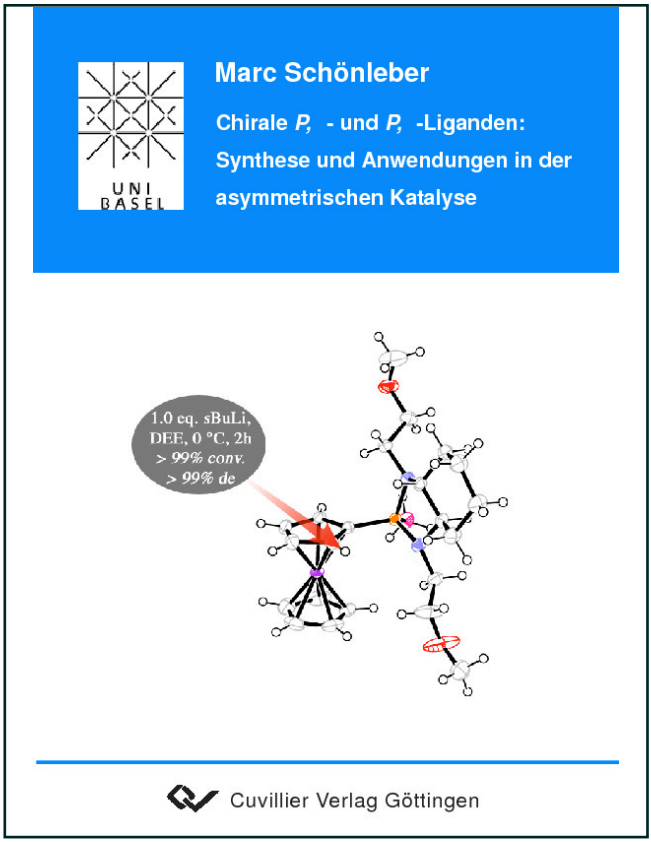
Marc Schönleber (Autor)

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




https://cuvillier.de/de/shop/publications/2500

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: https://cuvillier.de

## Allgemeines

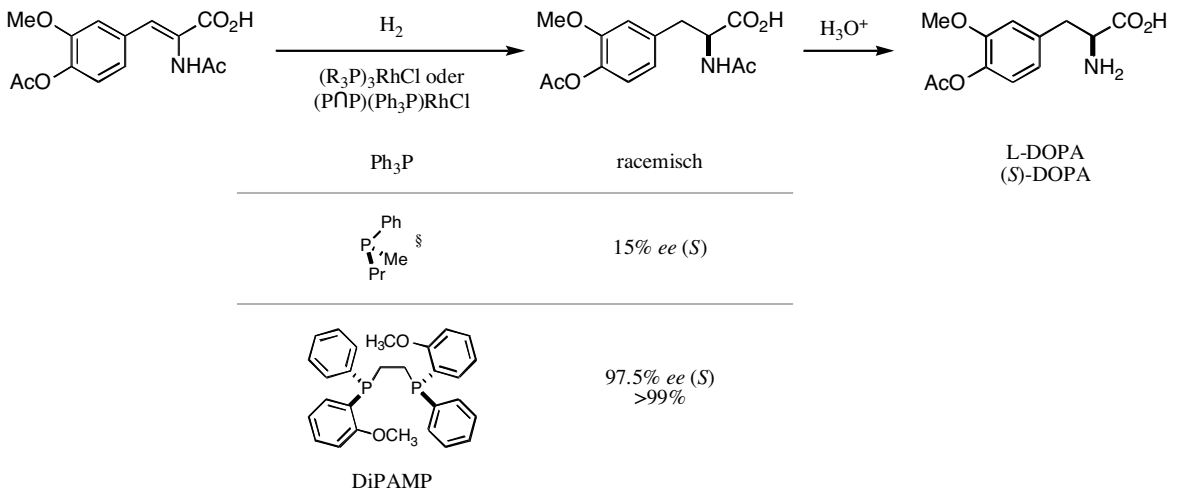
Um chirale Moleküle *enantiomerenrein* synthetisieren zu können, gibt es im Wesentlichen vier Vorgehensweisen:

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*.

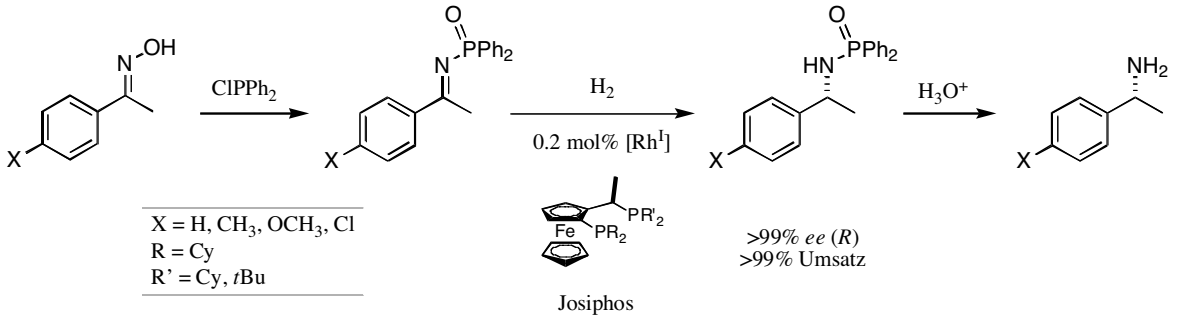
## Asymmetrische Katalyse[1a, 1b]

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**).

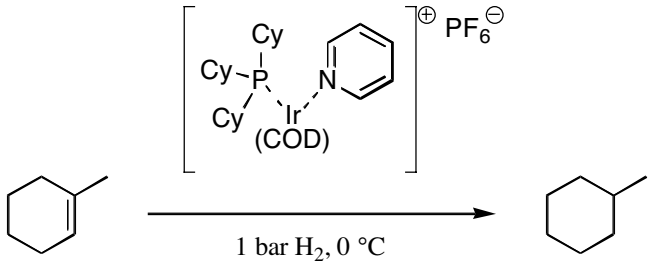
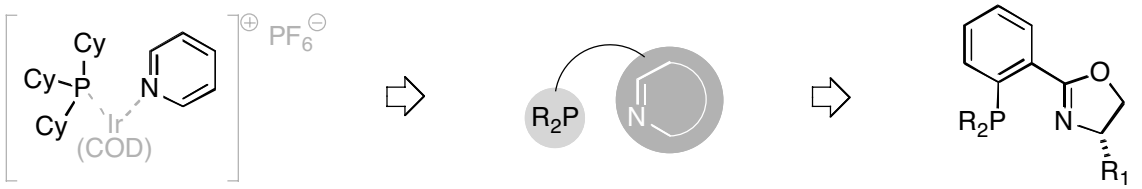



**Abbildung 2.1.** *Crabtree-Katalysator und dessen Anwendung*. Cy = Cyclohexyl, COD = 1,5-Cyclooctadien.

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**).

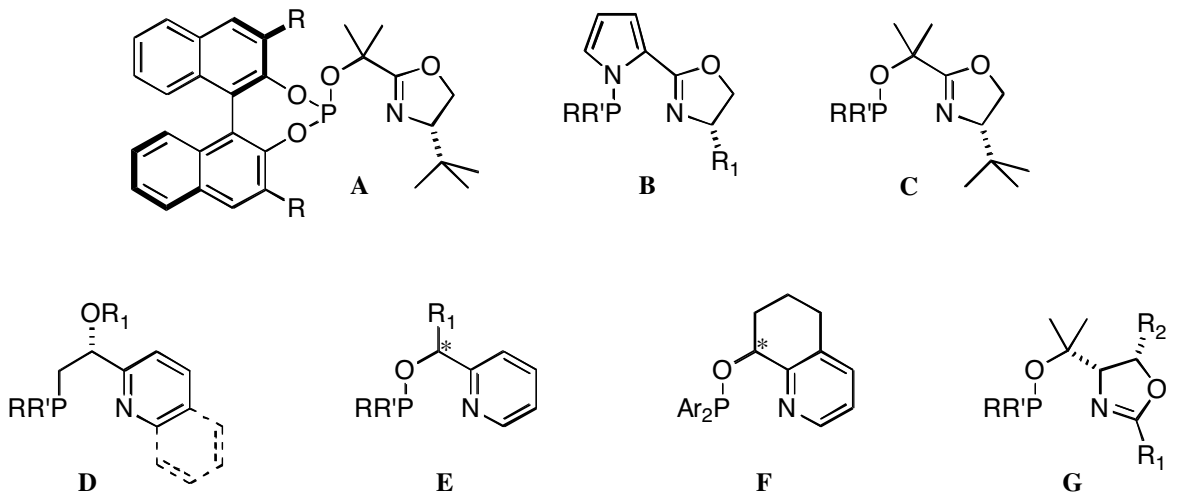



**Abbildung 2.3.** *Variationen der PHOX-Struktur zu neuen P,N-Liganden.*

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**).

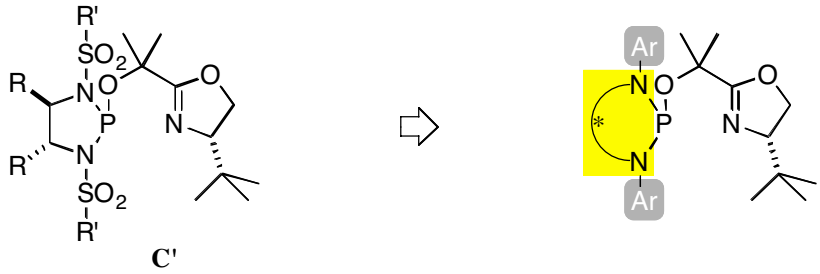



**Abbildung 2.4.** *Modularer Aufbau der P,N-Liganden*. Ar = Aryl-Modul, N ∩ N* = chirales Diamin-Modul.

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.