



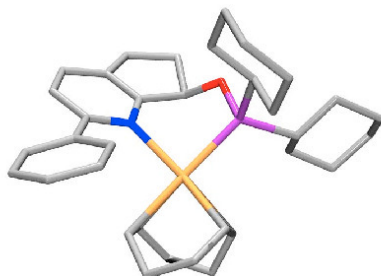
Stefan Kaiser (Autor)

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



Stefan Kaiser

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



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2450>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

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.^[1] 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.^[2] 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.^[3] 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.^[3]

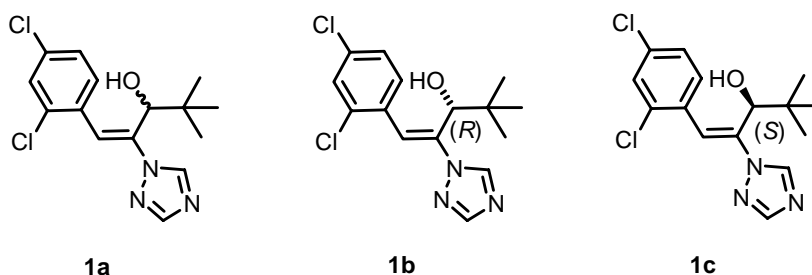


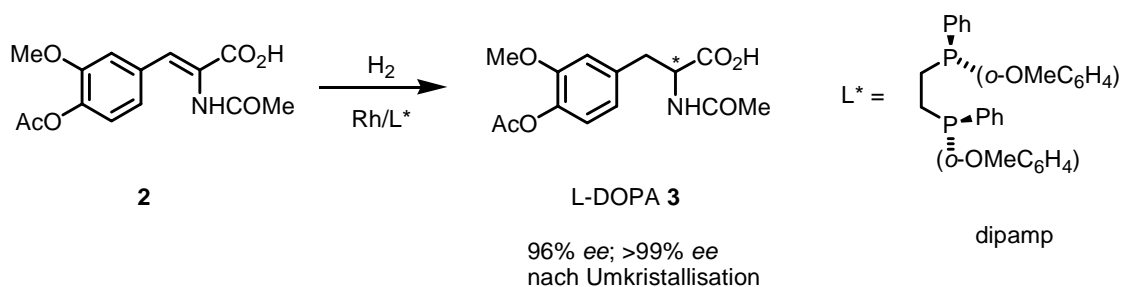
Abbildung 4: 1-(2,4-Dichlorphenyl)-4,4-dimethyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-1-penten-3-ol (**1**) aus der Gruppe der Triazol-Fungizide.

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.^[4-8] Letztere ist Gegenstand intensiver Forschung und birgt ökonomisch wie synthetisch grosses Potential.

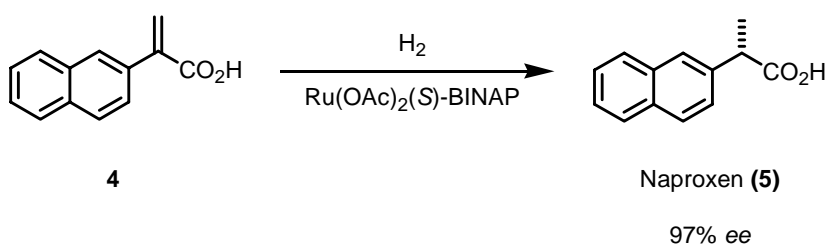
1.2 *Enantioselektive Hydrierung funktionalisierter Alkene*

1966 berichtete Wilkinson über einen homogenen Hydrierkatalysator $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$,^[9] der in der Lage war, unter milden Reaktionsbedingungen olefinische Doppelbindungen mit molekularem Wasserstoff zu reduzieren. Horner^[10] und Knowles^[11] 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 C_2 -symmetrischen Diphosphinliganden (DIOP) auf der Basis von Weinsäure, welche von Kagan eingeführt wurden. Die kationischen $\text{Rh}(\text{I})$ -DIOP-Komplexe ergaben ausgezeichnete Enantiomerenüberschüsse in der Hydrierung von Dehydroaminosäuren zu den entsprechenden Aminosäure-Derivaten.^[12,13] Die erste industriell genutzte asymmetrische Übergangsmetall-katalysierte Reaktion in einem grosstechnischen Prozess war die Hydrierung eines α -Acylaminoacrylsäure-Derivates (**2**). Dies stellte den Schlüsselschritt in der Synthese des gegen die Parkinson'sche Krankheit wirkenden Medikaments L-DOPA (**3**) dar (*Schema 1*).^[14]



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 α,β -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).^[15] 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.^[16-18]

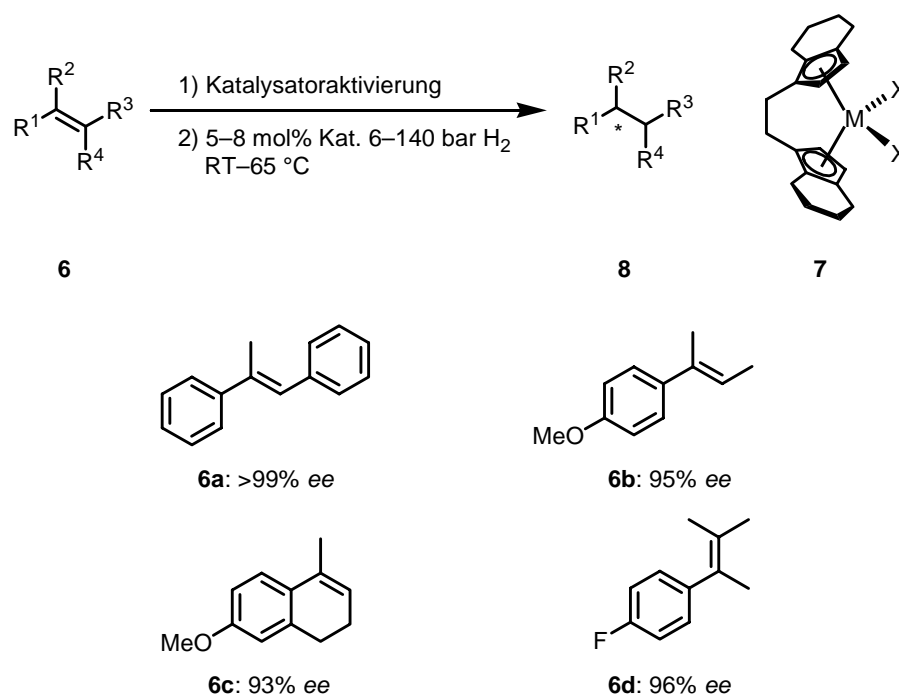


Schema 2: Ruthenium-katalysierte Synthese von Naproxen (**5**).

1.3 *Enantioselektive Hydrierung unfunctionalisierter Alkene*

Unfunktionalisierte Olefine **6** werden mit Rhodium- und Ruthenium-Katalysatoren nur mit ungenügenden Enantioselektivitäten hydriert.^[19] 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^[20] resp. dem Dimethyl-ethylenbis-(tetrahydroindenyl)-zirconocen (**7b**) von Buchwald^[21,22] 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.^[23] Werden sie mit $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$ koordiniert, so entstehen potente Hydrierkatalysatoren für unfunktionale Alkene **6**.^[24-35] 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.^[36] 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.^[37]

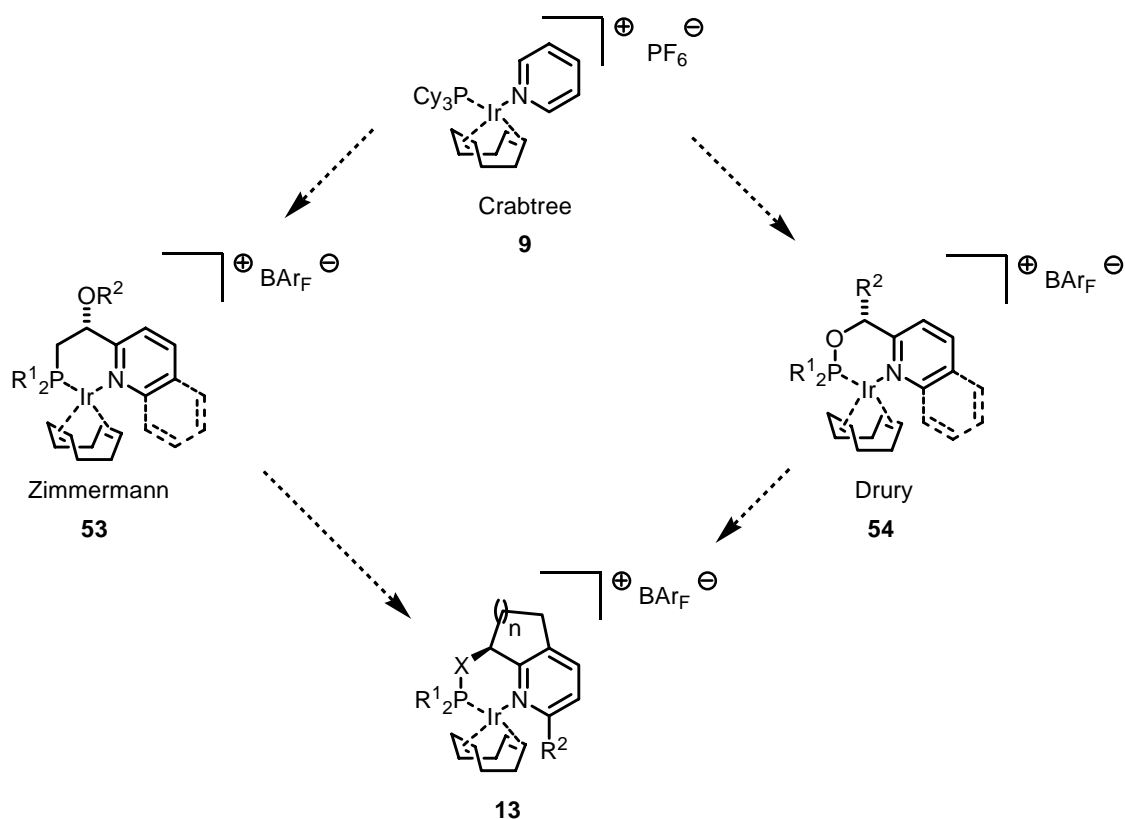


Abbildung 5: Ligandenentwicklung und Variationsmöglichkeiten.

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 α 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.

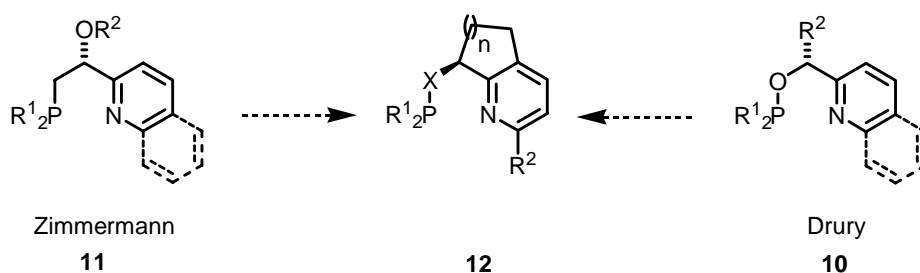
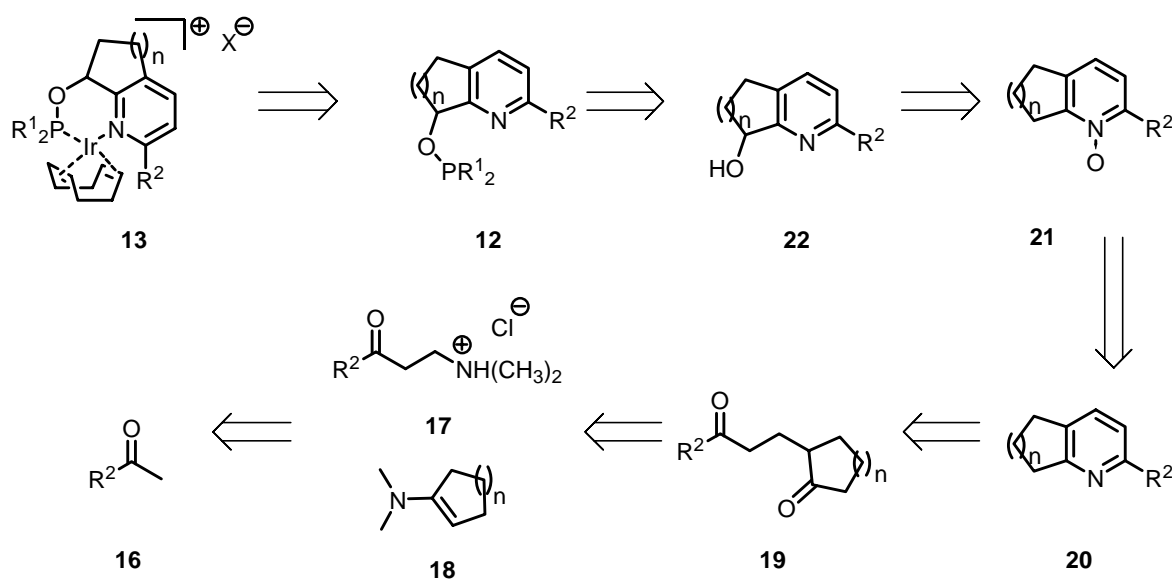


Abbildung 6: Weiterentwicklung der Pyridin-Liganden.

2.1 Phosphinite

2.1.1 Retrosynthetische Betrachtung

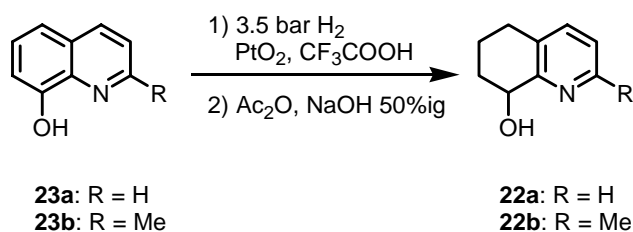
Der Zugang zu einer grossen Ligandenbibliothek ist dann gewährleistet, wenn wiederholt dieselben Syntheseschritte benutzt werden können, aber eine Vielfalt an Ausgangsstoffen eingesetzt werden können. In *Schema 4* ist die Retrosynthese aufgezeigt, welche den Zugang zu unterschiedlich substituierten Pyridin-Phosphinit-Iridium-Komplexen **13** ermöglichen sollte. Ein Keton **16** kann in einer Mannich-Reaktion zu einem β -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**.

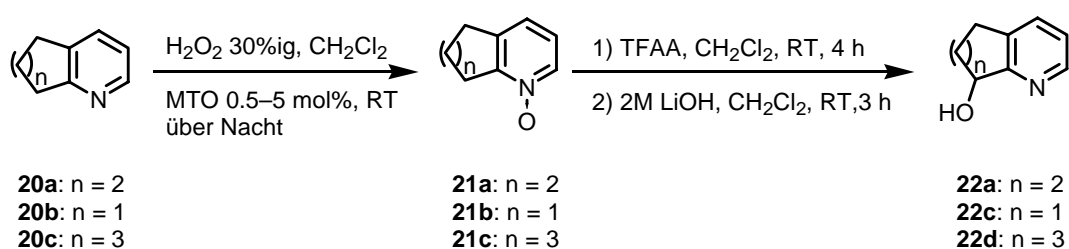
2.1.2 Darstellung der racemischen Alkohole

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.^[38] 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.^[39-41] 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**).

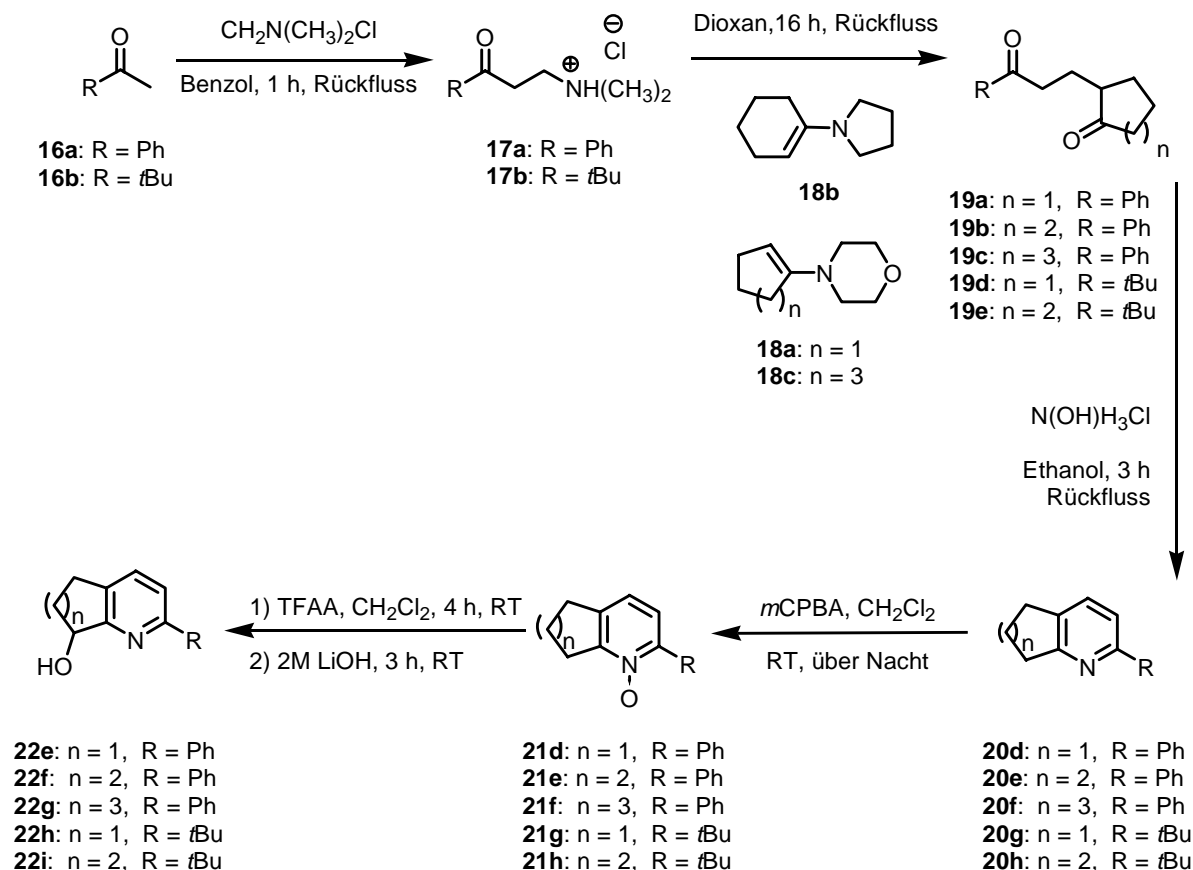
Ein weit effizienterer Syntheseweg war eine Boekelheide-Reaktion (*Schema 6*).^[42-44] Bei dieser Reaktion wurde ein *N*-Oxid **21**, welches in α -Position eine Alkylgruppe trägt mit einem Säureanhydrid zum Acetat umgelagert. Das kommerziell erhältliche 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin (**20a**) wurde mit Methyltrioxorhenium als Katalysator und 30%iger Wasserstoffperoxidlösung quantitativ zum *N*-Oxid **21** umgesetzt,^[45] 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.^[42-44] 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.^[46-48]



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 β -Aminoketonhydrochlorid **17** umgesetzt.^[49] *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 α -

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



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.^[42–44] Deshalb führte man die Umlagerungsreaktion und die darauffolgende Hydrolyse mit Essigsäureanhydrid und Natronlauge durch.^[46–48]