***)- / (**Z**)-**54** 40
(*E*)-3,4,4-Trimethyl-2-pentensäure-ethylester **51** 42
(*E*)-2-Methyl-3-phenyl-2-propensäure-ethylester **53** 43
(*E*)-2-Methyl-2-propensäure-benzylester **52** 44
Itaconsäure-dimethylester **55** / (*E*)-2-Methyl-fumarsäure-dimethylester **56** / (*Z*)-2-Methyl-maleinsäure-dimethylester **57** 44
Zusammenfassung und Ausblick 45
Literatur 46

4 Synthese neuer P,P-Liganden und Metall-Komplexe

Allgemeines 49
Aufgabenstellung 50
Synthesestrategie 51
Synthese von substituierten, chiralen Diaminen 52
Synthese von P,P,P',P'-Tetra(diethylamino)-1,2-diphosphinoethan **89** 54
Synthese der P,P-Liganden 55
Herstellung von Metall-Komplexen 58
Ergebnisse der Katalysen 60
Palladium-katalysierte allylische Alkylierung 60
Rhodium-kat. Hydrierung von *N*-Acetamidozimtsäuremethylester 62
Zusammenfassung und Ausblick 63
Literatur 64

5 Untersuchungen zur stereoselektiven Lithiierung von Ferrocenen

Allgemeines 69
Ortho- und *Meta*-Metallierung von monosubstituierten Ferrocenen 69
Aufgabenstellung 75
Synthesestrategie 76
Synthese von chiralen Aminen bzw. Diaminen 77
Synthese von Chlorphosphinen 80
Synthese von monosubstituierten Ferrocenen 81
Erste Lithiierungsversuche 85
Substitutionsversuche am Ferrocen 87
Lithiierungsversuche mit 2-Ferrocenyl-1,3-dimethyl[1,3,2]diaza-phospholidin (**170**) 87
Lithiierungsversuche mit 2-Ferrocenyl-1,3-dimethyl[1,3,2]diaza-phospholidin-Boran (**170BH$_3$**) 90
Lithiierungsversuche mit dem borangeschützten Bis-(*N*-diethylamino)-phosphin-Derivat **168BH$_3$** 94
Lithiierungsversuche mit dem borangeschützten Bis(morpholino)-phosphin-Derivat **171BH$_3$** 97
Lithiierungsversuche mit weiteren, von chiralen Diaminen abgeleiteten Ferrocenylphosphinen 100
Lithiierungsversuche mit dem von *N*,*N'*,*N'*-Trimethylethylendiamin abgeleiteten Derivat **175** 102
Lithiierungsversuche mit (3a*R*,7a*R*)-Octahydro-1,3-bis(2-methoxy-ethyl)-2-ferrocenyl-1*H*-benzo[*d*][1,3,2]diazaphosphol-Boran (**167BH$_3$**) 105
Lithiierungsversuche mit Methoxymethylpyrrolidin-Derivat **177BH$_3$** 115
Lithiierungsversuche mit weiteren, von chiralen Aminen bzw. Diaminen abgeleiteten Ferrocenylphosphinen mit zusätzlichen Koordinationsstellen 127
Lithiierungsversuche mit den von (-)-Ephedrin abgeleiteten, boran-geschützten Derivaten **179BH$_3$** und **208BH$_3$** 128
Zusammenfassung und Ausblick 130
Literatur 134

6 NMR-spektroskopische Untersuchungen von lithiierten Ferrocenderivaten

Allgemeines 141
Aggregate der Organolithium-Verbindungen 141
Aufgabenstellung 143
Lithiierte Intermediate – Stabilitäten und Spektren 143
NMR-Experimente mit (3a*R*,7a*R*)-Octahydro-1,3-bis(2-methoxyethyl)-2-ferrocenyl-1*H*-benzo[*d*][1,3,2]diazaphosphol-Boran (**167BH$_3$**) 143
NMR-Experimente mit dem Methoxymethyl-pyrrolidin-Derivat **177BH$_3$** 147
Modellvorstellungen zur stereoselektiven *ortho*-Lithiierung in **167BH$_3$** und **177BH$_3$** 160
Zusammenfassung und Ausblick 164
Literatur 166

7 Zusammenfassung und Abstract

Zusammenfassung 171
Abstract 173

8 Experimenteller Teil

Allgemeine Hinweise 177
Analytische Methoden 179
Arbeitstechniken
P,N-Liganden und deren Iridium-Komplexe
Synthese des Oxazolinalkohols **15** 180
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Diamine (*AAV 1*) 180
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Phosphorchloridite (*AAV 2*) 181
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der *P,N*-Liganden (*AAV 3*) 182
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Iridium-Komplexe (*AAV 4*) 183
Iridium-katalysierte Hydrierungen
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrierung (*AAV 5*) 211
Substrate und deren Hydrierprodukte 211
P,P-Liganden und deren Katalysen
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der sulfonylierten Diamine (*AAV 7*) 220
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der *P,P*-Liganden (*AAV 8*) 221
Synthese von (1*S*,2*S*)-Bis(methylamino)-1,2-diphenylethan **79** 228
Synthese der Metall-Komplexe 230
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur allylischen Alkylierung (*AAV 9*) 232
Edukte und Produkte der allylischen Alkylierungen 232
Lithiierungsversuche an Ferrocenderivaten
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Phosphorchloridite

(*AAV 10*) 235
Synthesevorschriften für Ferrocenyllithium **166** (*AAV 11*) 236
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der monosubstituierter Ferrocene (*AAV 12*) 236
Allgemeine Lithiierungs-Vorschriften (*AAV 13* bis *17*) 238
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Dichlorferrocenylphosphin **169** (*AAV 18*) 246
NMR-spektroskopische Untersuchungen 302
Kristallstrukturdaten 307
Literatur 310

Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D^{20}$	optischer Rotationswinkel bei 589 nm und 20.0 °C
AAM	Accurate Mass Measurement (= hochaufgelöste MS)
Abb.	Abbildung
abs.	absolut, wasserfrei
AIBN	Azobisisobutyronitril
Ar	Aromat
BAr_F	Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat
ber.	berechnet
Bez.	Bezeichnung
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binapthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
BMS	Boran-Dimethylsulfid-Lösung
BSA	*N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid
COD	1,5-Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadienyl
d	Tag(e)
δ	chemische Verschiebung [ppm]
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
dcpe	Bis(dichlorophosphino)ethan
DCM	Dichlormethan, Methylenchlorid
DEE	Diethylether
dest.	destilliert
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
DMG	Engl. für directed metalation group
DPEDA	1,2-Diphenylethylendiamin
de	Diastereomerenüberschuss [%]
EA	Elementaranalyse
ee	Enantiomerenüberschuss [%]
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenionisation
EP	Elektronenpaar
eq.	Aequivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
Etg.	Eintrag
FAB	fast atom bombardement (= milde MS-Methode)
Fc	Ferrocen, Ferrocenyl
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
hfc	3-(Heptafluoropropyl-hydroxymethyl)-d-camphorat
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (= ^{1}H-^{13}C-long-range-Korrelations-NMR)
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (= zweidimensional korreliertes ^{1}H-^{13}C-NMR)

HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
i	iso
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante [Hz]
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
*t*LICKOR	Gemisch aus *t*BuLi und Kalium-*tert*-butylat
Lsg.	Lösung
LM	Lösungsmittel
M	Molar(ität)
mc	Zentrum des Multipletts
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
MV	Membranpumpen-Vakuum (ca. 14 mbar)
m/*z*	Masse/Ladung
ν	Wellenzahl [cm^{-1}]
Naph	Naphthalin
NBA	*meta*-Nitrobenzylalkohol, FAB-Matrix
NBD	2,5-Norbornadien
NBS	*N*-Bromsuccinimid
n.d.	nicht detektiert
neat	Reaktion ohne Lösungsmittel
NMR	magnetische Kernresonanzspektroskopie
NOE(SY)	Nuclear Overhauser Effect (SpectroscopY)
*o*L	*ortho*-Lithiierung
Ph	Phenyl
PHOX	Phosphin-Oxazolin
PMDTA	1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin
PPFA	((Diphenylphosphino)ferrocenyl)ethylamin
R_f	Retentionsfaktor (DC)
ROE(SY)	Rotating frame Overhauser Enhancement (SpectroscopY)
RT	Raumtemperatur (20 °C)
RV	Rotationsverdampfer
s	*sec*
sat.	saturated, gesättigt
Sdp.	Siedepunkt [°C]
SL	*Schlosser-Lochmann*-Bedingungen
Smp.	Schmelzpunkt [°C]
t	*tert*
Tab.	Tabelle
TBME	*tert*-Butylmethylether
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	*N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TOC(SY)	TOtal Correlation SpectroscopY

Tol	Tolyl
t_R	Retentionszeit [min] (GC, HPLC)
UV_{254}	DC-Detektion mit Ultraviolett-Licht bei 254 nm
ü.N.	über Nacht
Vbg.	Verbindung(en)

1

Einleitung

Allgemeines

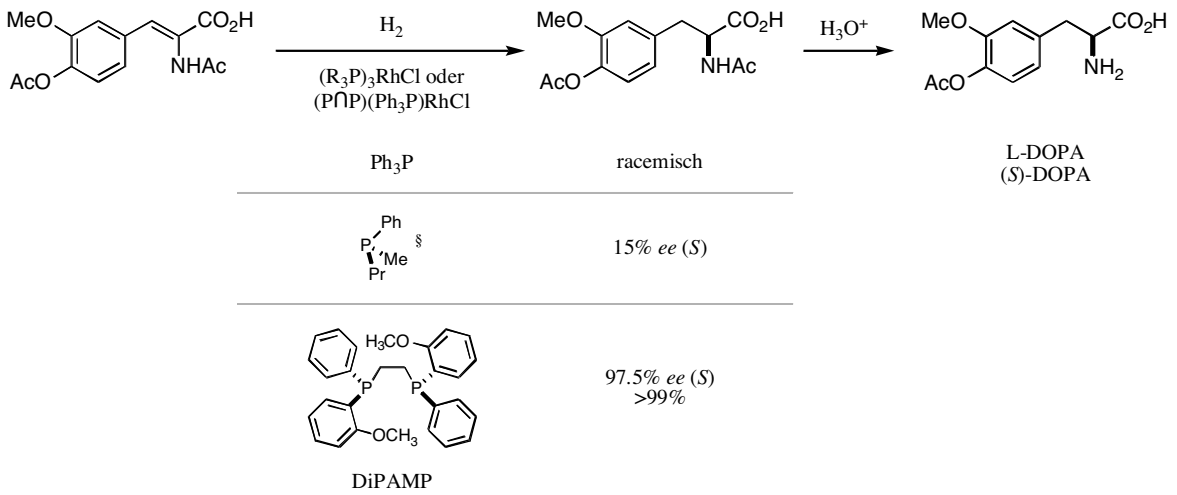
Um chirale Moleküle *enantiomerenrein* synthetisieren zu können, gibt es im Wesentlichen vier Vorgehensweisen:

1) Durch *Racematspaltung* werden die Enantiomere mittels Kristallisations- und / oder chromatographischen Techniken getrennt.
2) Ausgehend von enantiomerenreinen Naturstoffen (wie Terpenen, Kohlenhydraten oder Aminosäuren) aus dem *chiral pool* können die Endprodukte erhalten werden.
3) Unter Verwendung von *Biokatalysatoren* (Enzymen, Zellkulturen oder ganzen Mikroorganismen) lassen sich bestimmte Transformationen effizient durchführen.
4) Die *asymmetrische Synthese* ermöglicht durch den Transfer der chiralen Information vom verwendeten, chiralen Auxiliar (Reagenz oder Katalysator) auf das entstehende Produkt die Herstellung des gewünschten Enantiomers.

Die wichtigsten Methoden stellen die beiden letztgenannten dar, wobei die speziellen „Arbeits"-Bedingungen der Biokatalysatoren deren Einsatzgebiete einschränken. Eines der häufig angewendeten Verfahren der asymmetrischen Synthese ist die unten näher beschriebene *asymmetrische Katalyse*.

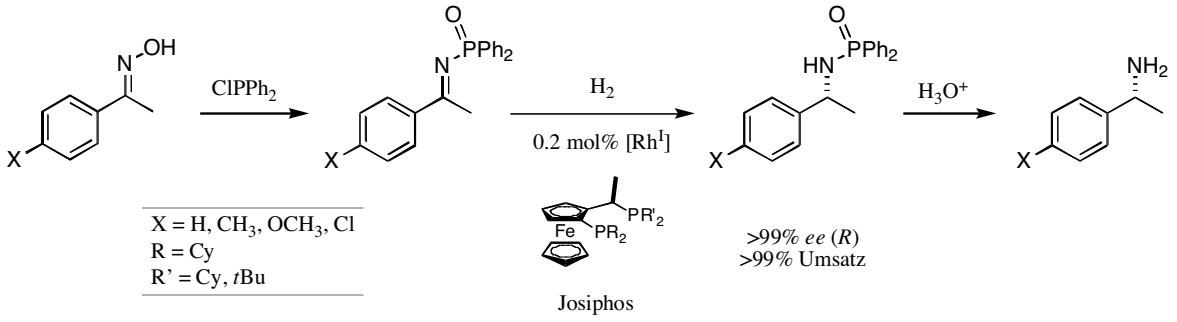
Asymmetrische Katalyse[1a, 1b]

1966 publizierte *Wilkinson et al.*[2] die *homogene* Hydrierung von Alkenen mit $(Ph_3P)_3RhCl$ als Katalysator-Vorläufer. Der Mechanismus dieser katalytischen Reaktion wurde intensiv untersucht, und es konnte gezeigt werden, dass während des gesamten Katalysezyklus immer zwei Phosphin-Liganden am Rhodium koordiniert bleiben. Die ersten chiralen Varianten des Wilkinson-Katalysators wurden von *Horner*[3] und *Knowles*[4] entwickelt, indem sie das Triphenylphosphin durch chirale Phosphine austauschten (s. **Schema 1.1**). Sie erhielten damit in der Hydrierung des DOPA-Vorläufers bis zu 15% *ee*. In den darauf folgenden Jahren wurden viele *monodentate* Phosphin-Liganden synthetisiert und getestet.



Schema 1.1. *Entwicklung der katalytischen, asymmetrischen Synthese von L-DOPA.* [§)] wurde nicht enantiomerenrein eingesetzt[5].

Die Verknüpfung zweier Phosphine zu chiralen, chelatisierenden *P,P*-Liganden führte zur enormen Steigerung der Stereoselektivität in katalytischen Hydrierungen. Wie in **Schema 1.1** dargestellt, konnte mit *Knowles* DiPAMP[6] das Parkinson-Medikament L-DOPA mit einem Enantiomerenverhältnis von 98.8:1.2 bei vollständigem Umsatz synthetisiert werden. Neben diesem Beispiel der asymmetrischen Katalyse fanden weitere industrielle Anwendung, so z.B. die Iridium- und Rhodium-katalysierten Hydrierungen zur Herstellung von (*S*)-Metolachlor bzw. (+)-Biotin oder zur Synthese von chiralen Benzylaminen[7] (s. **Schema 1.2**).



Schema 1.2. *Industrielle Anwendung von Josiphos-Liganden zur Herstellung von chiralen Aminen*[7].

Die Bedeutung der asymmetrischen Katalyse kommt auch durch die Verleihung des Nobelpreises 2001 an *W.S. Knowles*[5, 8], *R. Noyori*[9a, 9b] sowie an *K.B. Sharpless*[10a, 10b] zum Ausdruck.

Obwohl bis heute schon für viele metall-katalysierte Reaktionen effiziente Liganden existieren, dauert die Suche nach neuen, noch aktiveren und sterisch- sowie elektronisch-angepassteren Katalysatoren noch an.

Literatur

(1) (a) Tsukazaki, M.; Tinkl, M.; Roglans, A.; Chapell, B. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 685; (b) Knowles, W. S.; Noyori, R.; Sharpless, K. B., Information for the Public - The 2001 Nobel Prize in Chemistry. *Nobel e-Museum unter* www.nobel.se **2001**.

(2) Osborn, J. A.; Jardine, F. S.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc., Abstracts* **1966**, 11711.

(3) Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942.

(4) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445.

(5) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.

(6) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.

(7) Spindler, F.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 68.

(8) Knowles, W. S. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096.

(9) (a) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2009; (b) Noyori, R. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108.

(10) (a) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2025; (b) Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126.

2

Synthese neuer P,N-Liganden

Allgemeines

Die ersten Iridium-katalysierten Hydrierungen wurden Ende der 70er Jahre durch *Crabtree und Mitarbeiter*[1a, 1b, 1c] beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass $[Ir(COD)Cl]_2$ zusammen mit Pyridin, Tricyclohexylphosphin und NH_4PF_6 in Dichlormethan einen sehr robusten Katalysator ergab, welcher tri- und tetrasubstituierte, unfunktionalisierte Alkene mit hohen Ausbeuten auch bei niedrigen Temperaturen hydrierte (s. **Abbildung 2.1**).

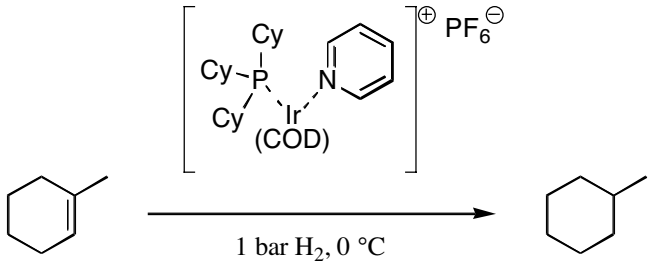
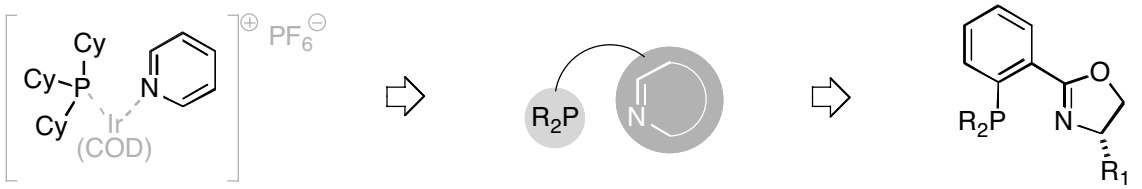


Abbildung 2.1. *Crabtree-Katalysator und dessen Anwendung*. Cy = Cyclohexyl, COD = 1,5-Cyclooctadien.

Durch die Weiterentwicklung des *Crabtree*-Katalysators gelangte man über die Verknüpfung der Phosphor- und der Stickstoff-Einheiten in der Gruppe *Pfaltz* zu Phosphinoxazolin (PHOX)-Liganden (s. **Abbildung 2.2**).



PHOX-Liganden

Abbildung 2.2. *Verknüpfung der Phosphor- und der Stickstoff-Einheiten zu PHOX-Liganden.*

Diese PHOX-Liganden zeigten in den Hydrierungen von Iminen[2a, 2b, 2c] und von unfunktionalisierten C=C-Doppelbindungen[3a, 3b] sehr gute Stereoselektivitäten. Weitere Fortschritte konnten durch den Austausch des PF_6-Anions gegen das schwach koordinierende BAr_F-Anion[4] erzielt werden und die Variation der Strukturen um das Phosphor- sowie das Stickstoffatom führte zu neuen Ligandstrukturen (s. **Abbildung 2.3**).

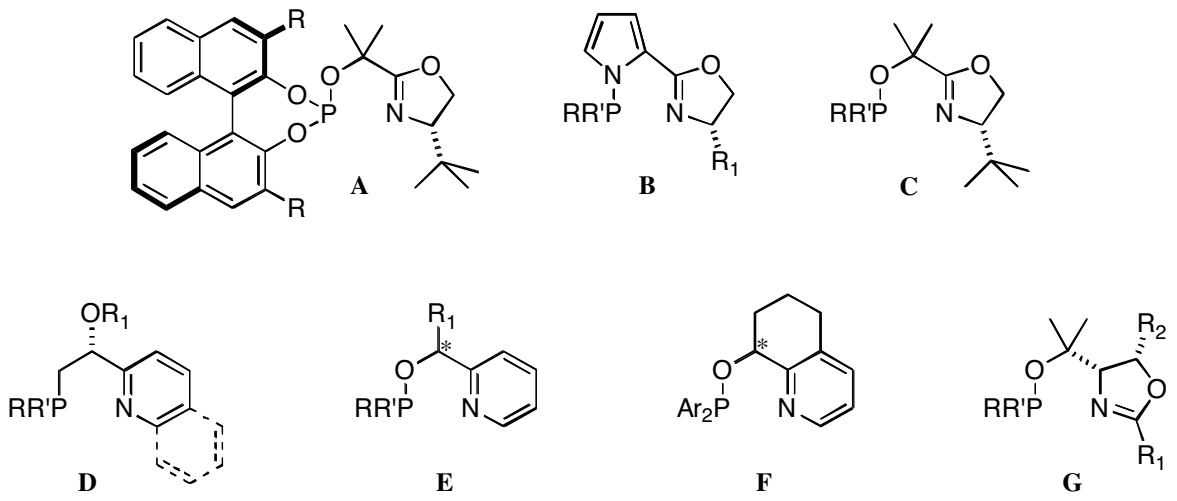


Abbildung 2.3. *Variationen der PHOX-Struktur zu neuen P,N-Liganden.*

Mit diesen neuen Ligandstrukturen **A** bis **G** konnten nicht nur in Iridium-katalysierten Hydrierungen von Alkenen[5a, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 5b] hohe Stereoselektivitäten sowie Umsätze erhalten werden. Das Anwendungsgebiet dieser Liganden konnte auch um Transfer-Hydrierungen von Ketonen[7], Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen[5a, 5b] sowie um Kupfer-katalysierte Additionen von Dialkylzink an Enone[8] erfolgreich erweitert werden.

Aufgabenstellung:

Das Ziel dieses und des folgenden **Kapitels 2** bzw. **3** war es, in Ligandtyp **C'** durch Austausch der Sulfoxidreste mit Aryl- oder Alkylgruppen sowie durch Verwendung von weiteren, chiralen Diaminen die strukturellen und elektronischen Eigenschaften dieser Liganden zu variieren (s. **Abbildung 2.4**).

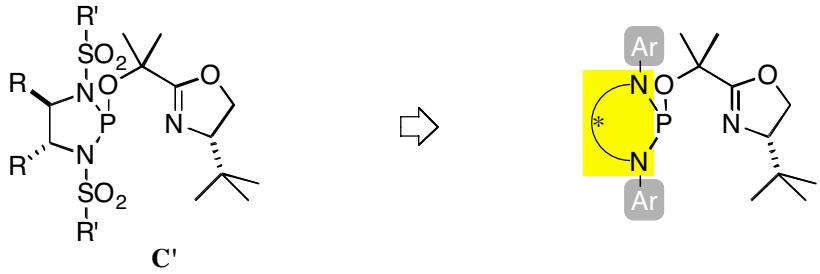


Abbildung 2.4. *Modularer Aufbau der P,N-Liganden*. Ar = Aryl-Modul, N ∩ N* = chirales Diamin-Modul.

Anhand von Hydrierungen unterschiedlicher Alkene sollten die Auswirkungen der neuen *P,N*-Liganden auf die Aktivität des Iridium-Katalysators bzw. die Substraterkennung und der daraus resultierenden Stereoselektivität der Katalyse gezeigt werden.

Synthesestrategie

Die Synthesestrategie zur Darstellung der neuen *P,N*-Liganden entspricht im Wesentlichen dem von *Hilgraf*[9, 5a, 5b] beschriebenen Weg. Dabei werden chirale Diamine in einem ersten Schritt aryliert oder alkyliert und anschliessend mit Phosphortrichlorid zu den entsprechenden Phosphorchloriditen umgesetzt. Diese wiederum werden durch Reaktion mit einem Oxazolinalkohol in die Liganden umgewandelt (s. **Abbildung 2.5**).

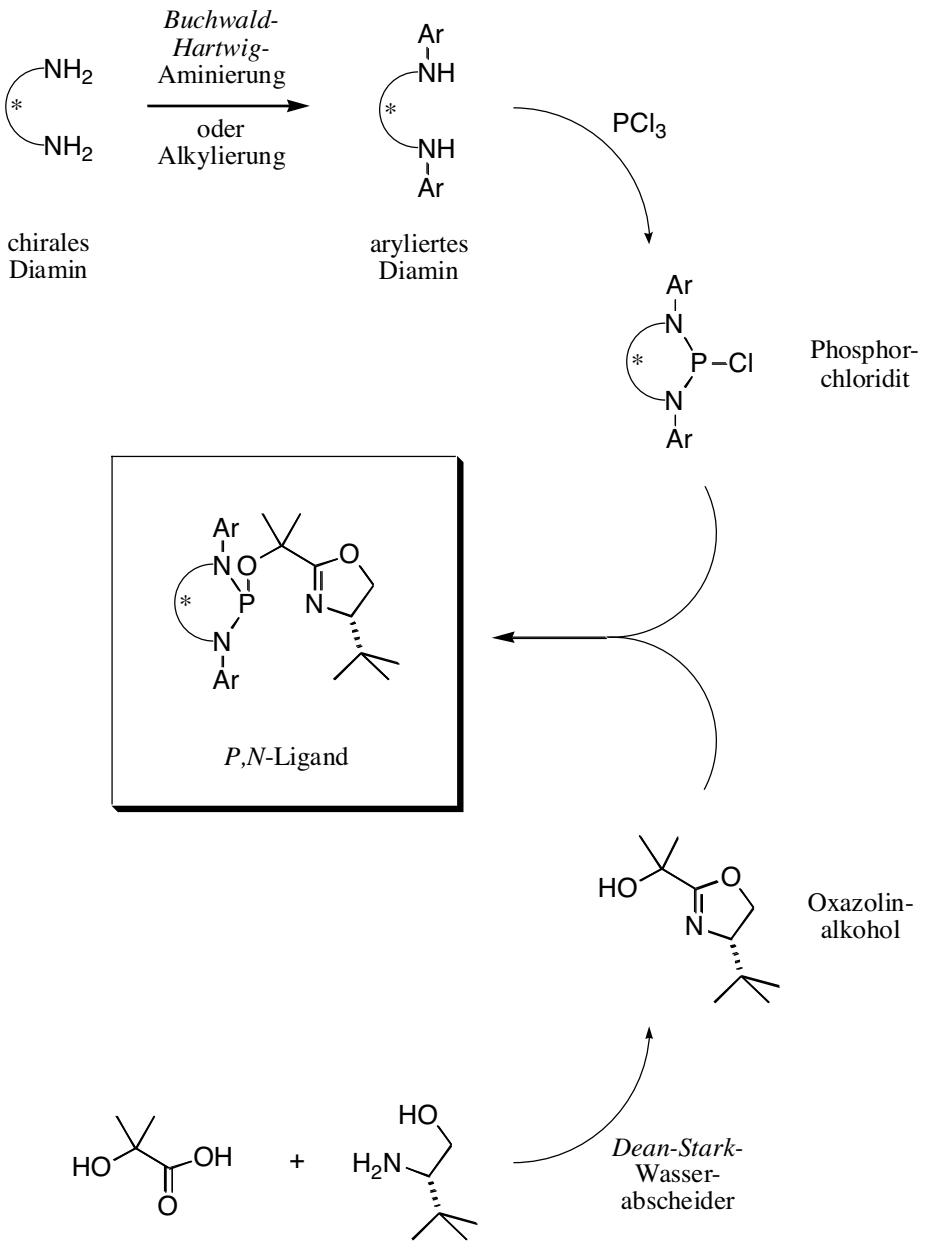
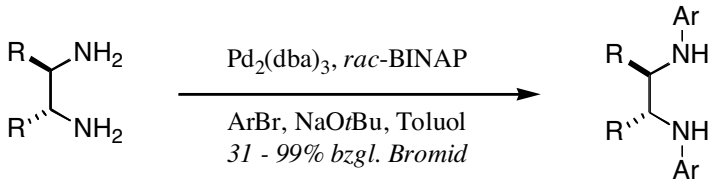


Abbildung 2.5. *Synthesestrategie P,N-Liganden.*

Synthese von substituierten, chiralen Diaminen

Diese *P,N*-Liganden sind wie in **Abbildung 2.4** dargestellt nach einem modularen Prinzip aufgebaut, wobei jedes dieser Module einen direkten oder indirekten Einfluss auf die Umgebung des später zugesetzten, katalysierenden Metalls ausüben kann. So haben z.B. die Reste R der Ethylenbrücke aufgrund ihrer Entfernung zu denen ans Metall koordinierenden Stellen nur indirekte, die Aryl- bzw. Alkyl-Seitenketten auf der anderen Seite direkte sowohl sterische als auch elektronische Auswirkungen auf die zu katalysierende Reaktion. Deshalb sollten durch Variation des chiralen Grundgerüstes wie auch durch Verwendung verschiedener Substituenten an den Stickstoffatomen deren Folgen auf den Ausgang der Hydrierungen untersucht werden.

Dazu ging man vom (1*R*, 2*R*)-Cyclohexan-1,2-diamin **1** oder vom (1*R*,2*R*)-Diphenylethylendiamin **2** aus, und setzte diese mittels *Buchwald-Hartwig* Aminierung[10a, 10b] in die entsprechenden substituierten, chiralen Diamine um(s. **Schema 2.1**). Hierzu wurde $Pd_2(dba)_3$ mit *rac*-BINAP in Toluol für eine Stunde vorkomplexiert, das Arylbromid sowie NaO*t*Bu zugegeben und das chirale Diamin beigemischt. Nach Erhitzen für mehrere Stunden auf 80 bis 110 °C und anschliessender chromatographischer Reinigung sowie Umkristallisation wurden die gewünschten Produkte in Ausbeuten zwischen 31 und 99% (bzgl. Bromid) isoliert. Weitere Bromide, wie 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin und 1-Brom-3,4-methylendioxy-benzol wurden eingesetzt, doch daraus keine substituierten Amine erhalten.

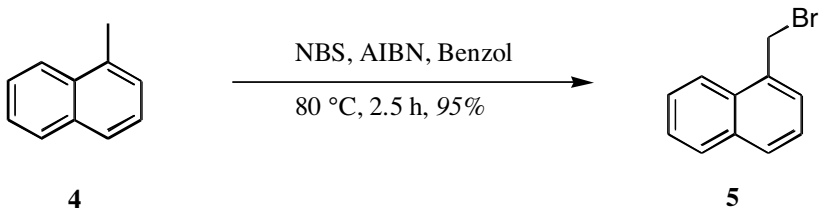


1 R = Cy
2 R = Ph

Schema 2.1. *Synthese chiraler Diamine.*

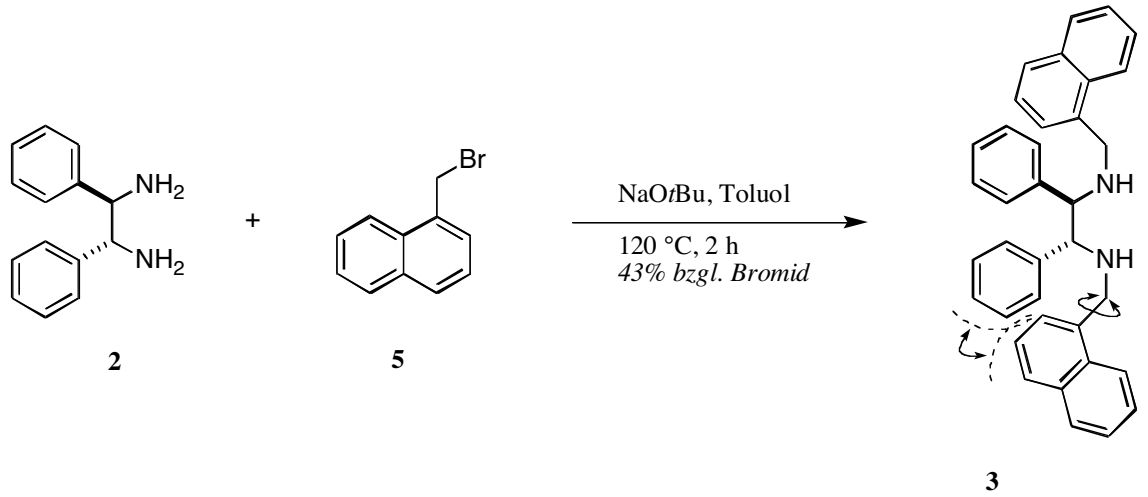
Ueber eine alternative Syntheseroute wurde das Arylmethyl-substituierte Diamin **3** hergestellt. Hierzu wurde zunächst 1-Methylnaphthalin **4** nach *Futamura et al.*[11] in einer

radikalischen Kettenreaktion mit NBS in Benzol zu 95% zum bromierten Produkt **5** umgesetzt (s. **Schema 2.2**).



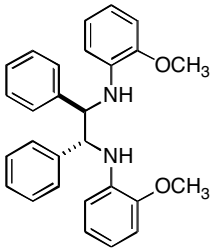
Schema 2.2. *Synthese von 1-(Bromomethyl)naphthalin* **5**.

Anschliessend konnte durch zweifache Substitution mit Natrium-*tert*-butylat als Base nach zweistündigem Erhitzen das gewünschte Diamin **3** in 43%iger Ausbeute (bzgl. Bromid) erhalten werden. Die Seitenarme dieses Diamins bringen nicht nur Flexibilität (hervorgerufen durch die CH_2-Gruppe zwischen Naphthalin und Amin), sondern durch die Ausdehnung der Aryl-Reste auch sterische Hinderung in das Ligandengerüst ein (s. **Schema 2.3**).

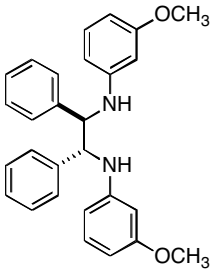


Schema 2.3. *Synthese von* **3** *und deren sterische Gegebenheiten.*

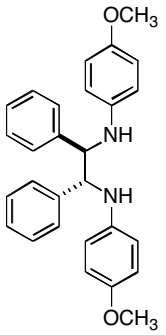
Eine Uebersicht der über diese beiden Synthesewege erhaltenen Diamine ist in **Abbildung 2.6** dargestellt.



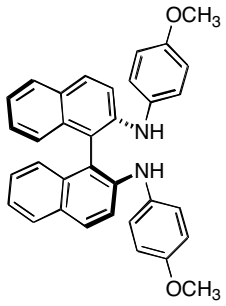
6
(*81%*)



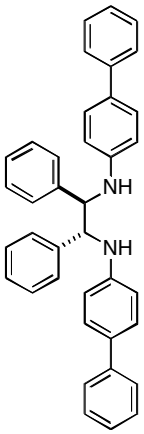
7
(*88%*)



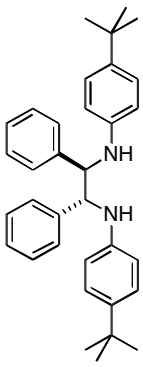
8
(*52%*)



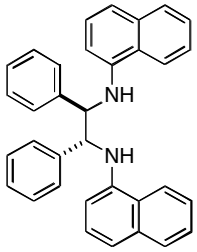
9
(*68%*)



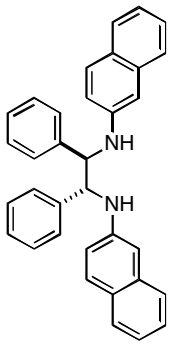
10
(*31%*)



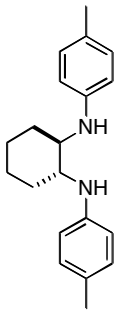
11
(*89%*)



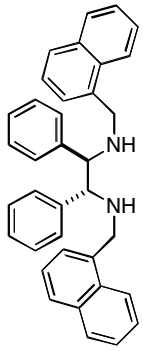
12
(*99%*)



13
(*98%*)



14
(*82%*)

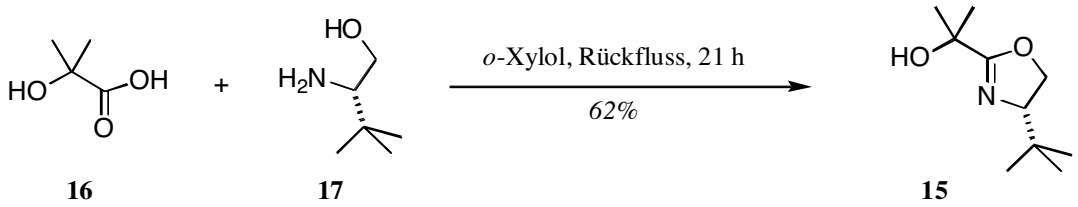


3
(*43%*[a])

Abbildung 2.6. *Uebersicht dargestellter chiraler Diamine*. In Klammern sind die Ausbeuten notiert. [a)] via S_N2-Substitution erhalten.

Synthese von Oxazolinalkohol **15**

Der Oxazolinalkohol **15** wurde nach der Vorschrift von *Allen et al.*[12] aus α-Hydroxyisobuttersäure **16** und *tert*-Leucinol **17** unter Wasserabscheidung in Xylol über Nacht hergestellt und konnte nach chromatographischer Reinigung und Umkristallisation als farbloser Feststoff mit 62%iger Ausbeute erhalten werden (s. **Schema 2.4**).

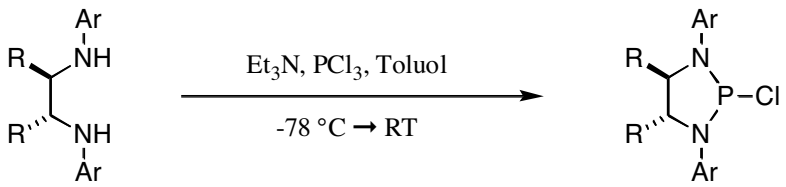


16 **17** **15**

Schema 2.4. *Synthese von Oxazolinalkohol* **15**.

Synthese von Phosphorchlorididen

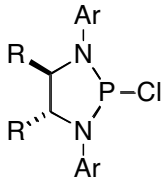
Die Umsetzung der substituierten, chiralen Diamine zu ihren Phosphorchlorididen erfolgte durch langsames Erwärmen der Reaktionslösungen, bestehend aus chiralem, disubstituiertem Diamin, Phosphortrichlorid sowie Triethylamin in Toluol (s. **Schema 2.5**). Da die erhaltenen Chloridite aufgrund ihres Substitutionsmusters am Phosphoratom sehr luft- und wasserempfindlich sind, wurden zu ihrem Nachweis nur NMR-spektroskopische Untersuchungen nach Filtration unter Argon durchgeführt und die (P-Cl)-Intermediate anschliessend ohne weitere Reinigung zu den Liganden umgesetzt (s. nächstes Unterkapitel).



Schema 2.5. *Synthese der Phosphorchloridite*.

Die chemischen Verschiebungen aus den ^{31}P-NMR-Spektren sind in folgender **Tabelle 2.1** aufgelistet.

Tabelle 2.1. *^{31}P-NMR-Verschiebungen der Phosphorchloridite* **18** *bis* **24**[§]



Bez.	R, R	Ar	^{31}P [ppm]
18	Ph, Ph	3-CH_3O-C_6H_4	146.4
19	Ph, Ph	4-CH_3O-C_6H_4	146.2
20	Ph, Ph	4-Ph-C_6H_4	146.1
21	Ph, Ph	4-*t*Bu-C_6H_4	148.1
22	Ph, Ph	2-Naphthyl	146.3
23	Ph, Ph	1-Naphthylmethyl	167.6
24	-$(CH_2)_4$-	4-CH_3-C_6H_4	151.9[¶]

[§)] NMR-Messung in d_1-$CDCl_3$ und bei 162 MHz.
[¶)] NMR-Messung in d_6-C_6D_6 und bei 162 MHz.

Hierbei zeigten die chemischen Verschiebungen die unterschiedlichen elektronischen Einflüsse der Substituenten auf. Während die Arylseitenketten der Stickstoffatome nur einen geringen Einfluss auf die chemischen Verschiebungen der ^{31}P-NMR-Signale hatten (**18** bis **22**), führte der Naphthylalkyl-Substituent in **23** zu einer deutlichen Tieffeld-Verschiebung.

Aus dem *ortho*-Methoxy-substituierten Diamin **6**, sowie **12** mit 1-Naphthalin als Substituenten konnten die Heterozyklen im Gegensatz zum BINOL-analogen Diamin **9** NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, wenn auch z.T. mit Auftreten von Isomeren. Jedoch scheiterte die Isolierung der Liganden.