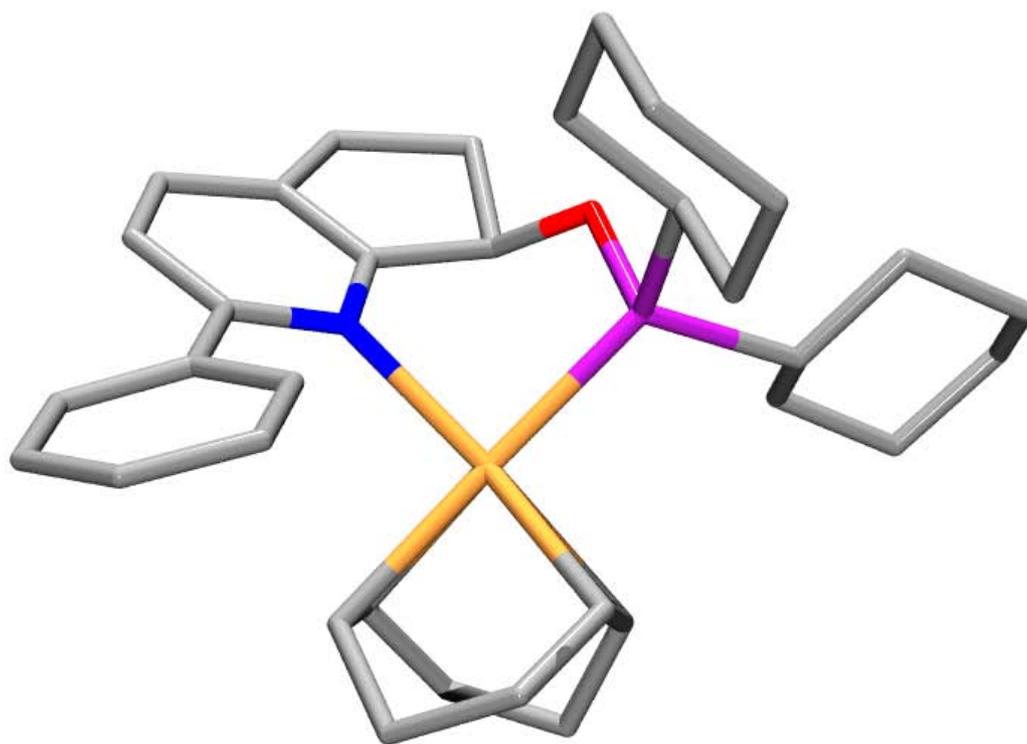




**Stefan Kaiser**

**Neue Phosphor-Pyridin-Liganden  
für die Iridium-katalysierte  
enantioselektive Hydrierung**



Cuvillier Verlag Göttingen

**Neue Phosphor-Pyridin-Liganden  
für die  
Iridium-katalysierte enantioselektive Hydrierung**

**Inauguraldissertation**

zur  
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie  
vorgelegt der  
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität Basel

von

**Stefan Kaiser**

aus

Oberkirch / Luzern

Basel 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 3-86537-593-6

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
auf Antrag von

Prof. Dr. Andreas Pfaltz

Prof. Dr. Wolf-Dietrich Woggon

Basel, den 05.07.2005

Prof. Dr. Hans-Jakob Wirz

Dekan

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2005

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

[www.cuvillier.de](http://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 3-86537-593-6

*Meinen Eltern  
in Dankbarkeit gewidmet*



*QUIDQUID AGIS,  
PRUDENTER AGAS ET RESPICE FINEM.*

[Gesta Romanorum]



Meinem geschätzten Doktorvater Prof. Dr. Andreas Pfaltz möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen für die Aufnahme in den Arbeitskreis und sein mir entgegengebrachtes Vertrauen, seine Unterstützung sowie die vielen Freiheiten, welche mir bei der Bearbeitung des gestellten Themas gewährt wurden.

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Den Mitgliedern des ganzen Arbeitskreises danke ich für die anregenden Diskussionen und das gute Arbeitsklima, speziell zu erwähnen sind die derzeitigen und früheren Kollegen aus dem Labor 204.

Ein grosser Dank geht an Sonja Mayer, deren Diplomarbeit Eingang in diese Arbeit gefunden hat. Ebenfalls haben zahlreiche Studenten im Rahmen von Praktikas bei der Synthese verschiedener Verbindungen geholfen.

Für die Bestimmung der analytischen Daten danke ich den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Departements Chemie der Universität Basel. Verschiedene NMR-Experimente wurden von Dr. Daniel Häussinger, Dr. Valentin Köhler, Dr. Klaus Kulicke, Dr. Clément Mazet, Dr. Frederik Menges und Axel Franzke aufgenommen. Dr. Heinz Nadig führte die EI- und FAB-Messungen durch. Dr. Cara Humphrey und Christian Markert kümmerten sich um die ESI-MS-Messungen. Die Elementaranalysen wurden von Werner Kirsch gemessen. Die Röntgenstrukturanalysen wurden von Markus Neuburger durchgeführt, der mir zusammen mit Dr. Silvia Schaffner bei der Strukturverfeinerung tatkräftig zur Seite stand.

Bei Dr. Sigmund Gunzenhauser und Andreas Pfiffner sowie Maurus Maier, Andreas Koller, Francis Cabrera und Manuel Hermida von der Werkstatt bedanke ich mich für wertvolle Tipps und Lösungen technischer Probleme.

Dr. Valentin Köhler, Axel Franzke und Remo Stohler bin ich zu speziellem Dank verpflichtet, da sie in stundenlanger Arbeit um die Durchsicht dieses Manuskripts besorgt waren.

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 2002 bis Juni 2005 am Departement Chemie der Universität Basel durchgeführt. Für die finanzielle Unterstützung danke ich dem SCHWEIZER NATIONALFONDS, der Förderagentur für Innovation (KTI) und der Universität Basel.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>i</b>
<b>Zusammenfassung</b>	
<b>Summary</b>	
<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Chiralität	1
1.2 Enantioselektive Hydrierung funktionalisierter Alkene	2
<b>2 Synthese von Pyridin abgeleiteter P,N-Liganden und deren Iridium-Komplexe</b>	<b>6</b>
2.1 Phosphinite	6
2.2 Phosphine	18
<b>3 Synthese substituierter Furane und Benzofurane</b>	<b>23</b>
3.1 Benzofurane	23
3.2 Furane	25
<b>4 Iridium-katalysierte enantioselektive Hydrierung</b>	<b>27</b>
4.1 Enantioselektive Hydrierung von unfunktionalisierten Alkenen	31
4.1.1 ( <i>E</i> )-1,2-Diphenylpropen	31
4.1.2 ( <i>E</i> )-2-(4'-Methoxyphenyl)-2-buten	34
4.1.3 ( <i>Z</i> )-2-(4'-Methoxyphenyl)-2-buten	36
4.1.4 2-(4'-Methoxyphenyl)-1-buten	39
4.1.5 6-Methoxy-1-methyl-3,4-dihydronaphthalin	41
4.1.6 2-(4'-Methoxyphenyl)-3-methyl-2-buten	44
4.2 Temperaturabhängigkeit der Hydrierung	49
4.2.1 ( <i>E</i> )-1,2-Diphenylpropen	50
4.2.2 ( <i>E</i> )-2-(4'-Methoxyphenyl)-2-buten	51
4.2.3 ( <i>Z</i> )-2-(4'-Methoxyphenyl)-2-buten	52
4.3 Enantioselektive Hydrierung von ( <i>E</i> )-2-Methyl-3-phenyl-2-propenol	53
4.4 Enantioselektive Hydrierung von $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern	57
4.4.1 ( <i>E</i> )-3-Phenyl-2-butensäureethylester	58
4.4.2 ( <i>E</i> )-2-Methyl-3-phenyl-2-propensäureethylester	60
4.4.3 ( <i>E</i> )-3-Methyl-5-phenyl-2-pentensäureethylester	62
4.4.4 ( <i>Z</i> )-3-Methyl-5-phenyl-2-pentensäureethylester	64
4.4.5 ( <i>E</i> )-2-Methyl-2-butensäurebenzylester	66
4.4.6 ( <i>E</i> )-3,4,4-Trimethyl-2-pentensäureethylester	68
4.5 Enantioselektive Hydrierung von <i>N</i> -(1-Phenylethyliden)-anilin	70

4.6	<i>Enantioselektive Hydrierung von Flavenderivaten</i>	74
4.6.1	Hydrierung von 2-Phenyl-4 <i>H</i> -chromen (Flaven)	75
4.6.2	Hydrierung von 2- <i>p</i> -Tolyl-4 <i>H</i> -chromen	76
4.6.3	Hydrierung von 2-(4'-Bromphenyl)-4 <i>H</i> -chromen	77
4.6.4	Hydrierung von 6-Chlor-2-(4'-chlorphenyl)-4 <i>H</i> -chromen	79
4.6.5	Hydrierung von 7-Methoxy-2-phenyl-4 <i>H</i> -chromen	80
4.7	<i>Enantioselektive Hydrierung von Furan- und Benzofuranderivaten</i>	81
4.7.1	2-Methylbenzofuran	83
4.7.2	3-Methylbenzofuran	85
4.7.3	Hydrierung von 2-(4'-Phenylbutyl)-furan	87
4.7.4	Hydrierung von 2-(4'-Phenyl-but-1'-enyl)-furan	90
4.7.5	Hydrierung von 2,5-Bis-(4'-Phenylbutyl)-furan	91
4.7.6	Hydrierung von Benzofuran-2-carbonsäureethylester	95
4.7.7	Hydrierung von Benzofuran-3-carbonsäureethylester	96
4.7.8	Hydrierung von Furan-2-carbonsäureethylester	97
4.7.9	Hydrierung von Furan-3-carbonsäureethylester	97
4.7.10	Hydrierung von 3-Furan-2'-yl-propionsäureethylester	98
<b>5</b>	<b>Röntgenstrukturen</b>	<b>102</b>
<b>6</b>	<b>Ausblick</b>	<b>116</b>
	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>118</b>
<b>7</b>	<b>Allgemeines</b>	<b>118</b>
<b>8</b>	<b>Synthesen der Ligandenvorläufer</b>	<b>121</b>
8.1	<i>Allgemeine Synthesevorschrift für die Hydrierung von Chinolinderivaten zu 5,6,7,8-Tetrahydrochinolinderivaten bei 3.5 bar Wasserstoffdruck</i>	121
8.2	<i>Synthesevorschrift für Pyridinderivate</i>	123
<b>9</b>	<b>Ligandensynthesen</b>	<b>169</b>
9.1	<i>Allgemeine Synthesevorschrift für Phosphoramine</i>	169
9.2	<i>Allgemeine Synthesevorschrift für Diaryl-Phosphinite</i>	172
9.3	<i>Allgemeine Synthesevorschrift für Dialkyl-Phosphinite</i>	183
9.4	<i>Allgemeine Synthesevorschrift für Arylphosphinoxide</i>	188
9.5	<i>Phosphinylborane</i>	192
9.6	<i>Phosphine</i>	194
<b>10</b>	<b>Komplexsynthesen</b>	<b>197</b>
10.1	<i>Allgemeine Synthesevorschrift für Ir-BAr<sub>F</sub>-Komplexe</i>	197
10.2	<i>Allgemeine Synthesevorschrift für Ir-PF<sub>6</sub>-Komplexe</i>	228
10.3	<i>Diverse Komplexe</i>	231
<b>11</b>	<b>Substratsynthesen</b>	<b>233</b>
<b>12</b>	<b>Katalysen</b>	<b>254</b>

<b>Anhang</b>	<b>A-1</b>
<b>1 Röntgenstrukturanalysen</b>	<b>A-1</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>L-1</b>



## Abkürzungsverzeichnis

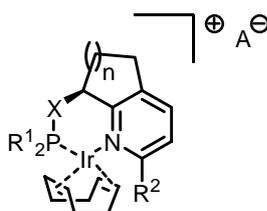
Å	Angstrøm ( $10^{-10}$ m)
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ar	aryl
BAr <sub>F</sub>	Tetrakis-(3,5-bis-(trifluormethyl)-phenyl)-borat
Bn	Benzyl
br	breit
c	Konzentration
COD	1,5-Cyclooctadien
conv.	Umsatz
Cy	Cyclohexyl
d	Doublett
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
dest.	destilliert
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigsäureethylester
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrosprayionisation
FID	Flammenionisationsdetektor, free induction decay
FTIR	Fouriertransformationsinfrarotspektrometer
ges.	gesättigt
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso
$J_{XY}$	Kopplungskonstante zwischen Kern X und Y
Kat.; cat.	Katalysator; katalytisch
Konfig.	Konfiguration
konz.	Konzentriert
LM	Lösungsmittel
M	mega
M	molar ( $\text{mol l}^{-1}$ )
M <sup>+</sup>	Molekülion
mc	Multiplett zentriert (NMR)
MTO	Methyltrioxorhenium
<i>n</i>	normal
n.b.	nicht bestimmt
NMR	Kernresonanzspektroskopie
<i>o</i>	ortho
<i>o</i> Tol	<i>ortho</i> -Tolyl
Ph	Phenyl
PHOX	Phosphinoocazolin
ppm	parts per million ( $10^{-6}$ )
Py	Pyridin
q	Quartett
rac.	racemisch
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl
<i>tert.</i>	tertiär
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TOF	turnover frequency
TON	turnover number
$t_R$	Retentionszeit

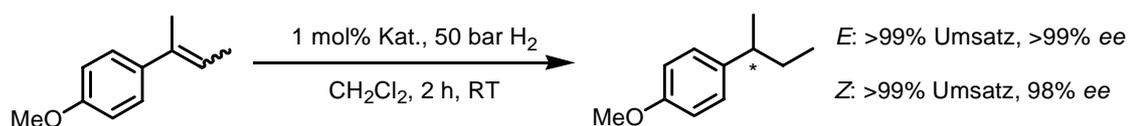
## Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Synthese für neue P,N-Liganden entwickelt, die sich von Pyridin ableiten. Die Sequenz erlaubte es, nicht nur die Ringgröße, sondern auch das Substitutionsmuster in der Pyridineinheit einfach zu variieren. Die elektronischen Eigenschaften wurden durch die Einführung von Aryl- oder Alkylsubstituenten an der Phosphoreinheit verändert (*Abbildung 1*).



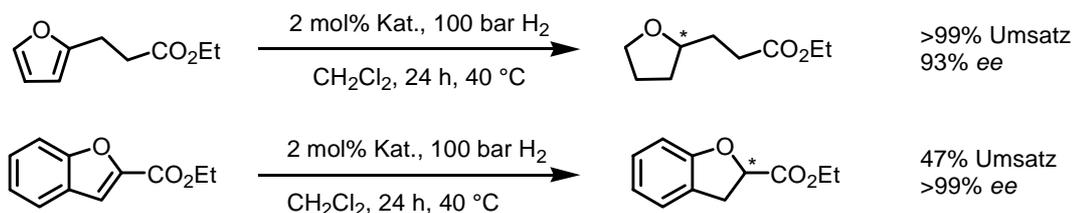
**Abbildung 1:** Variationsmöglichkeiten der neuen Katalysatoren.

Die aus der Umsetzung mit  $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$  resultierenden kationischen Iridium(I)-Komplexe zeigten neben hervorragenden Aktivitäten auch exzellente Selektivitäten in der Iridium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von unfunctionalisierten Olefinen. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse waren vergleichbar und in einigen Fällen sogar höher als jene, die mit diversen Phosphinoxazolin-Liganden erhalten wurden (*Abbildung 2*).



**Abbildung 2:** Katalytische Reduktion vom *E*- und *Z*-Substrat.

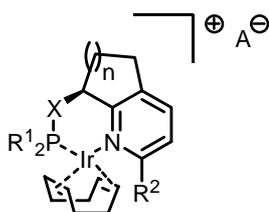
Die Anwendbarkeit der neu entwickelten Katalysatoren wurde auf substituierte Furane und Benzofurane ausgeweitet. Dabei konnten Tetrahydrofuran- respektive Dihydrobenzofuran-Derivate mit Selektivitäten von über 90% *ee* mittels asymmetrischer Hydrierung erhalten werden (*Abbildung 3*).



**Abbildung 3:** Hydrierung von Furan- und Benzofuranderivaten.

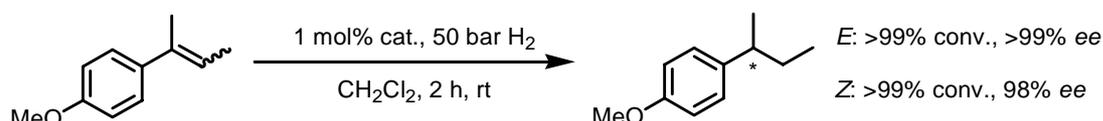
## Summary

We herein report the synthesis and application of novel P,N-ligands derived from pyridine. The modularity of the new ligands is reflected in their synthesis. Both ring size and substitution pattern of the pyridine moiety are easily varied. The electronic properties of the ligands are tunable in the phosphorus introduction step, by using either an aryl- or an alkylphosphine (*Figure 1*).



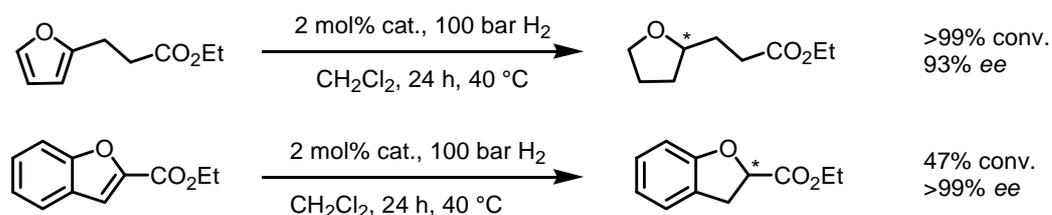
**Figure 1:** Possible variations of the catalyst.

In using this new ligand type in catalytic hydrogenation for a range of unfunctionalized olefins, we observed excellent conversions and enantioselectivities. The results are comparable, and in some cases even better, than those induced by chiral phosphino-oxazolines (*Figure 2*).



**Figure 2:** Catalytic reduction of *E*- and *Z*-substrate.

The scope of this catalyst type was extended to include the reduction of substituted furans and benzofurans. For the first time, tetrahydrofuran- and dihydrobenzofuran-derivatives were synthesized by an enantioselective hydrogenation reaction with selectivities of over 90% *ee* (*Figure 3*).



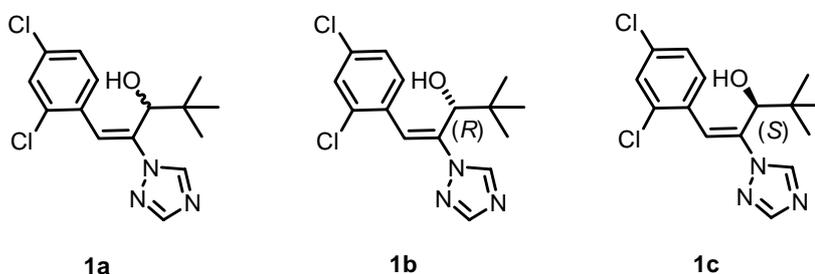
**Figure 3:** Hydrogenation of furan- and benzofuran-derivatives.

## Allgemeiner Teil

### 1 Einleitung

#### 1.1 Chiralität

Die Hände eines Menschen scheinen beim ersten Anblick gleich zu sein. Sie verhalten sich wie Bild und Spiegelbild und können aber nicht zur Deckung gebracht werden. Auch in der Chemie gibt es Verbindungen, die in zwei verschiedenen, spiegelbildlich gebauten Formen auftreten. Für diese Eigenschaft wurde der Begriff der Chiralität (*cheir*, griech.: Hand) eingeführt. Im Laufe der Jahre gewann die Chiralität immer mehr an Bedeutung, als man zu verstehen begann, dass zwei Enantiomere völlig unterschiedliche Wirkungen auf den Organismus haben können. Als Beispiel sei hier die Gruppe der Triazol-Fungizide erwähnt, welche wichtige Ergosterol-Biosynthese-Inhibitoren sind.<sup>[1]</sup> Die biologische Aktivität von 1-(2,4-Dichlorphenyl)-4,4-dimethyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-1-penten-3-ol (**1**) ist ausschliesslich auf das (*E*)-Isomer **1a** konzentriert.<sup>[2]</sup> Ob der Wirkstoff als Fungizid oder Wachstumshemmer fungiert, hängt von der Stereochemie am C3 ab. Das (*R*)-Enantiomer **1b** wirkt als Fungizid, das (*S*)-Enantiomer **1c** als Pflanzenwachstumshemmer. Die Wirkung beruht auf der Blockierung der Cytochrom P-450-abhängigen C14-Demethylierung von Lanosterol, welches als Zwischenprodukt in der Steroidsynthese von Pilzen auftritt.<sup>[3]</sup> Die wachstumshemmende Funktion beruht auf der Blockierung der Cytochrom P-450-abhängigen Oxidation der Methylgruppe am C4 von Kauren, einem Zwischenprodukt bei der Biosynthese von Gibberellin.<sup>[3]</sup>



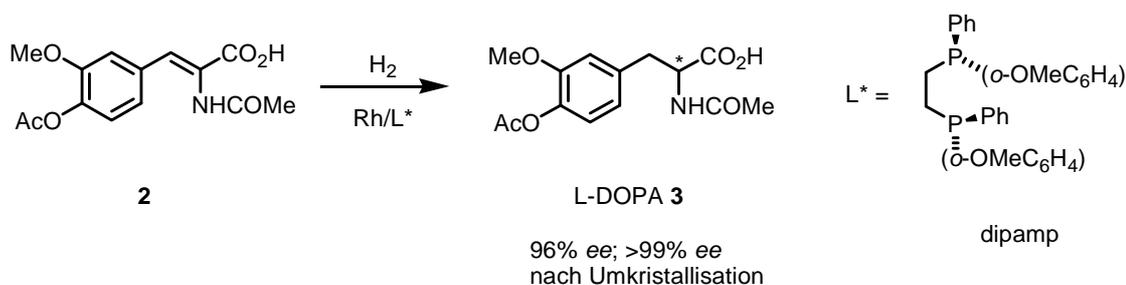
**Abbildung 4:** 1-(2,4-Dichlorphenyl)-4,4-dimethyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-1-penten-3-ol (**1**) aus der Gruppe der Triazol-Fungizide.

Dasselbe Konzept lässt sich nicht nur auf den pflanzlichen Organismus anwenden, sondern ist bei allen Lebewesen allgemein gültig. Grund dafür sind die Enzyme, welche chirale, aktive

Taschen besitzen und somit Wirkstoffe selektiv erkennen können. Durch die Herstellung von optisch reinen Wirkstoffen in der pharmazeutischen Industrie können einerseits antagonistische Wirkungen der enantiomeren Substanzen vermieden werden, andererseits wird der Körper mit inaktiven Substanzen weniger belastet, da nicht mehr das Racemat eingesetzt werden muss. Es lassen sich grob vier Wege unterscheiden, wie man zu enantiomerenreinen Verbindungen gelangen kann. Eine Möglichkeit ist die Verwendung von natürlich vorkommenden chiralen Verbindungen aus dem *chiral pool*. Eine weit häufiger eingesetzte Variante ist die *Racematspaltung*. In den letzten Jahren gewannen *enzymatische* und *mikrobiologische, asymmetrische Reaktionen* an Bedeutung. Die vierte Gruppe ist die *enantioselektive Synthese*, welche sich wiederum unterteilen lässt in die klassische Synthese mit chiralen Auxiliaren und in die asymmetrische Katalyse.<sup>[4-8]</sup> Letztere ist Gegenstand intensiver Forschung und birgt ökonomisch wie synthetisch grosses Potential.

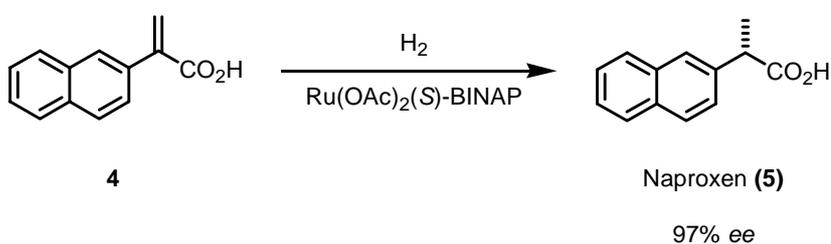
## 1.2 *Enantioselektive Hydrierung funktionalisierter Alkene*

1966 berichtete Wilkinson über einen homogenen Hydrierkatalysator  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ,<sup>[9]</sup> der in der Lage war, unter milden Reaktionsbedingungen olefinische Doppelbindungen mit molekularem Wasserstoff zu reduzieren. Horner<sup>[10]</sup> und Knowles<sup>[11]</sup> ersetzten Triphenylphosphin durch ein chirales Phosphin. Dies erlaubte, die Produkte mit moderaten Enantioselektivitäten herzustellen. Ein Meilenstein in der Entwicklung war die Verwendung von zweizähligen chiralen  $\text{C}_2$ -symmetrischen Diphosphinliganden (DIOP) auf der Basis von Weinsäure, welche von Kagan eingeführt wurden. Die kationischen Rh(I)-DIOP-Komplexe ergaben ausgezeichnete Enantiomerenüberschüsse in der Hydrierung von Dehydroaminosäuren zu den entsprechenden Aminosäure-Derivaten.<sup>[12,13]</sup> Die erste industriell genutzte asymmetrische Übergangsmetall-katalysierte Reaktion in einem grosstechnischen Prozess war die Hydrierung eines  $\alpha$ -Acylaminoacrylsäure-Derivates (**2**). Dies stellte den Schlüsselschritt in der Synthese des gegen die Parkinson'sche Krankheit wirkenden Medikaments L-DOPA (**3**) dar (*Schema 1*).<sup>[14]</sup>



**Schema 1:** Rhodium-katalysierte L-DOPA-Synthese.

Die Übergangsmetalle, welche mit geeigneten Liganden Hydrieraktivität zeigten, waren nicht auf Rhodium beschränkt. Mit den von Noyori entwickelten Ruthenium(II)-BINAP-Komplexen können  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäuren **4** mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten zu den gesättigten Produkten **5** umgesetzt werden. Das entzündungshemmende Medikament Naproxen (**5**) konnte mit einem Enantiomerenüberschuss von 97% erhalten werden (Schema 2).<sup>[15]</sup> All diese Beispiele haben gemeinsam, dass die Substrate eine zusätzliche funktionelle Gruppe aufweisen, welche während des Katalysezyklus an das Metallzentrum koordinieren kann. Dies ist notwendig, um akzeptable Umsätze und gute Enantioselektivitäten zu erreichen. Für mechanistische Aspekte der Rhodiumkatalyse sei hier auf die Arbeiten von Halpern verwiesen.<sup>[16-18]</sup>

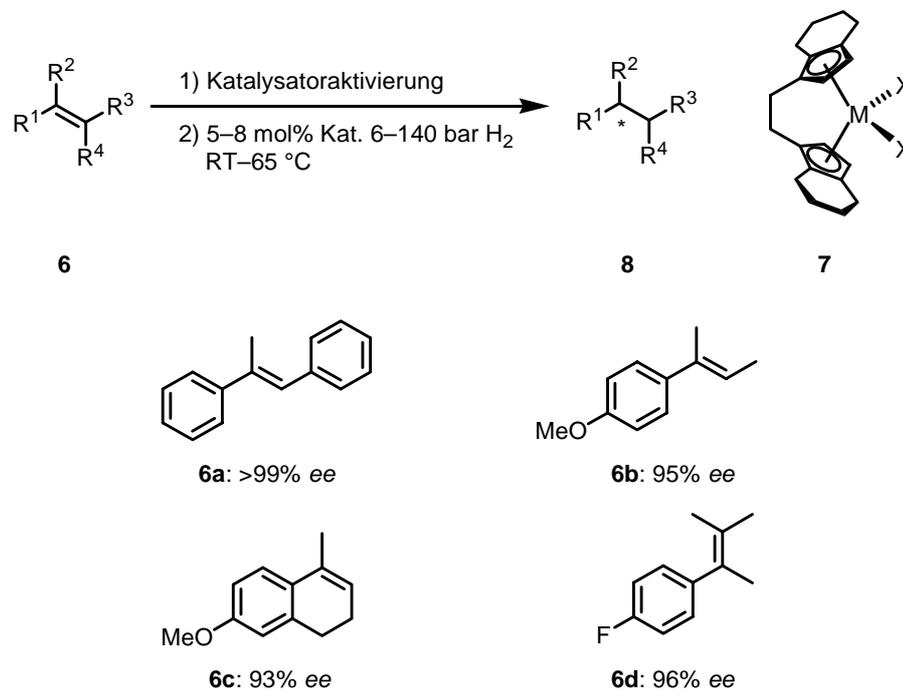


**Schema 2:** Ruthenium-katalysierte Synthese von Naproxen (**5**).

### 1.3 *Enantioselektive Hydrierung unfunctionalisierter Alkene*

Unfunktionalisierte Olefine **6** werden mit Rhodium- und Ruthenium-Katalysatoren nur mit ungenügenden Enantioselektivitäten hydriert.<sup>[19]</sup> Mit der Einführung chiraler Ziegler-Natta-ähnlicher Metallocene **7** früher Übergangsmetalle konnte ein Durchbruch verzeichnet werden. In der Hydrierung von tri- und tetrasubstituierten Alkenen **6** wurden mit dem  $C_2$ -symmetrischen Ethylenbis-(tetrahydroindenyl)-titanocen-1,1'-binaphthyl-2,2'-diolat (**7a**) von Brintzinger<sup>[20]</sup> resp. dem Dimethyl-ethylenbis-(tetrahydroindenyl)-zirconocen (**7b**) von Buchwald<sup>[21,22]</sup> gute Enantiomerenüberschüsse erzielt. Der Nachteil dieser Katalysatoren ist

die geringe Aktivität, weshalb neben relativ grossen Katalysatormengen auch lange Reaktionszeiten in Kauf genommen werden müssen (*Schema 3*).

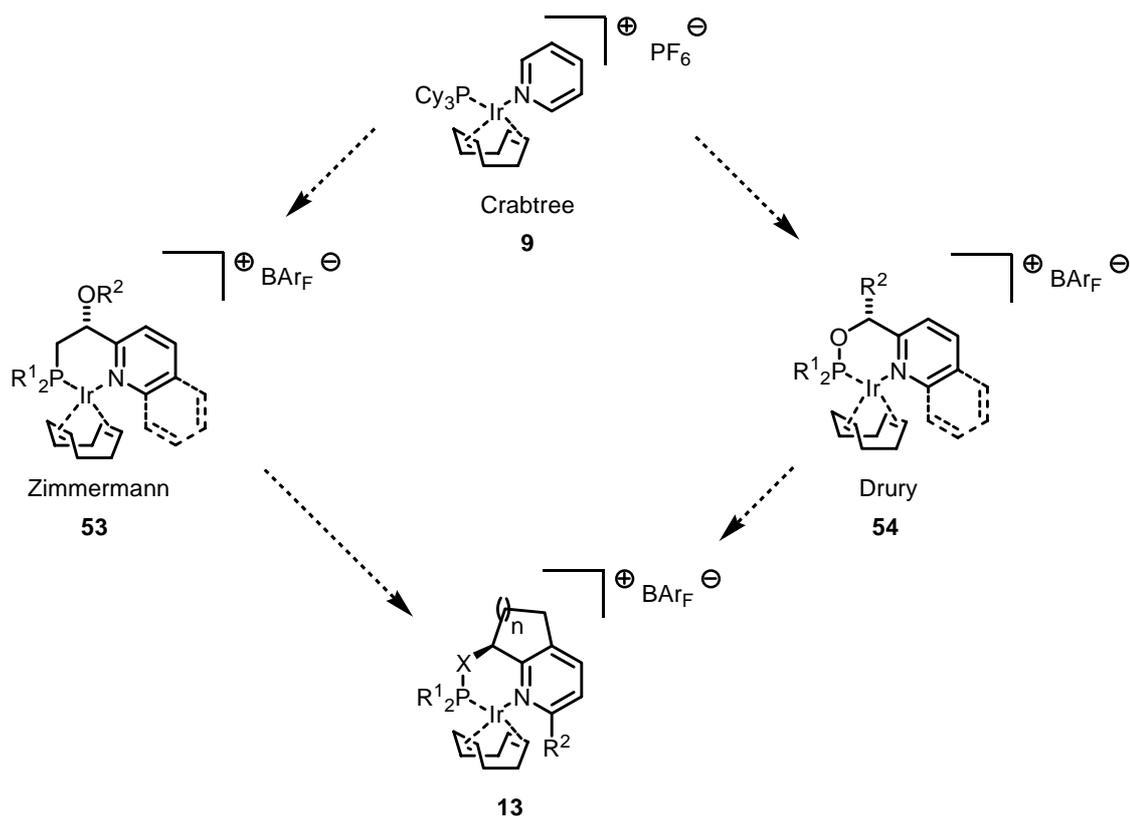


**Schema 3:** Enantioselective Hydrierung von tri- und tetrasubstituierten Olefinen **6** mit Metallocenen **7**.

## 1.4 Zielsetzung

Phosphin-Oxazoline sind in der asymmetrischen Katalyse weit verbreitet.<sup>[23]</sup> Werden sie mit  $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$  koordiniert, so entstehen potente Hydrierkatalysatoren für unfunktionale Alkene **6**.<sup>[24-35]</sup> Bis heute können eine grosse Anzahl von unfunktionierten Alkenen **6** mit beachtlichen Umsätzen und Enantiomerenüberschüssen zu den entsprechenden Alkanen **8** hydriert werden. Diese Ergebnisse lassen aber immer noch Raum für eine mögliche Selektivitätssteigerung.

Mit der Entwicklung von Liganden, welche auf Pyridine und Chinoline zurückgehen, wurde in der Arbeitsgruppe Pfaltz ein Strukturmotiv gewählt, welches jenem von Crabtree's  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PCy}_3)(\text{Py})]\text{PF}_6$  (**9**) sehr ähnlich ist.<sup>[36]</sup> Der Unterschied bestand darin, dass ein chiraler zweizähliger Ligand verwendet wurde. Nicole Zimmermann synthetisierte Phosphinderivate **10** und William Drury änderte die elektronischen Eigenschaften der Liganden, indem er Phosphinite **11** herstellte.<sup>[37]</sup>



**Abbildung 5:** Ligandenentwicklung und Variationsmöglichkeiten.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die bereits vorhandenen Pyridinliganden **10** und **11** weiterentwickelt werden. Es sollte untersucht werden, welche Einflüsse starre bicyclische Ligandenrückgrate mit unterschiedlich grossen anellierten Ringen und verschiedenen Substituenten  $\alpha$  zum Stickstoff auf die Hydrieraktivität und Selektivität haben. Die elektronischen Eigenschaften der Liganden **12** sollten durch Aryl- und Alkylsubstituenten am Phosphoratom variiert werden (*Abbildung 5*).

Die neu entwickelten Katalysatoren **13** sollten in der Hydrierung von unfunktionierten Olefinen **6** getestet werden und anschliessend in der enantioselektiven Hydrierung von neuen Substratklassen wie zum Beispiel substituierte Furane **14** und Benzofurane **15** eingesetzt werden.

## 2 Synthese von Pyridin abgeleiteter P,N-Liganden und deren Iridium-Komplexe

Im Folgenden sind die Synthesen beschrieben, welche den getrennten modularen Zugang zu Phosphiniten und Phosphinen erlauben. Die unterschiedlichen Substanzklassen sind alle von substituierten Pyridinen abgeleitet.

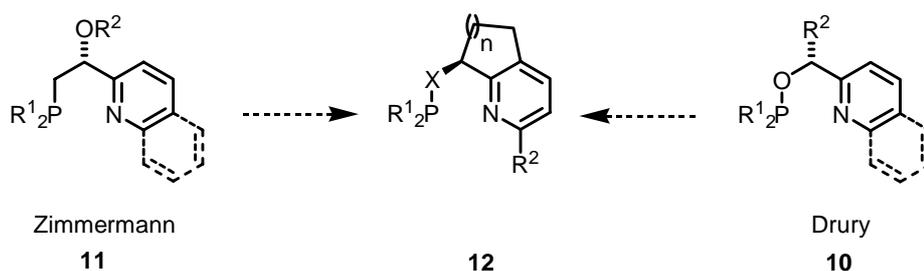
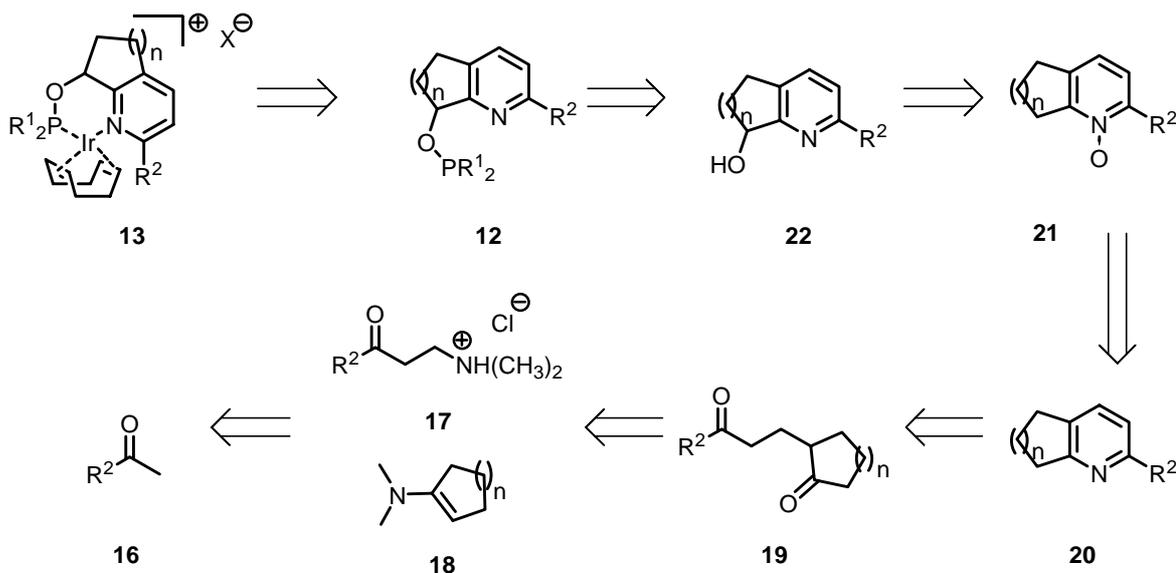


Abbildung 6: Weiterentwicklung der Pyridin-Liganden.

### 2.1 Phosphinite

#### 2.1.1 Retrosynthetische Betrachtung

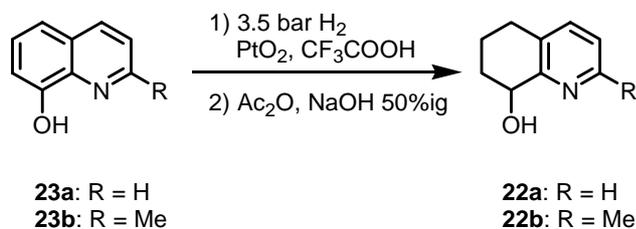
Der Zugang zu einer grossen Ligandenbibliothek ist dann gewährleistet, wenn wiederholt dieselben Syntheseschritte benutzt werden können, aber eine Vielfalt an Ausgangsstoffen eingesetzt werden können. In *Schema 4* ist die Retrosynthese aufgezeigt, welche den Zugang zu unterschiedlich substituierten Pyridin-Phosphinit-Iridium-Komplexen **13** ermöglichen sollte. Ein Keton **16** kann in einer Mannich-Reaktion zu einem  $\beta$ -Aminoketonhydrochlorid **17** umgesetzt werden. Dieses reagiert mit einem Enamin **18**, welches die Grösse des anellierten Ringes im Bicyclus festlegt, zu einem 1,5-Diketon **19**. Die anschliessende Cyclisierungsreaktion zum Pyridin **20** erfolgt mit Hydroxylammoniumhydrochlorid als Stickstoffquelle. Nach der Oxidation des Pyridins **20** zum *N*-Oxid **21** und anschliessender Boekelheide-Reaktion und Hydrolyse wird der Alkohol **22** erhalten. Nach der Einführung des Phosphorsubstituenten und anschliessender Komplexierung mit dem Metall entstehen die gewünschten Komplexe **13**.



**Schema 4:** Retrosynthese der Pyridin-Phosphinite **12**.

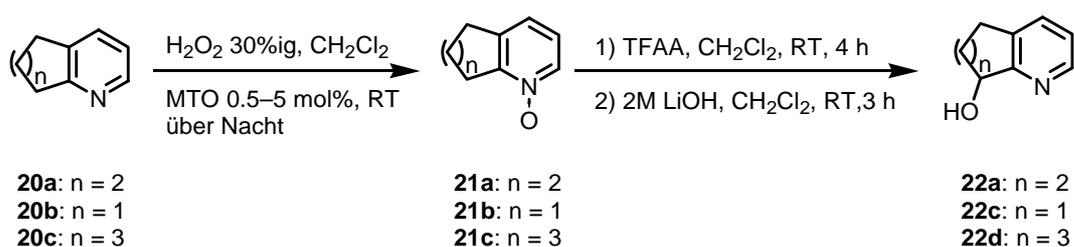
### 2.1.2 Darstellung der racemischen Alkohole

Die Synthese der Liganden **12a–c** basierend auf dem unsubstituierten 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**22a**), die sich nur in der Phosphiniteinheit unterscheiden, wurde bereits in der Diplomarbeit entwickelt.<sup>[38]</sup> Dieselbe Route konnte für die Herstellung von 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinaldin (**22b**) verwendet werden. Wie von Vierhapper beschrieben, waren die Ausbeuten bei der Hydrierung des nicht heteroaromatischen Ringes schlecht, wenn zum einen Substituenten an der C6- oder C8-Position am Chinolin vorhanden waren und zum anderen Alkylsubstituenten am Pyridinteil fehlten.<sup>[39-41]</sup> In der Tat konnte mit der genannten Synthesvariante (*Schema 5*), welche eine aufwendige Reinigungsprozedur erforderte nur 27% vom 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**22a**) und 13% des 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinaldin (**22b**) isoliert werden.



**Schema 5:** Syntheseroute zum 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**22a**) und 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinaldin (**22b**).

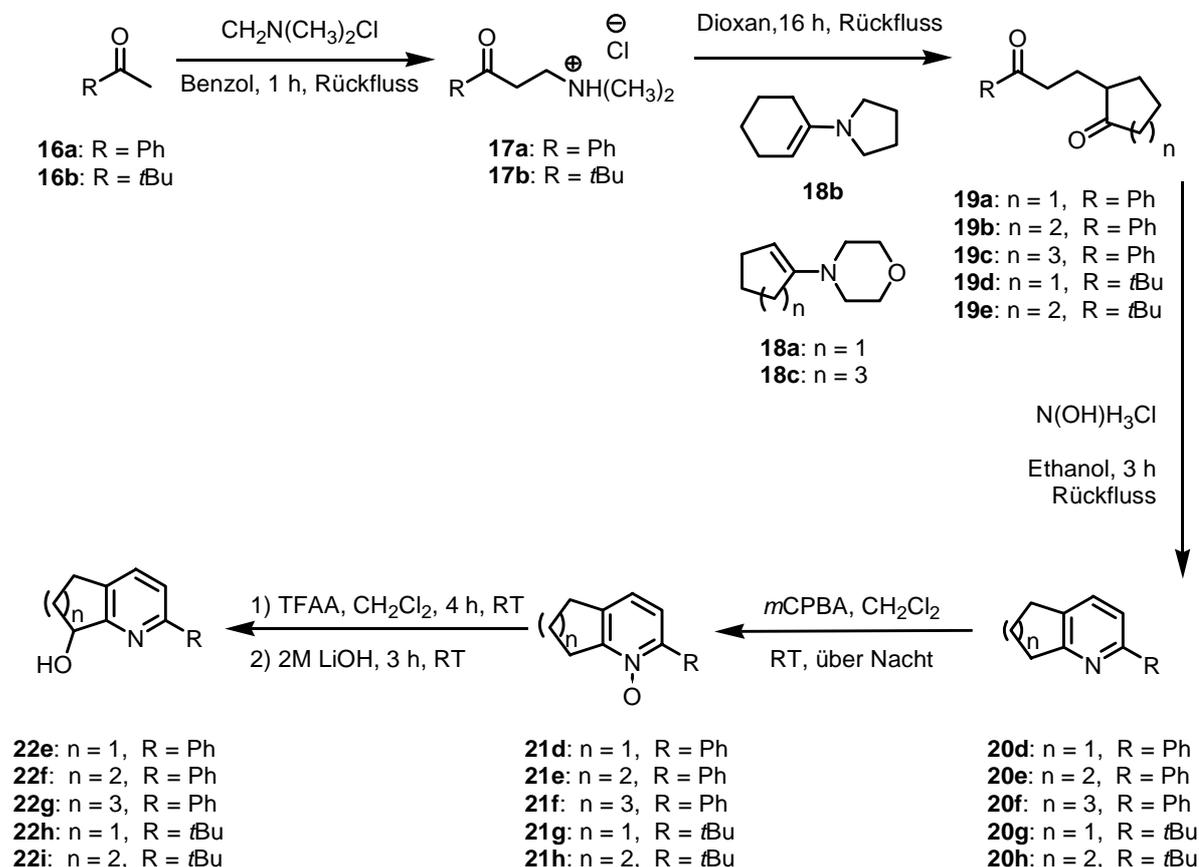
Ein weit effizienterer Syntheseweg war eine Boekelheide-Reaktion (*Schema 6*).<sup>[42-44]</sup> Bei dieser Reaktion wurde ein *N*-Oxid **21**, welches in  $\alpha$ -Position eine Alkylgruppe trägt mit einem Säureanhydrid zum Acetat umgelagert. Das kommerziell erhältliche 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin (**20a**) wurde mit Methyltrioxorhenium als Katalysator und 30%iger Wasserstoffperoxidlösung quantitativ zum *N*-Oxid **21** umgesetzt,<sup>[45]</sup> wodurch 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-*N*-Oxid (**21a**) in reiner Form erhalten wurde. Das Produkt konnte je nach Bedarf nochmals in Diethylether umkristallisiert werden. Führte man die Reaktion in einem Massstab über 15.0 mmol 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin (**20a**) durch, so wurde das Reaktionsgemisch immer braun und die Ausbeuten verschlechterten sich. Die Boekelheide-Reaktion führte man mit Trifluoressigsäureanhydrid durch, wobei das intermediär entstehende Trifluoracetat nicht isoliert wurde, sondern direkt mit 2 M Lithiumhydroxidlösung in Dichlormethan zum 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**22a**) umgesetzt wurde.<sup>[42-44]</sup> Die Ausbeuten lagen um rund 40% höher als bei der Synthese über eine heterogene Hydrierung. Ebenfalls nach diesem Schema konnten 6,7-Dihydro-5*H*-[1]pyridin-*N*-Oxid (**21b**) und 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]-pyridin-*N*-Oxid (**21c**) erhalten werden, wobei nur 0.5 mol% Methyltrioxorhenium benötigt wurden. Führte man die Boekelheide-Umlagerung bei 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]-pyridin-*N*-Oxid (**21c**) mit Trifluoressigsäureanhydrid und die anschließende Verseifung mit Lithiumhydroxid durch, so wurde nur Eliminierungsprodukt, Keton und 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]-pyridin (**20c**) isoliert. Besser geeignet war Essigsäureanhydrid für die Umlagerungsreaktion und Natronlauge für die Esterhydrolyse.<sup>[46-48]</sup>



**Schema 6:** Boekelheide-Reaktion und Transformation von Pyridinderivaten **20a–c** zum Alkohol **22a,c,d**.

*Schema 7* zeigt den Syntheseweg zu den trisubstituierten Pyridinalkoholen **22**. In einer Mannichreaktion mit *N,N*-Dimethyl-methyleniminiumchlorid wurde Acetophenon (**16a**) beziehungsweise 3,3-Dimethyl-2-butanon (**16b**) zum  $\beta$ -Aminoketonhydrochlorid **17** umgesetzt.<sup>[49]</sup> *N,N*-Dimethyl-methyleniminiumchlorid löste sich unter Erhitzen am Rückfluss langsam auf, und das reine Produkt **17** fiel nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur als farbloser Feststoff in Ausbeuten von 82% bis 86% aus. Die 1,5-Diketone **19** wurden durch  $\alpha$ -

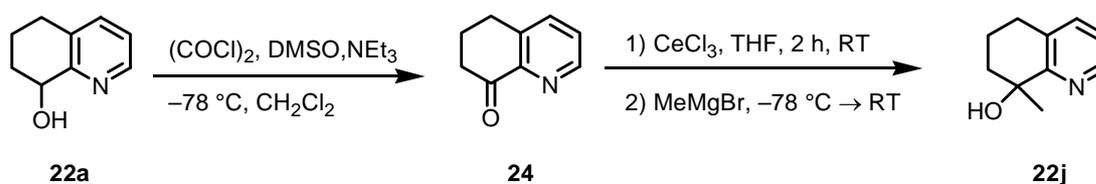
Funktionalisierung der entsprechenden als Enamine **18** maskierten cyclischen Ketone erhalten.<sup>[50,51]</sup> Die trisubstituierten Pyridine **20** entstanden nach der Cyclisierungsreaktion in kochendem Ethanol unter Verwendung von Hydroxylaminhydrochlorid in guten Ausbeuten.<sup>[51,52]</sup>



**Schema 7:** Reaktionssequenz zu den trisubstituierten Pyridinalkoholen **22e–i**.

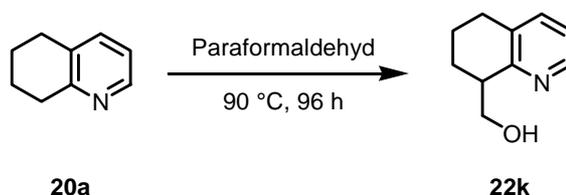
Die Oxidation des Stickstoffes zum *N*-Oxid **21** war bei höher substituierten Pyridinen **20d–h** mit Methyltrioxorhenium als Katalysator und 30%iger Wasserstoffperoxidlösung erfolglos. Daher musste auf *meta*-Chlorperbenzoesäure zurückgegriffen werden. Die *N*-Oxide **21d–h** konnten ebenfalls unter milden Reaktionsbedingungen und nach säulenchromatographischer Reinigung als farblose Feststoffe in Ausbeuten zwischen 70% und 87% erhalten werden. Die Boekelheide-Reaktion mit Trifluoressigsäureanhydrid und die anschließende Verseifung mit Lithiumhydroxid führte bei 2-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-*N*-Oxid (**21f**) nicht zum gewünschten Alkohol **22g** sondern zum Eliminierungsprodukt.<sup>[42-44]</sup> Deshalb führte man die Umlagerungsreaktion und die darauffolgende Hydrolyse mit Essigsäureanhydrid und Natronlauge durch.<sup>[46-48]</sup>

Um den sterischen Anspruch im Liganden **12** weiter zu vergrössern, kommen nicht nur Substituenten am Pyridinring in Frage sondern auch im anellierten gesättigten Ring. Dabei bietet sich die C8-Position an. Die Überführung des Alkohols **22a** in ein Keton **24** und anschliessende Grignardreaktion liesse einen tertiären Alkohol **22j** entstehen. Mittels einer Swern-Oxidation konnte 8-Carbonyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**24**) mit >90% erhalten werden (*Schema 8*).<sup>[53,54]</sup> Oxidationen mit Pyridiniumchlorchromat sowie aktiviertem Mangandioxid schlugen fehl, da wahrscheinlich das Produkt als Ligand an das Metall koordiniert, und daher nie isoliert werden konnte. Verwendete man für die Grignardreaktion anstelle von Methylmagnesiumbromid und Certrichlorid, Methyllithium und andere Lewisäuren wie Trifluorboran oder Lithiumbromid, so konnte maximal 20% Produkt **22j** isoliert werden. Nach zweitägiger kontinuierlicher Extraktion mit Dichlormethan konnte das gewünschte Produkt **22j** mit einer Ausbeute von 58% isoliert werden.



**Schema 8:** Synthese zum 8-Hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**22j**).

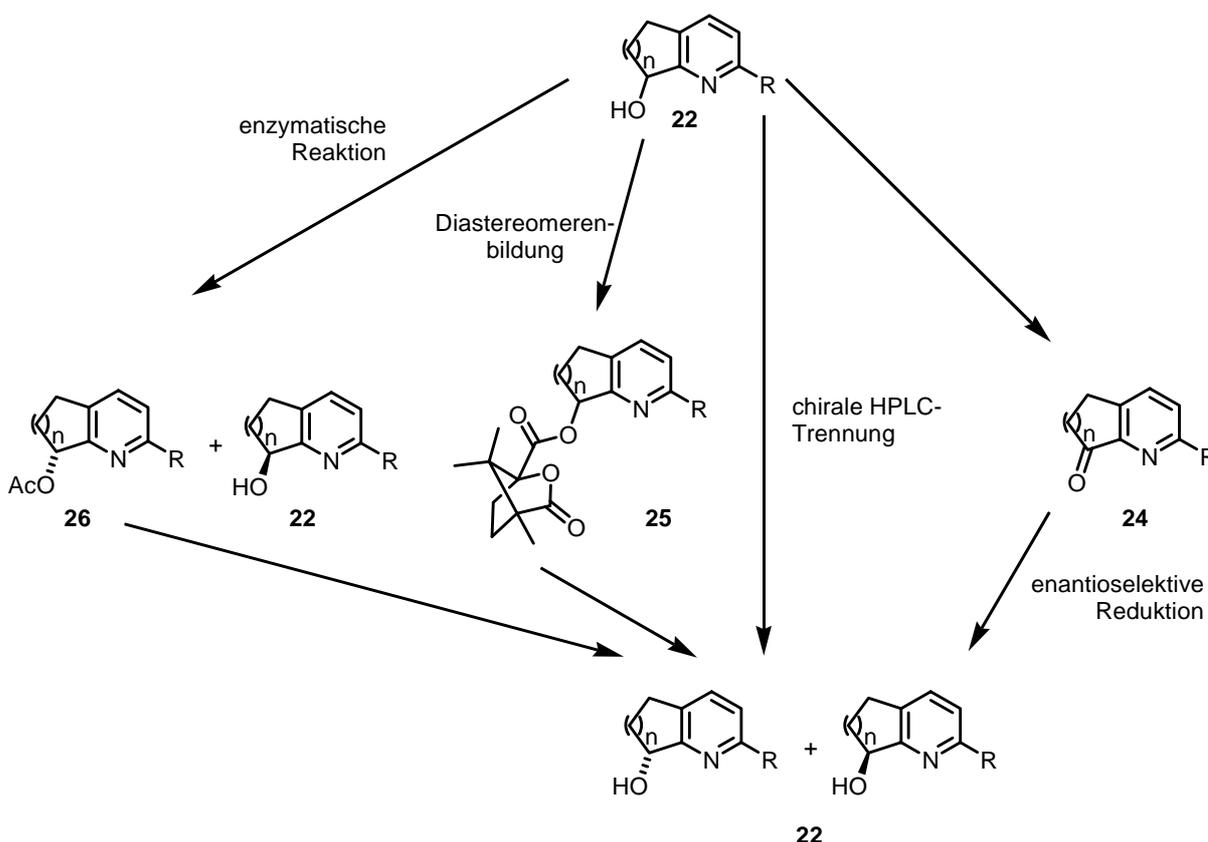
Es wurden nicht nur die Ringgrösse des gesättigten anellierten Ringes und der sterische Anspruch am Pyridin sowie am stereogenen Zentrum variiert, sondern auch die Grösse des chelatisierenden Ringes. Dies wurde gemäss einer Syntheseveriante von Bodo erreicht.<sup>[55]</sup> Bei der Reaktion wurde 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin (**20a**) in reinem Paraformaldehyd in einer verschlossenen Youngampulle bei  $90^\circ\text{C}$  während 96 Stunden gerührt, wobei das Produkt **22k** mit einer Ausbeute von 32% isoliert werden konnte und nicht umgesetztes Edukt **20a** wiedergewonnen werden konnte (*Schema 9*).



**Schema 9:** Darstellung von 8-Hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**22k**).

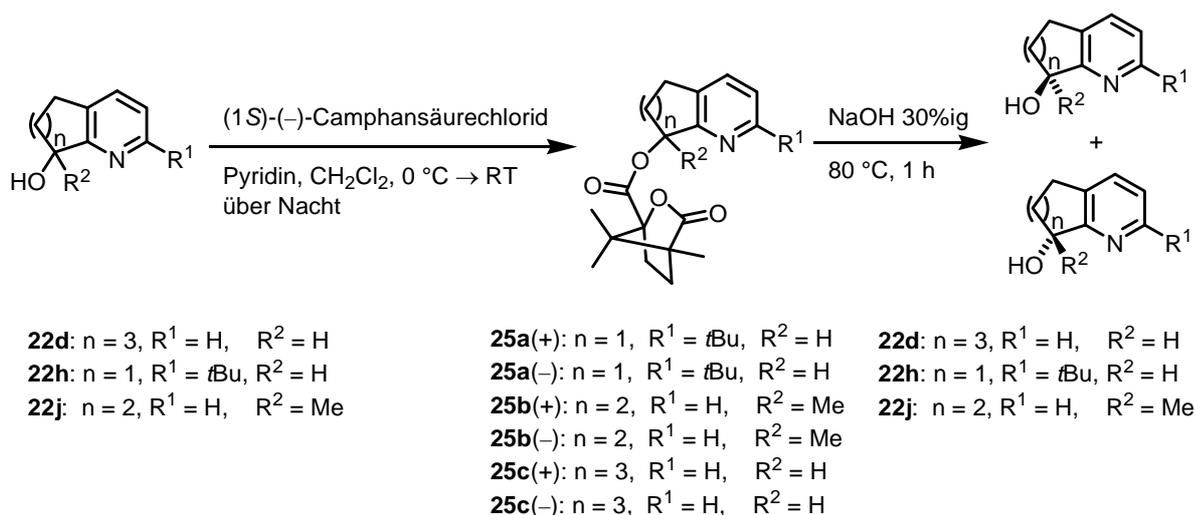
### 2.1.3 Trennung der racemischen Alkohole in die Enantiomere

Mit den in *Kapitel 2.1.2* beschriebenen Methoden konnten die Alkohole **22** nur als Racemate gewonnen werden. *Abbildung 7* gibt einen Überblick über die in dieser Arbeit verwendeten Systeme, welche zur Auftrennung der Racemate in die einzelnen Enantiomere dienen sollten.



**Abbildung 7:** Trennung eines Racemates in die Enantiomere.

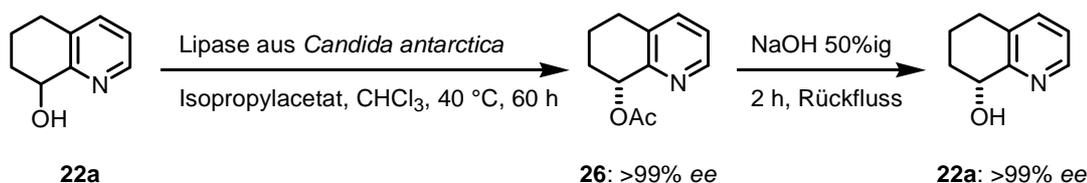
Der einfachste Weg zu den enantiomerenreinen Alkoholen führte über die Trennung des Racemats auf einer semipreparativen chiralen HPLC-Säule, wodurch der Zugang zu beiden Enantiomeren von **22a–c,e–g,i** und **22k** ermöglicht wurde. Bei **22d,h** und **22j** konnte keine ausreichende Trennung der Enantiomeren mit der HPLC-Technik erreicht werden, daher wurden diese in Diastereomerenpaare **25** überführt.



**Schema 10:** Synthese von Camphansäurederivaten **25**.

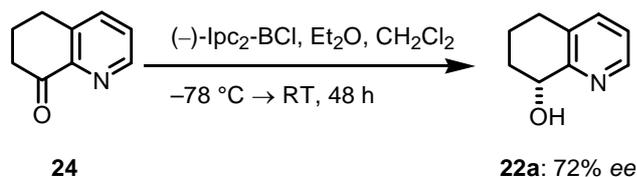
Die Wahl des chiralen Auxiliars fiel auf (1*S*)-(-)-Camphansäurechlorid und nicht auf (1*S*)-Campher-10-sulfonylchlorid wie früher,<sup>[38]</sup> da nur die Camphansäurederivate **25** alle mit Natronlauge wieder zu den Alkoholen **22d,h** und **22j** verseift werden konnten, was bei den Sulfonaten nicht gelang. Die Trennung der Camphansäurederivate **25a–c** durch Umkristallisation erwies sich als schwierig und gelang in keinem Fall. Eine ausreichende Trennung der Diastereomere von **25a** konnte durch säulenchromatographische Reinigung erhalten werden. Bei **25b** und **25c** wurde nur eine ungenügende Trennung erreicht. Abhilfe schuf dabei die chirale semipreparative HPLC, mit der das Gemisch getrennt werden konnte.

Enzymatische Reaktionen sind eine weit verbreitete Methode der Racematspaltung. Es lag daher nahe, 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**22a**) einer enzymatisch katalysierten Acetylierung zu unterwerfen. Aus Arbeiten von Uenishi ging hervor, dass immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica* selektiv nur ein Enantiomer von Pyridinalkoholen zu acetylieren vermag.<sup>[56,57]</sup> In der Tat erlaubte dieses Enzym die Umsetzung von (*R*)-(-)-8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**22a**) zum (*R*)-(+)-8-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**26**) mit einem Enantiomerenüberschuss von >99% (*Schema 11*). Die Schwierigkeit in der Reaktionsführung bestand allerdings darin, den Zeitpunkt von 50% Umsatz zu bestimmen. Dies wurde mittels GC-Analytik und Dodecan als internem Standard versucht, was aber nicht exakt gelang. Daher wies das verbleibende (*S*)-(+)-8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**22a**) einen Enantiomerenüberschuss von 64% auf.



**Schema 11:** Enzymatische Acetylierung von 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**22a**).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zusätzlich zwei weitere Varianten durchgeführt, um zu optisch reinen Pyridinalkoholen **22** zu gelangen. Beide bedienten sich der Reduktion eines prochiralen Ketons **24**. In *Schema 12* ist die enantioselective Reduktion von 8-Carbonyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**24**) mittels (–)-Chloro-diisopinocampheylboran ( $\text{Ipc}_2\text{-BCl}$ ) dargestellt, welche auf Brown zurückgeht.<sup>[58,59]</sup> Er konnte zeigen, dass dieses Verfahren auch für die Reduktion von heteroaromatischen Alkylketonen geeignet war. Der einzige Nachteil bestand darin, dass zwei Äquivalente des Boranreagens verwendet werden mussten, da das erste Äquivalent an den Stickstoff des Pyridinringes koordinierte.



**Schema 12:** Enantioselective Reduktion von 8-Carbonyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**24**) mit (–)-Chloro-diisopinocampheylboran.

(*R*)-(–)-8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**22a**) konnte mit einem Enantiomerenüberschuss von 72% und einer Ausbeute von 84% erhalten werden. Die Erhöhung des Enantiomerenüberschusses auf über 99% aus dem optisch angereicherten Öl durch Umkristallisation war nicht möglich.

Eine ebenfalls weitverbreitete Synthese in der organischen Chemie ist die Corey-Itsuno-Reaktion, welche katalytische Mengen an Oxazaborolidinen verwendet.<sup>[60,61]</sup> Obwohl Martine Keenan beobachtet hatte, dass bei der Reduktion von Pyridinalkylketonen nahezu racemische Alkohole generiert wurden,<sup>[62]</sup> versuchte man trotzdem eine Variante mit allylgeschütztem Stickstoff, welche in *Schema 13* dargestellt ist.<sup>[63]</sup>