



2 Einleitung

2.1 Allgemeines

2.1.1 Katalyse

Die globalen Ziele von Energieeffizienz, Nachhaltigkeit, Ökonomie, sowie Ökologie sind unumgänglich mit der Entwicklung perfektionierter katalytischer Prozesse verknüpft.^[1] Dementsprechend werden in etwa 80% aller industriellen Syntheseverfahren Katalysatoren eingesetzt.^[2] Moderne Katalysatoren ermöglichen energieeffiziente und atomökonomische^[3] Umsetzungen von einfachen Grundchemikalien zu höherwertigen Produkten.^[4] Durch die Entwicklung effizienter Katalysatorsysteme können Reaktionsabläufe verbessert, als auch völlig neue Reaktionen ermöglicht werden. Die Grundvoraussetzung für die gezielte Entwicklung effizienter Katalysatoren liegt in einem fundierten Verständnis der Katalysatoreigenschaften, die in dem Zusammenhang von Struktur und Reaktivität begründet sind. Dementsprechend sollte nach einem Bericht des *Basic Energy Sciences Advisory Committee* das Hauptziel der Forschung im Bereich der Katalyse im 21. Jahrhundert auf das Verständniss von Katalysatoren und dem daraus resultierenden rationalen Katalysatordesign ausgerichtet sein.^[5]

2.1.2 Die Liaison von Phosphanliganden und Edelmetallen

Der überwiegende Teil homogener Katalysatoren basiert auf Metallkomplexen der Edelmetalle, die es ermöglichen außergewöhnliche Transformationen durchzuführen.^[51] Je nach Metallzentrum werden stark unterschiedliche Chemoselektivitäten beobachtet, wodurch grundverschiedene katalytische Transformationen realisierbar sind. Um Reaktionen selektiv zu katalysieren spielt allerdings die Ligandensphäre der Metallkatalysatoren eine entscheidende Rolle, da sie die elektronische und sterische Struktur des Katalysators maßgeblich beeinflusst. In der Katalyse der Edelmetalle haben sich vor allem Phosphanliganden zur Steuerung der katalytischen Aktivität und Selektivität in einer Vielzahl unterschiedlicher Reaktionen bewährt.^[6] Die elektronische Struktur, sowie die sterischen Eigenschaften von Phosphanliganden können sehr vielseitig über die organischen Substituenten am Phosphoratom variiert werden, sodass maßgeschneiderte Katalysatorsysteme für bedeutende Transformationen erzeugt werden können (Abbildung 1).^[4] Über *P*-chirale Phosphane, sowie Phosphane mit chiralem Grundgerüst können entsprechende



Katalysen stereoselektiv durchgeführt werden. Durch den gezielten Einsatz Posphan-koordinierter Edelmetallkomplexe war es erstmals möglich asymmetrische Hydrierungen,^[53] Hydroformylierungen,^[54] asymmetrische allylische Substitutionen,^[76] Kreuzkupplungen,^[52] als auch Olefin-Metathesereaktionen^[7] durchzuführen. Die Relevanz dieser katalytischen Transformationen wird unter anderem durch die Verleihung mehrerer Nobelpreise innerhalb der letzten 15 Jahre gestützt.^[8]

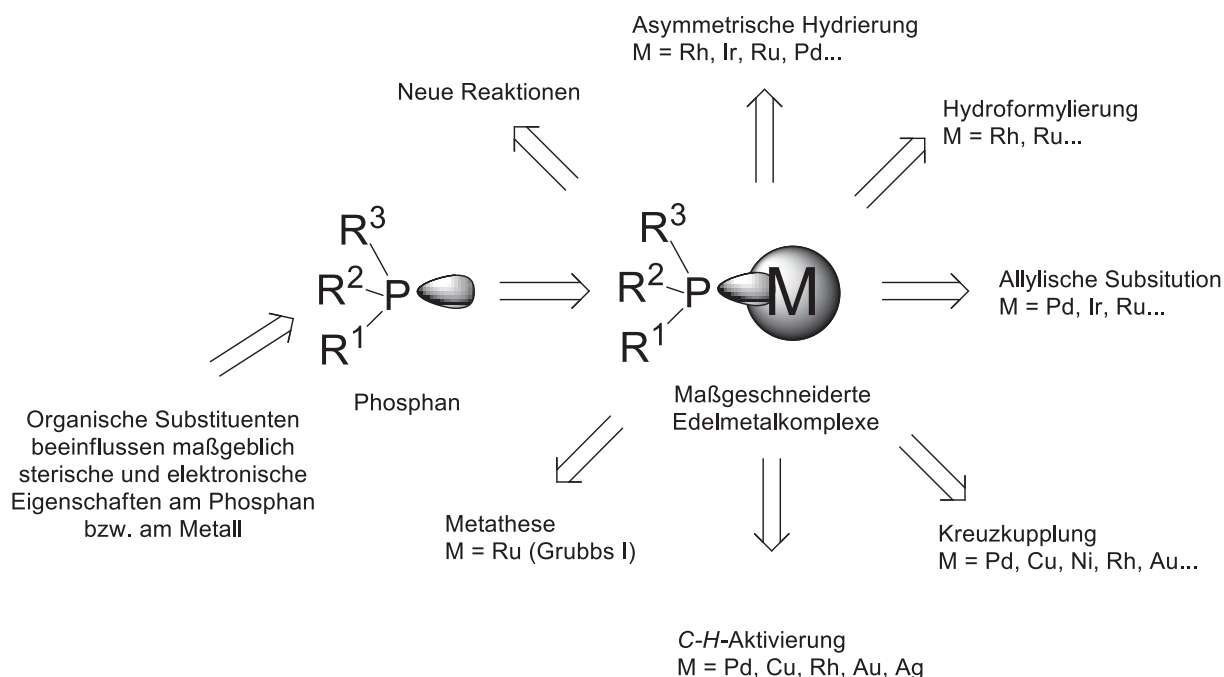
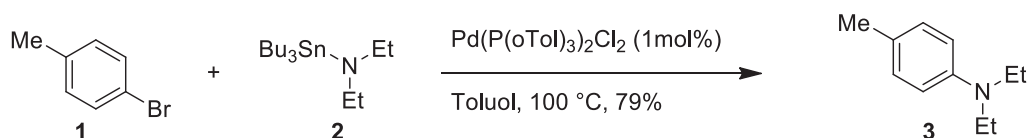
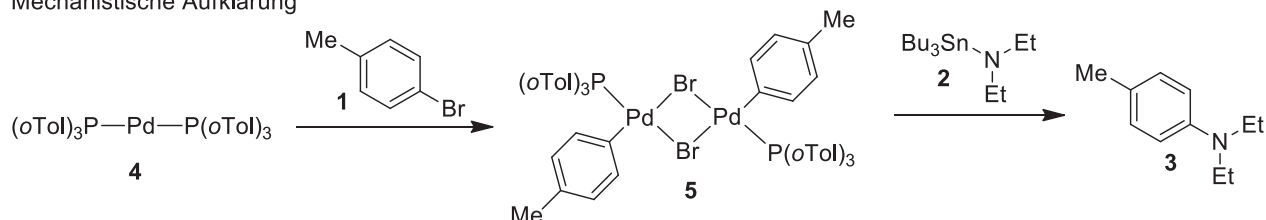


Abbildung 1 Anwendungen von Phosphanliganden und Edelmetallen in der Katalyse.

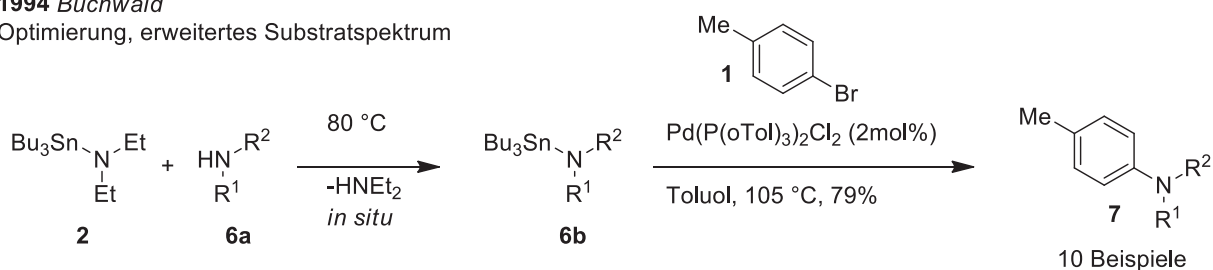
Beispielsweise wurde der hohe Stellenwert palladiumkatalysierter C-C-Kupplungen für die organische Synthese 2010 mit der Vergabe des Nobelpreises an *Heck*, *Suzuki* und *Negishi* gewürdigt.^[9] In Anlehnung an diese Pionierarbeiten auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten C-C-Kreuzkupplungen eröffneten die Arbeitsgruppen um *Hartwig* und *Buchwald* die vielseitige Möglichkeit zur Knüpfung von Aryl-Amin-Bindungen über die Entwicklung effizienter Palladium-Phosphan-Katalysatoren.^[10] Durch gezielte Optimierung, auf Basis intensiver Katalysatorstudien, wurde in relativ kurzer Zeit die erste palladiumkatalysierte C-N-Kupplung nach *Migata*^[10a] zu einem der wertvollsten Synthesewerkzeuge der modernen organischen Chemie erweitert (Schema 1).^[52,71]

**1983 Migata****1994 Hartwig**

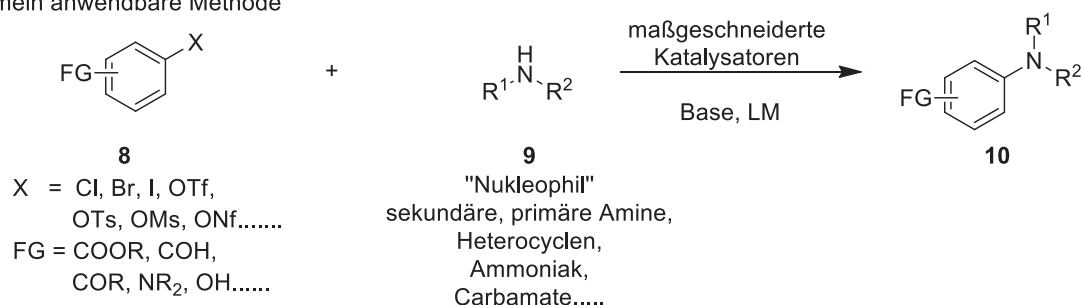
Mechanistische Aufklärung

**1994 Buchwald**

Optimierung, erweitertes Substratspektrum

**2012**

allgemein anwendbare Methode

Schema 1 Entwicklung der *Hartwig-Buchwald-Aminierung*.^[10,52,71]

Seit diesen Arbeiten im Bereich der Kreuzkupplungen, als auch weiterer übergangsmetallkatalysierter Reaktionen erschienen zahlreiche wissenschaftliche Beiträge, die zur stetigen Verbesserung und einem wachsenden Verständnis derartiger Katalysatorsysteme beitrugen. So konnten innerhalb kürzester Zeit spektakuläre Reaktionen, wie beispielsweise enantioselektive *C-H*-Aktivierungen,^[77] realisiert werden. Während gewisse Phosphanliganden, wie zum Beispiel BINAP, DPPF, Josiphos, Xanthphos, Tri-*t*-butylphosphan oder Biarylmonophosphane intensiv untersucht wurden und aus der Übergangsmetallkatalyse nicht mehr wegzudenken sind,^[52] wurden Phosphane auf Basis des [2.2]Paracyclophans nur vereinzelt beschrieben.

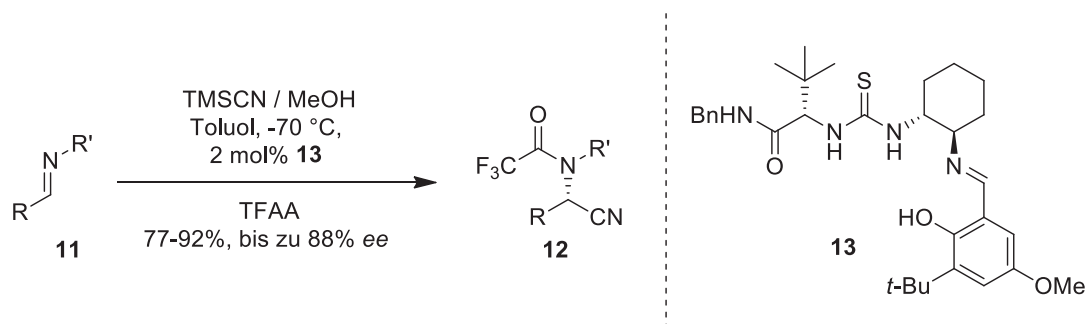


2.1.3 Bifunktionelle Thioharnstoffderivate in der Organokatalyse

Trotz der Prävalenz der Metallkatalyse, gestützt durch zahlreiche Anwendungen in großtechnischen Verfahren, gewinnt die Katalyse durch rein organische Moleküle (Organokatalyse) zunehmend an Bedeutung.^[11] Metall- und Organokatalysatoren ergänzen sich in vielerlei Hinsicht, z.B. indem sie unterschiedliche Reaktionen zugänglich machen. Während verschiedene Metallkatalysatoren unter anderem einzigartige Bindungsaktivierungen ermöglichen, liegt die Stärke der Organokatalysatoren im Bereich asymmetrischer Reaktionen.

Die Evolution der Organokatalyse hat unterschiedliche Arten an wirkungsvollen Katalysatorsystemen hervorgebracht. Neben der klassischen Katalyse über kovalente Bindungen,^[12] wurden Systeme ausgearbeitet, die asymmetrische Reaktionen über schwache Wechselwirkungen, wie Wasserstoffbrückenbindungen^[25] oder die Bildung von Ionenpaaren, ermöglichen.^[13]

Im Jahre 1998 stellte *Jacobsen et al.* erstmals eine enantioselektive *Strecker-Reaktion* vor, die durch Wasserstoffbrückenbindungen zu einem chiralen Thioharnstoffderivat wie z. B. **13** katalysiert wurde (Schema 2).^[14]



Schema 2 Erste asymmetrische Katalyse über Wasserstoffbrücken mit einem Thioharnstoffderivat.

Ab diesem Zeitpunkt setzte eine rasante Entwicklung auf dem Gebiet der stereoselektiven Thioharnstoffkatalyse ein. So ist es mittlerweile möglich, zahlreiche wertvolle organische Reaktionen, wie z.B. vinologe Michael-Additionen,^[15] oder hoch enantioselektive Tandem-Reaktionen unter Bildung von sechs Stereozentren^[16] unter Zusatz von Thioharnstoffderivaten asymmetrisch durchzuführen.



2.2 Das [2.2]Paracyclophan

2.2.1 Allgemeines

Im Gegensatz zu üblichen chiralen Verbindungen, welche die Eigenschaft zentraler Chiralität besitzen, ist die Zahl der Verbindungen mit intrinsischer planarer Chiralität äußerst gering. Abgesehen von *trans*-Cycloalkenen, überbrückten $[n]$ Annulenen und bestimmten Metallocenen können substituierte Cyclophane die Eigenschaft planarer Chiralität aufweisen.^[17]

Der Begriff Cyclophan stellt ein Akronym dar, das sich aus den Worten **Cyclo**, **Phenyl** und **Alkan** zusammensetzt. In der Nomenklatur wird die Anzahl der Kohlenstoffatome der Alkylbrücken zwischen den Aromaten in eckigen Klammern angegeben. Die Orientierung der verknüpfenden Alkylbrücken wird über die Bezeichnung Meta- oder Paracyclophan gekennzeichnet.^[18]

Das [2.2]Paracyclophan (**14**) stellt den bedeutensten Vertreter dieser Substanzklasse dar. Es ist ein weißer, hochschmelzender Feststoff, dessen einzigartige Struktur durch zwei parallel ausgerichtete Phenylenringe gekennzeichnet ist, die über zwei paraständige Ethylenbrücken eng zusammengehalten werden. Dadurch ergibt sich ein sehr starres und kompaktes Kohlenstoffgerüst. Die parallel ausgerichteten Phenylenringe weisen eine deutliche Abweichung von einer planaren zu einer wannenförmigen Struktur auf (Abbildung 2).^[27d]

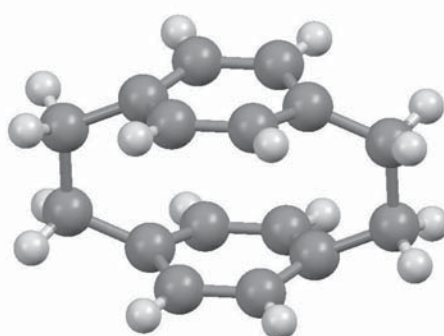


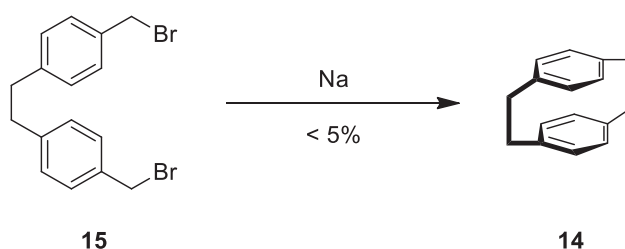
Abbildung 2 Struktur von [2.2]Paracyclophan (**14**).

Der Abstand der beiden Phenylenringe voneinander ist kleiner als der *van-der-Waals*-Abstand, was dazu führt, dass die π -Orbitale der beiden Aromaten sich durchdringen und aufgrund der Abstoßung dieser eine Streckung der C-C-Einfachbindung vorliegt. Diese transannularen Effekte sind Ursache für eine Hochfeldverschiebung der aromatischen



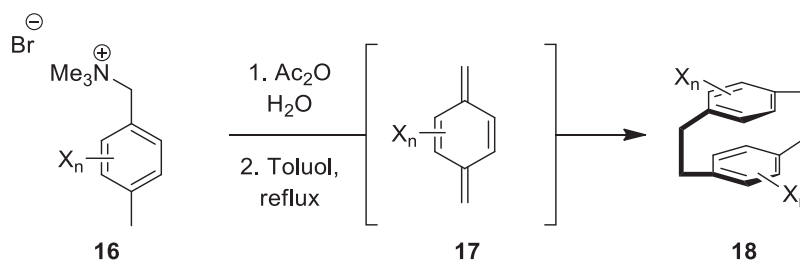
Protonenresonanz im ^1H -NMR-Spektrum und bewirken eine hohe Reaktivität des Systems in Hinsicht auf elektrophile aromatische Substitution im Vergleich zu herkömmlichen Aromaten.

Die erste gezielte Synthese des [2.2]Paracyclophans (**14**) wurde von *Cram* und *Steinberg* über eine intramolekulare Wurtzkupplung von 1,2-Bis-(4-brommethylphenyl)ethan (**15**) mit Natrium mit einer Ausbeute von weniger als 5% erreicht (Schema 3).^[19]



Schema 3 Erste Synthese des [2.2]Paracyclophans (**14**) nach *Cram* und *Steinberg*.^[19]

Üblicherweise wird das [2.2]Paracyclophan (**14**), sowie bestimmte Derivate **18**, in höheren Ausbeuten über eine *Winberg*-Dimerisierung erhalten. Diese Synthese verläuft über die reaktive *para*-Benzochinodimethanzwischenstufe **17**, welche *in situ* über eine 1,6-*Hoffmann*-Eliminierung aus dem Ammonium-Derivat **16** erzeugt wird (Schema 4).^[20]



Schema 4 Winberg-Dimerisierung zur Synthese von [2.2]Paracyclophan.^[20]

2.2.2 Stereochemie von [2.2]Paracyclophanderivaten

Dreidimensionale Strukturen weisen die Eigenschaft der Chiralität auf, wenn höhere Symmetrieelemente wie Drehspiegelachse, Inversionszentrum und Spiegelebene abwesend sind.^[17]

Dementsprechend werden durch einfache und zweifache Substitution am [2.2]Paracyclophan (**14**) meist chirale Verbindungen erhalten.



Die Stereochemie chiraler [2.2]Paracyclophanderivate kann wie folgt ermittelt werden.^[21] Zunächst muss die Chiralitätsebene festgelegt werden. Diese verläuft bei [2.2]Paracyclophan-derivaten durch den Phenylenring mit dem Substituenten höchster Priorität. Befinden sich zwei oder mehrere Substituenten an einem oder an unterschiedlichen Aromaten wird nur der Substituent mit höchster Priorität berücksichtigt. Das erste Atom höchster Priorität, welches außerhalb der Chiralitätsebene liegt, wird als Pilotatom definiert. Von diesem Atom aus werden auf kürzestem Weg in die Chiralitätsebene die Atome der Reihenfolge nach nummeriert. Bei Verzweigungen wird die Spur in Richtung des Atoms höherer Priorität fortgesetzt. Durch Betrachtung der nummerierten Atome vom Pilotatom aus ist anhand der Sequenzregel die Konfiguration festgelegt (Abbildung 3).

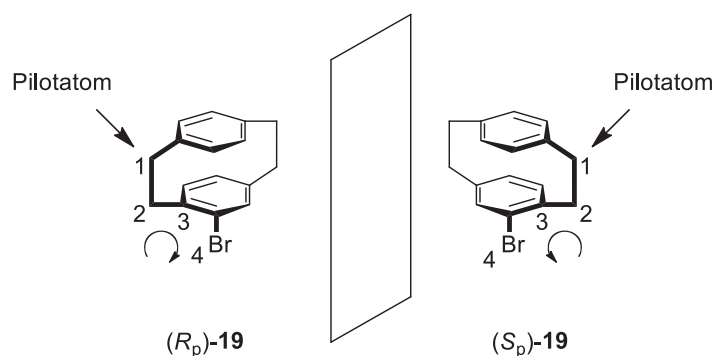
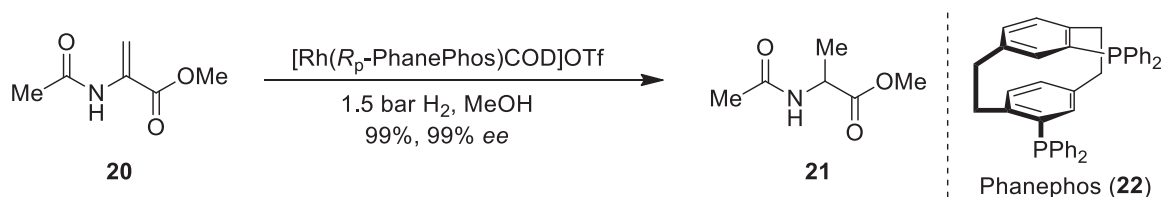


Abbildung 3 Bestimmung der Stereokonfiguration am Beispiel von 4-Brom[2.2]Paracyclophan (19).

2.2.3 [2.2]Paracyclophanliganden in der Katalyse

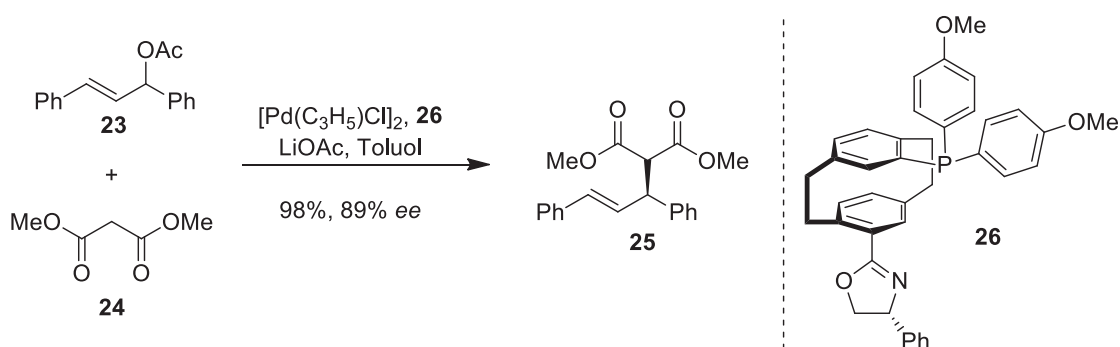
Die Verwendung von [2.2]Paracyclophanderivaten als Liganden in der homogenen Katalyse wurde zweifelsohne durch die Vorreiter *Pye* und *Rossen* initiiert.^[58] So wurde im Zuge der industriellen Forschung im Bereich der asymmetrischen Hydrierung mit Bisphosphanliganden, das planar-chirale PhanePhos (22) entwickelt (Schema 5).



Schema 5 Erste Anwendung von [2.2]Paracyclophanderivaten in der homogenen Katalyse.^[58]

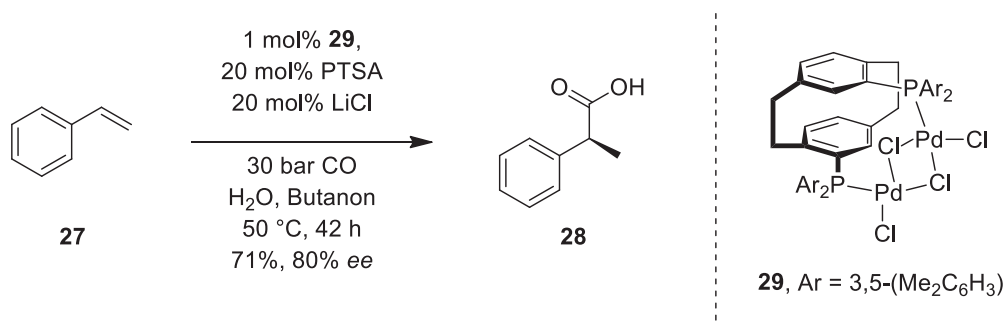


Seither wurden gezielt Liganden auf Basis von [2.2]Paracyclophan synthetisiert, um diese in verschiedenen asymmetrischen Reaktionen einzusetzen. Neben Hydrierungsreaktionen und der intensiv untersuchten Addition von Zinkorganyle an Carbonylverbindungen konnten [2.2]Paracyclophanliganden auch in weiteren Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen als besonders effektive Liganden eingesetzt werden.^[27] Beispielsweise konnten mit dem pseudo-*geminal* substituierten bidentaten Liganden **26** in der asymmetrischen allylischen Substitution exzellente Ergebnisse erzielt werden (Schema 6).^[22]



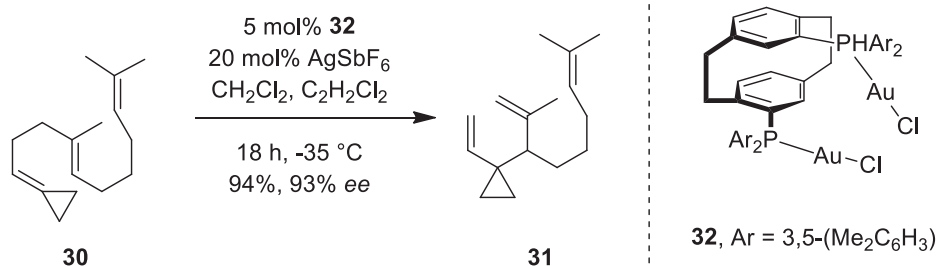
Schema 6 Asymmetrische allylische Substitution mit dem [2.2]Paracyclophanliganden **26**.^[22]

Die Effektivität von [2.2]Paracyclophanliganden in der asymmetrischen Katalyse wird weiterhin durch den Einsatz von Phanephosderivaten in stereoselektiven Transformationen gestützt. Clark *et al.* konnte zeigen, dass der bimetallische Palladium-Phanephos-Komplex **29** in besonderer Weise in der Lage dazu ist die Hydrocarbonylierung von Styrol (**27**) in hoher Enantioselektivität zu katalysieren (Schema 7).^[23]



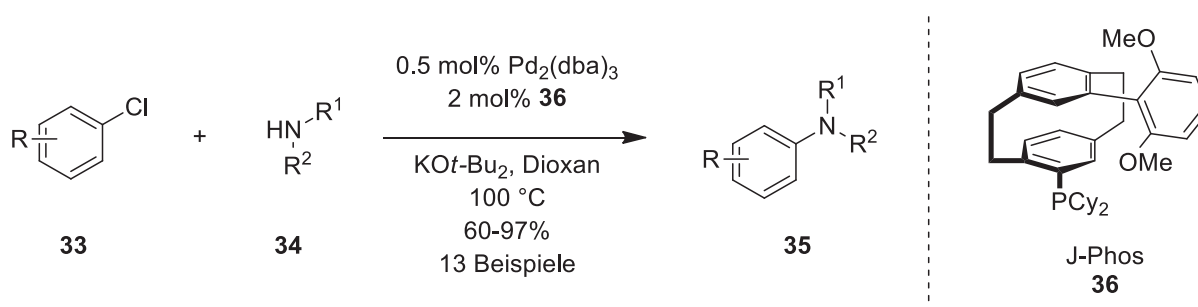
Schema 7 Enantioselektive Hydrocarbonylierung mit einem bimetallischen Phanephos-Palladium-Komplex **29**.^[23]

Aktuell wurde von Tantillo und Gagne die erste asymmetrische Cope-Umlagerung unter Einsatz eines bimetallischen Goldkomplexes **32** auf Basis des Phanephos-Liganden erreicht (Schema 8).^[24]



Schema 8 Erste asymmetrische Cope-Umlagerung.^[24]

Obwohl bestimmte Ligandensysteme, wie Phanephos (**22**) oder Salenliganden, auf Basis von [2.2]Paracyclophan äußerst erfolgreich in bestimmten Katalysatorsystemen eingesetzt wurden, sind nur relativ wenige strukturelle Variationen derartiger Liganden beschrieben und untersucht. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen,^[52] welche mitunter als die wichtigsten modernen Synthesewerkzeuge der Organischen Chemie gelten, wurden unter Verwendung von geeigneten [2.2]Paracyclophanphosphanen nicht hinreichend untersucht.^[75,79] Dennoch belegen die bisherigen Resultate eine besondere Effektivität von [2.2]Paracyclophanphosphanen in dieser Reaktionsklasse. Das nach *Xiao et al.* entworfene Monophosphan **36**, welches einen Arylrest in pseudo-*ortho* Substitution trägt, zeigte eine hohe katalytische Aktivität in der *Hartwig-Buchwald*-Kupplung von Arylchloriden, die durchaus mit Katalysatoren des derzeitigen Entwicklungsstandes vergleichbar ist (Schema 9).



Schema 9 *Hartwig-Buchwald*-Aminierung von Arylchloriden mit dem [2.2]Paracyclophanphosphan **36**.^[79]



2.3 Zielsetzung der Arbeit

Um aktive Katalysatoren zu erzeugen haben sich starre Ligandensysteme, die einen festen Abstand zweier Funktionalitäten zueinander aufweisen, häufig von besonderem Vorteil erwiesen. Das starre [2.2]Paracyclophangerüst bietet die Möglichkeit über verschiedene Substitutionsmuster definierte Abstände zweier Funktionalitäten zu erreichen, wodurch einzigartige, effektive Katalysatorsysteme erzeugt werden können. Weiterhin werden dabei planar-chirale Ligandensysteme erhalten, die in unterschiedlichen asymmetrisch katalytischen Transformationen höchst vielversprechendes Anwendungspotential besitzen.

Obwohl der Ligand Phanephos in diversen Transformationen seine Effizienz vielfältig unter Beweis stellte, wurden bisher nur wenige weitere Phosphan-Derivate auf Basis von [2.2]Paracyclophan beschrieben und untersucht. Außerdem wurde das vermeintlich hohe Leistungsvermögen von unterschiedlichen [2.2]Paracyclophanphosphanen in palladium-katalysierten Kreuzkupplungen nicht hinreichend analysiert.

Aus diesem Grund war das Ziel dieser Arbeit, neue Phosphane auf Basis des [2.2]Paracyclophangerüsts zu synthetisieren und bezüglich ihrer Anwendbarkeit und katalytischen Aktivität unter anderem in unterschiedlichen Kreuzkupplungsreaktionen zu evaluieren. Besonderes Interesse galt der Synthese und Entwicklung neuer Bisphosphane mit einem pseudo-*geminalen* Substitutionsmuster, welche bisher gänzlich unbekannt waren, da kein synthetischer Zugang bestand. Außerdem war es von Interesse die individuellen strukturellen und elektronischen Eigenschaften der jeweiligen Phosphanliganden zu verstehen, um so unterschiedliche katalytische Aktivität erklären zu können.

Chirale bifunktionelle Thioharnstoffderivate erwiesen sich im Bereich der Organokatalyse als sehr effizient zur Durchführung enantioselektiver Transformationen. In Anlehnung an die Vorarbeiten aus der Diplomarbeit, welche ebenfalls in der Arbeitsgruppe von Dr. Jan Paradies durchgeführt wurde, war ein weiteres Ziel, neue planar-chirale bifunktionelle Thioharnstoffkatalysatoren zu synthetisieren und diese in verschiedenen organokatalytischen Reaktionen zu untersuchen.



3 Hauptteil

3.1 Synthese neuer bifunktioneller Thioharnstoffderivate und deren Evaluierung in der asymmetrischen Organokatalyse

3.1.1 Allgemeines

Chirale bifunktionelle Thioharnstoffderivate haben sich als effektive Organkatalysatoren in der enantioselektiven Synthese komplexer organischer Bausteine bewiesen.^[25] Das Prinzip der Aktivierung von Substraten durch Ausbildung zweier Wasserstoffbrückenbindungen der Thioharnstofffunktionalität zu einem polaren Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor am Substrat, sowie der Einsatz einer zweiten dirigierenden Gruppe im Katalysator hat sich in vielen chiralen Organokatalysatoren als effizient und notwendig erwiesen. Neben zahlreichen Thioharnstoffkatalysatoren mit zentral-chiralem Grundgerüst wurden auch axial-chirale Katalysatoren erfolgreich in asymmetrischen Transformationen eingesetzt.^[26] Obwohl sich Thioharnstoffkatalysatoren mit chiralem Grundgerüst als äußerst wertvoll in der Organokatalyse erwiesen, gab es bis vor kurzer Zeit keine Erkenntnisse über den Einsatz planar-chiraler Thioharnstoffderivate. Zum Aufbau derartiger planar-chiraler Strukturen bietet das [2.2]Paracyclophanmolekül (**14**) ideale Voraussetzungen.^[27] Das starre Kohlenstoffgerüst von [2.2]Paracyclophan (**14**) ermöglicht funktionelle Gruppen, durch ein geeignetes Substitutionsmuster, in einem definierten Abstand zueinander auszurichten. Die jeweiligen Funktionalitäten am Katalysator sollten dabei so zueinander angeordnet sein, dass eine ideale Geometrie zur enantiodiskriminierenden Wechselwirkung der Substrate erreicht wird. Neben dem pseudo-*geminalen* scheint das pseudo-*ortho*-Substitutionsmuster für den Aufbau derartiger bifunktioneller Thioharnstoffderivate sehr geeignet. Die ersten bifunktionellen planar-chiralen Thioharnstoffkatalysatoren **37** mit pseudo-*geminalem* Substitutionsmuster wurden von *Schneidinger* beschrieben.^[28] Die Synthese des ersten bifunktionellen Thioharnstoffderivates **38** mit pseudo-*ortho* Substitution am [2.2]Paracyclophangerüst wurde im Rahmen meiner Diplomarbeit erarbeitet.^[29]

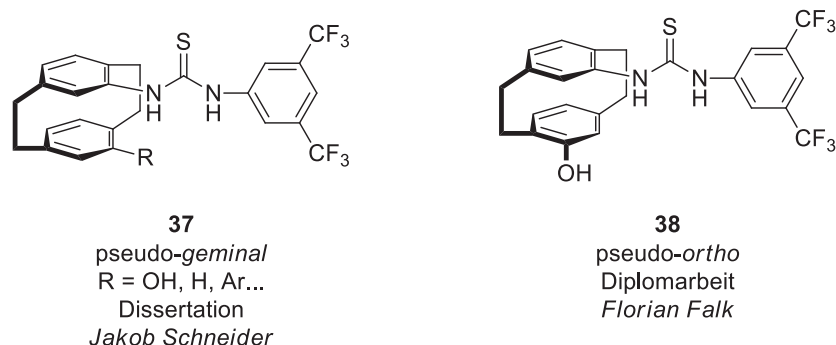
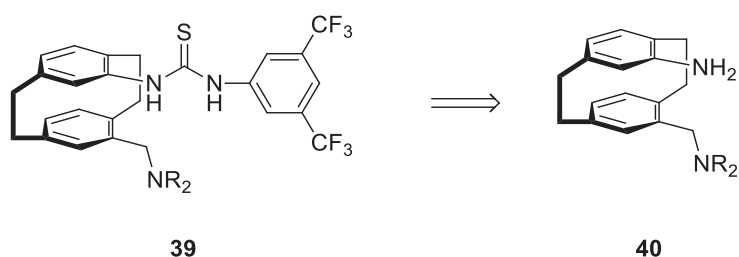


Abbildung 4 Die ersten planar-chiralen bifunktionellen Thioharnstoffderivate.^[28,29]

3.1.2 Synthese bifunktioneller planar-chiraler Thioharnstoffderivate

Unsymmetrisch substituierte Thioharnstoffderivate haben sich in der Organokatalyse als äußerst effektiv erwiesen. So tragen diese üblicherweise einen chiralen bifunktionellen Rest zur asymmetrischen Reaktionsführung und einen 3,5-Trifluormethyl-Aryl-Rest zur Erhöhung der Acidität der Thioharnstoffprotonen. In Anlehnung an die Vorarbeiten^[28] aus der Arbeitsgruppe war es von Interesse einen planar-chiralen Thioharnstoffkatalysator mit einer tertiären Amin-Zweifunktionalität darzustellen und auf dessen katalytische Eigenschaften zu untersuchen. Da mit den pseudo-geminal substituierten Thioharnstoffderivaten höhere Enantioselektivitäten erzielt wurden, als mit dem pseudo-ortho Substitutionsmuster ergab sich der Thioharnstoff **39** als grundlegende Zielstruktur (Schema 10).



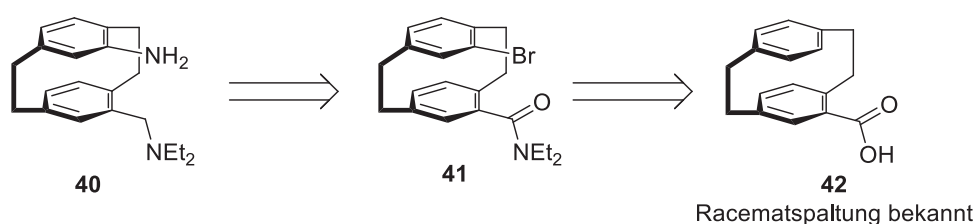
Schema 10 Gewünschter planar-chiraler Thioharnstoff **40** mit tertiärer Aminfunktionalität und dessen Retrosynthese.

Derartige Strukturen können aus dem entsprechenden chiralen Amin **40** und 3,5-Bistrifluormethylisothiocyanat erhalten werden. Daher ergibt sich aus retrosynthetischer Überlegung das entsprechende Amin **40** als vorläufige Zielstruktur.

Die Synthese aller enantiomerenreinen [2.2]Paracyclophanderivate, folglich auch der entsprechenden Thioharnstoffderivate, erfordert einen effizienten Zugang zu geeigneten enantiomerenreinen [2.2]Paracyclophanvorstufen. Da bisher keine Methoden bekannt sind

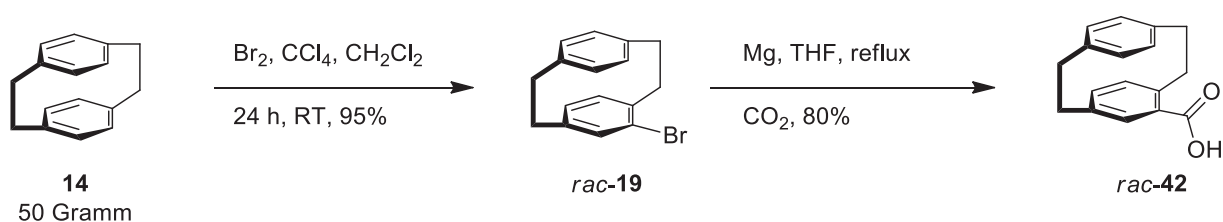


[2.2]Paracyclophanderivate direkt aus unsubstituiertem [2.2]Paracyclophan enantiomerenrein aufzubauen, muss eine geeignete Methode zur Racematspaltung in der jeweiligen Syntheseroute eingeplant werden.^[27,30] Zur Synthese des gewünschten Diamins **40** ist das nach *Pelter et al.* beschriebene pseudo-*geminale* 4-Brom-13-carbonsäureamid **41** die nächstliegende Vorstufe (Schema 11).^[31] Dieses Amid **41** lässt sich auf [2.2]Paracyclophancarbonsäure **42** zurückführen,^[32] welche in großem Maßstab durch Umkristallisation über diastereomere Salze enantiomerenrein zugänglich ist.^[33]



Schema 11 Retrosynthese des gewünschten Diamins **40** über die bekannten Verbindungen **41** und **42**.

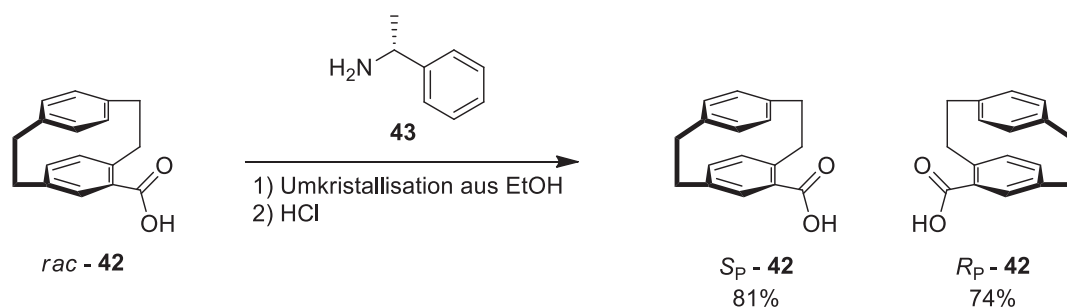
Zur Synthese der racemischen Carbonsäure **42** ausgehend von unsubstituiertem [2.2]Paracyclophan sind mehrere Syntheserouten beschrieben.^[32,33,34] Die in dieser Arbeit verwendete Route verläuft über eine einfache Bromierung des [2.2]Paracyclophans (**14**) mit Brom und katalytischen Mengen Eisen zu 4-Brom[2.2]paracyclophan (**19**). Nach einer leicht abgewandelten Methode von *Cram* und *Day* war es möglich bis zu 50 Gramm unsubstituiertes [2.2]Paracyclophan (**14**) in sehr guter Ausbeute selektiv einfach zu bromieren (Schema 12).^[35]



Schema 12 Zweistufige Synthese zur racemischen Carbonsäure **42**.

Das so erhaltene Bromid **19** wurde über die entsprechende Grignardverbindung in 80% Ausbeute in die 4-[2.2]Paracyclophancarbonsäure (**42**) umgewandelt. Entscheidend für das Gelingen der Grignardsynthese erwies sich eine vorige Aufreinigung des Brom-[2.2]Paracyclophans (**42**) via Filtration über Kieselgel.

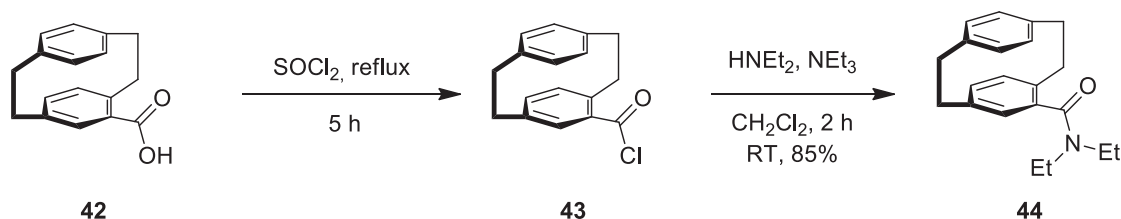
Die Racematspaltung der Carbonsäure **42** wurde nach einer bewährten Methode von *Falk* und *Schlögl* durchgeführt (Schema 13).^[33a]



Schema 13 Racematspaltung der 4-[2.2]Paracyclophancarbonsäure (42) mittels Phenylethylamin (43).

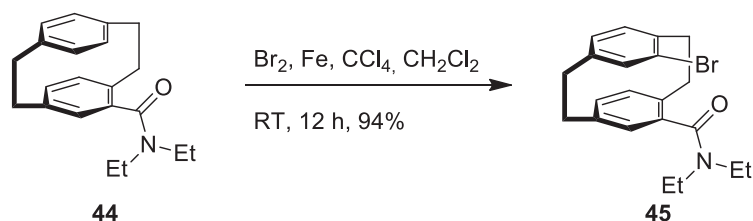
Dazu wurde *rac*-42 mit enantiomerenreinem Phenylethylamin (43) in Chloroform zu den diastereomeren Salzen umgesetzt. Diese wurden nach sorgfältigem Entfernen des Chloroforms aus Ethanol umkristallisiert, wobei je nach verwendetem Phenylethylamin ein Diastereomer in der Lösung angereichert und das andere diastereomerenrein in Form von farblosen Kristallen erhalten wird. Entscheidend für eine saubere Kristallisation der Diastereomere war das vollständige Entfernen des zuvor verwendeten Chloroforms. Die so erhaltenen reinen diastereomeren Kristalle wurden mit wässriger Salzsäure in die enantiomerenreinen Carbonsäuren *S_P*-42 und *R_P*-42 umgewandelt. Die Enantiomerenreinheit der Carbonsäure 42 wurde mittels analytischer HPLC an chiraler stationärer Phase belegt.

Zur Synthese des Amids 44, wurde die jeweilige enantiomerenreine Carbonsäure *S_P*-42 oder *R_P*-42 zunächst durch Refluxieren in Thionylchlorid in das Carbonsäurechlorid 43^[36] umgewandelt und ohne weitere Aufreinigung mit Diethylamin und Base zu dem Carbonsäureamid 44 in 85% Gesamtausbeute umgesetzt (Schema 14).



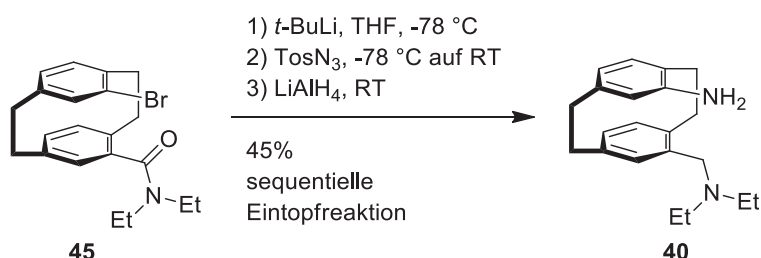
Schema 14 Synthese des enantiomerenreinen Carbonsäureamids 44.

Die Darstellung des Bromamids 45 konnte problemlos selektiv in pseudo-*geminaler* Position durch Reaktion von 44 mit einem Überschuss Brom und katalytischen Mengen Eisen bei Raumtemperatur in exzellenter Ausbeute durchgeführt werden (Schema 15).



Schema 15 Synthese des Bromamids **45** nach *Pelter et al.*^[31]

Zur Umwandlung des literaturbekannten Bromamids **45** in das neue Diamin **40** ist die Reduktion der Carbonsäureamidfunktion zum tertiären Amin, sowie die Synthese einer freien Anilinfunktion aus dem Arylbromid nötig. Versuche zur Einführung der Anilinfunktion über palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen von **45** mit Benzylamin als auch mit Benzophenonimin analog den literaturbekannten Methoden lieferten nicht das Produkt.^[37] Zur Einführung einer freien Anilinfunktion an [2.2]Paracyclophanderivaten wurde im Rahmen der Diplomarbeit eine Methode entwickelt, welche auch an dem Amid **45** erfolgreich durchgeführt werden konnte. Über Brom-Lithiumaustausch von **45** mit *t*-Butyllithium, Umsatz der Organolithiumspezies mit Tosylazid und anschließender Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid konnte die Synthese des Diamins **40** direkt aus **45** in einer sequentiellen Eintopfreaktion erreicht werden (Schema 16).

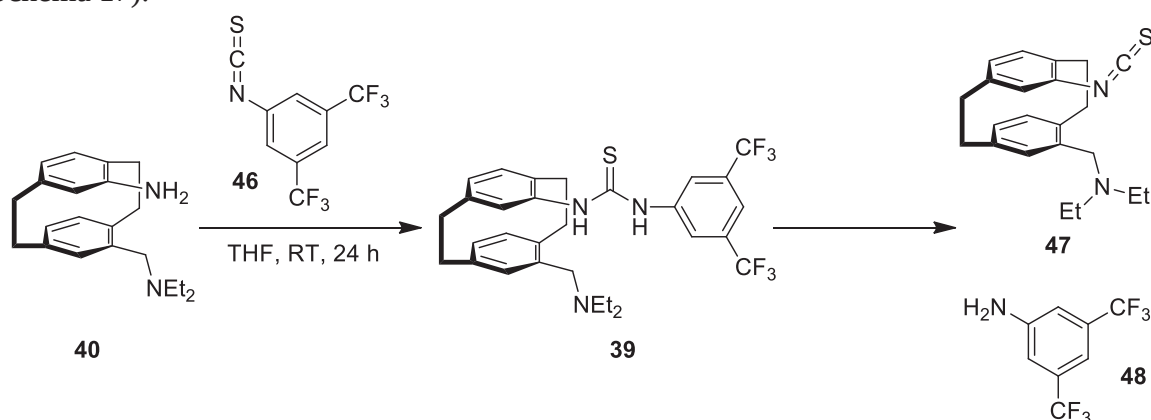


Schema 16 Synthese des Diamins **40** über eine sequentielle Eintopfreaktion.

Analyse über Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie belegten eindeutig die Struktur des Diamins **40**, welches enantiomerenrein zugänglich ist. Diese enantiomerenreine Verbindung **40** stellt, ungeachtet der gewünschten Synthese zum entsprechenden Thioharnstoff **39**, eine äußerst interessante Verbindung dar. Derartige Diamine finden Verwendung als Organokatalysatoren für asymmetrische Transformationen über Imin-, Iminium-, bzw. Enamin-Zwischenstufen. Außerdem stellt diese Verbindung ein interessantes Vorläufermolekül für die Synthese neuer definierter Metall- bzw. Bimetallkomplexe dar.

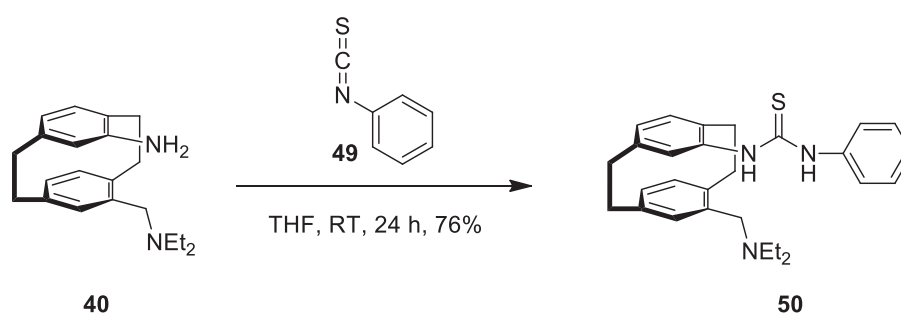


Mit dem Diamin **40** wurde versucht über den übliche Syntheseweg, durch Umsetzung mit 3,5-Bistrifluormethylisothiocyanat (**46**) das entsprechende Thioharnstoffderivat **39** zu erhalten (Schema 17).



Schema 17 Versuch zur Synthese des bifunktionellen Thioharnstoffderivates **39**.

Nach 24 Stunden Reaktionszeit wurde trotz Umsatz des Eduktes die Zielverbindung nicht erhalten. ^1H -NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie belegten das Aminoisothiocyanat **47** als Reaktionsprodukt. Eine mögliche Erklärung für den Reaktionsverlauf ist die Instabilität der Thioharnstofffunktion von **39** in Nachbarschaft der basischen Diethylamin-Funktion, welche sich in Form einer Eliminierung des Anilins **48** aus dem entstandenen Thioharnstoff äussert (**39** nach **47**). Es ist anzunehmen, dass die basische tertiäre Aminfunktionalität diese Eliminierung über einen intramolekularen Protonentransfer katalysiert. Die Verwendung von Phenylisothiocyanat **49** in analoger Weise lieferte hingegen den Thioharnstoff **50** in 76% Ausbeute (Schema 18).

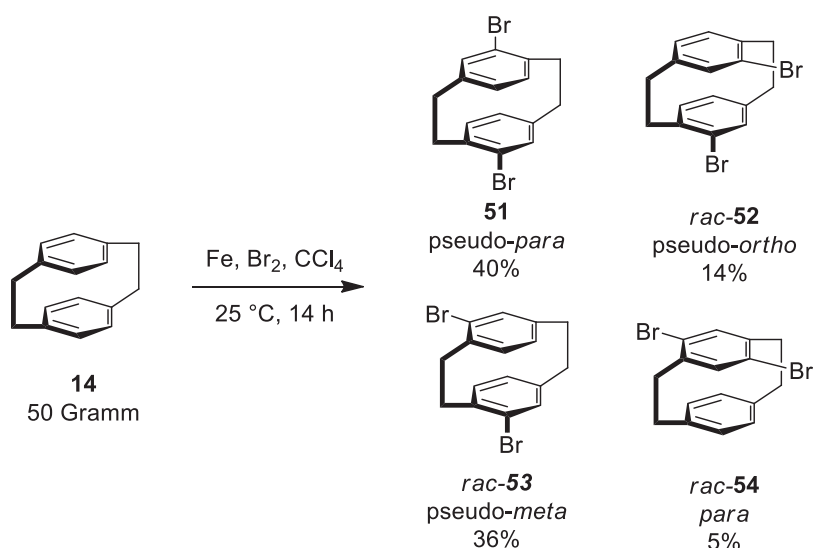


Schema 18 Synthese des Thioharnstoffderivates **50**.

Die erhaltene Verbindung **50** konnte eindeutig über NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie belegt werden, erwies sich aber empfindlich, da Zersetzung bei Raumtemperatur zu beobachten war. Die Thioharnstofffunktionalität in **50** ist im Vergleich zu **39** weniger azide und daher vermutlich etwas stabiler gegenüber Zersetzung durch Eliminierung.

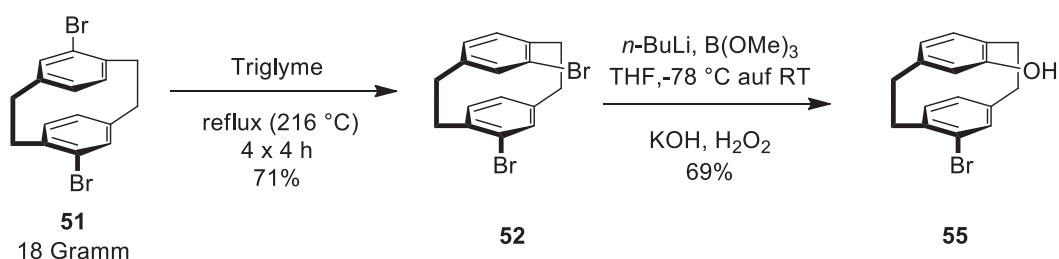


Die in der Diplomarbeit erarbeitete Syntheseroute zu dem bifunktionellen Thioharnstoffderivat **38** wurde während der Doktorarbeit wiederholt und weiter ausgearbeitet, um größere Mengen des enantiomerenreinen Thioharnstoffderivates **38** darzustellen. Die zweistufige Synthese des literaturbekannten pseudo-*ortho* Dibrom[2.2]paracyclophans (**52**) konnte im 50-Gramm-Maßstab problemlos durchgeführt werden (Schema 19).^[38]



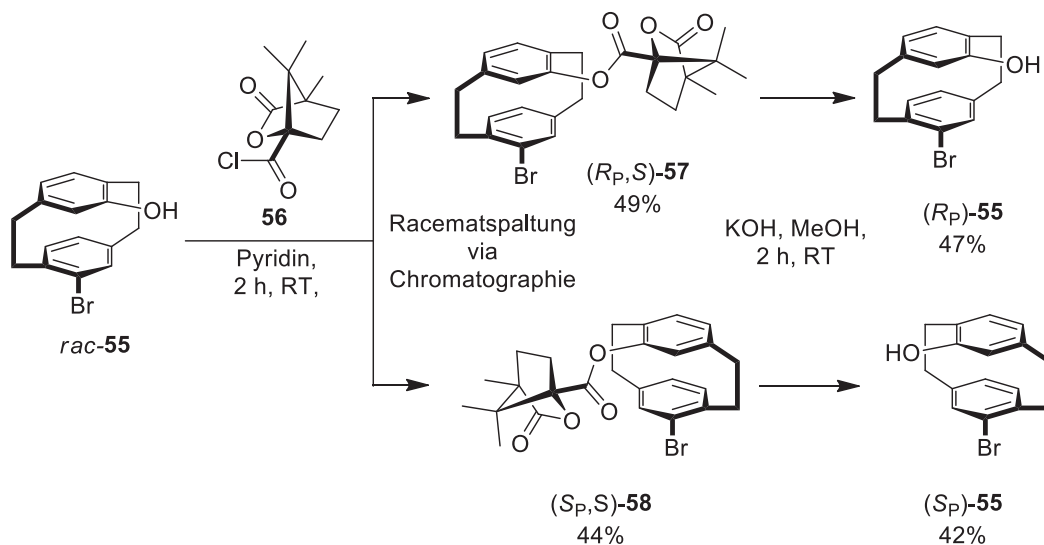
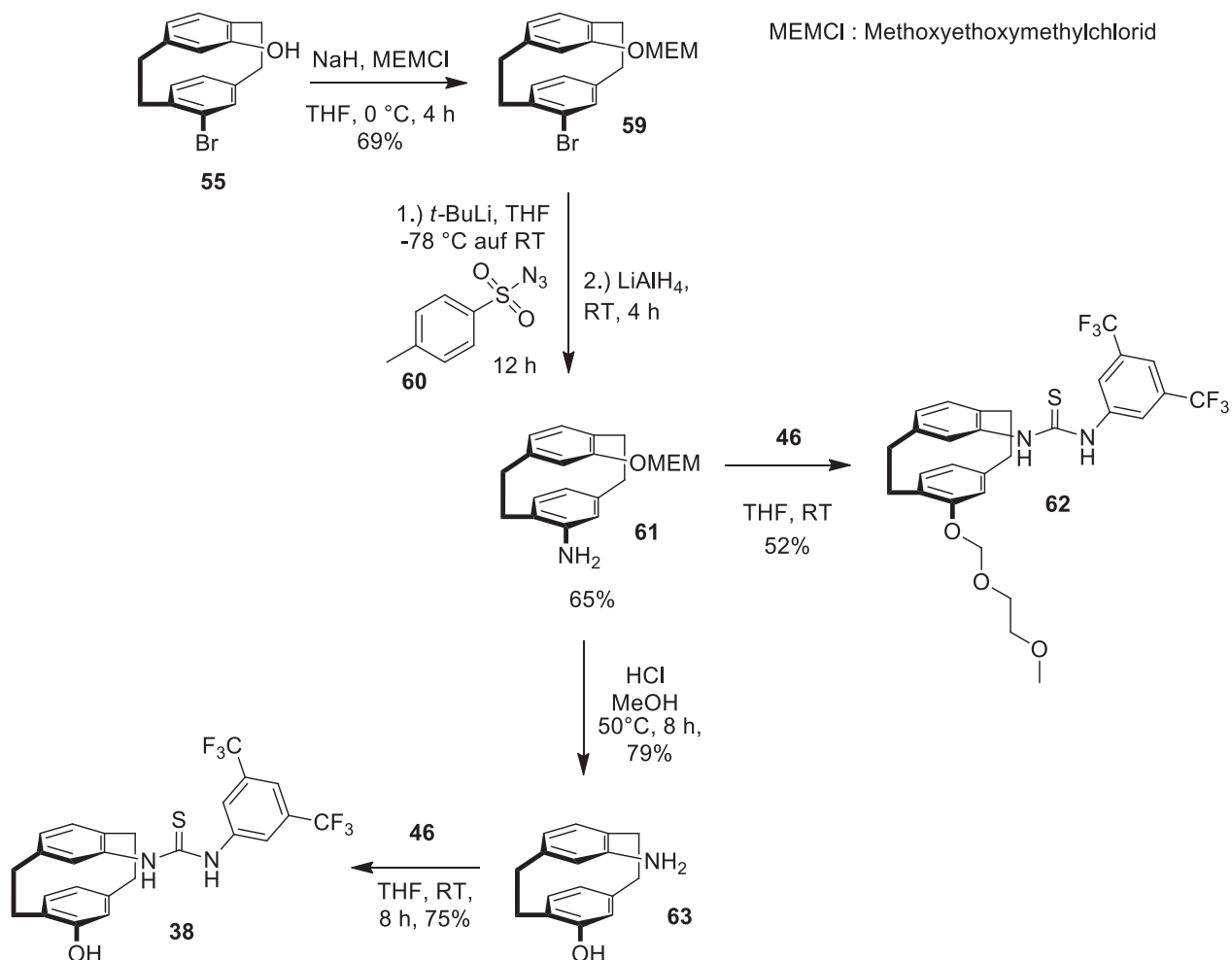
Schema 19 Zweifache Bromierung von [2.2]Paracyclophan bei Raumtemperatur.

Die zweifache Bromierung von [2.2]Paracyclophan (**14**) wurde im Unterschied zur Angabe in der Literatur bei Raumtemperatur durchgeführt. Die anschließende Isomerisierung konnte mit ca. 18 Gramm des pseudo-*para* Dibromids **51** in 71% Ausbeute durchgeführt werden (Schema 20). Die in der Literatur beschriebene Aufreinigung des Dibromids **52** über Umkristallisation, erwies sich aber als nicht praktikabel. Stattdessen konnte über eine Filtration von **52** über eine Säule mit Kieselgel eine bessere Ausbeute des Produktes bei höherer Reinheit erzielt werden.



Schema 20 Isomerisierung zum Dibromid **52** und dessen Umsetzung zum Bromalkohol **55**.^[38,39]

Der racemische Bromalkohol **55** wurde entsprechend der Literaturangabe in 69% Ausbeute erhalten (Schema 20)^[39] und konnte auch nach der beschriebenen Methode zur Racematspaltung in die Enantiomere $R_P\text{-55}$ und $S_P\text{-55}$ getrennt werden (Schema 21).^[40]


 Schema 21 Racematspaltung von 55 nach Rozenberg.^[40]


Schema 22 Synthese des Aminoalkohols 63 und der Thioharnstoffderivate 38 und 62.

Der enantiomerenreine Alkohol 55 konnte im Gramm-Maßstab in den geschützten Aminoalkohol 61 umgewandelt werden (Schema 22).

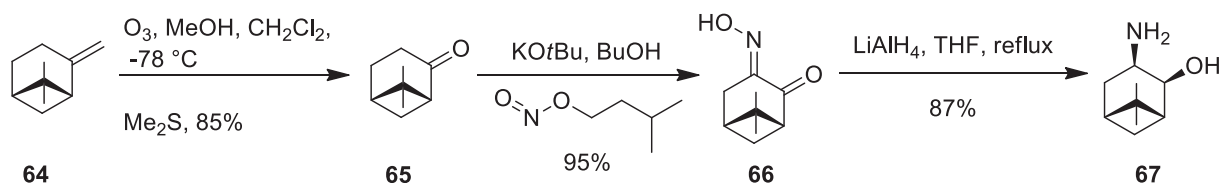


Ausgehend davon wurde das neue Thioharnstoffderivat **62** mit einer koordinierenden Polyethergruppe durch Umsatz von **61** mit dem Thioisocyanat **46** synthetisiert. Durch Entschüttung von **61** in saurem Medium und säulenchromatographische Aufreinigung wurde erstmals der Aminoalkohol **63** in reiner Form erhalten und mittels der üblichen analytischen Methoden charakterisiert. Die weitere Umsetzung des Aminoalkohols **63** zu dem bereits zuvor synthetisierten Thioharnstoffderivat **38** war problemlos durchführbar.

3.1.3 Synthese eines β -Pinen-basierten Thioharnstoffderivates

Neben Aminosäuren, Kohlenhydraten, Alkaloiden und weiteren natürlich vorkommenden chiralen organischen Molekülen stellen Terpene eine bedeutende Substanzklasse des *Chiral Pools* dar.^[41] Eine Vielzahl effektiver Liganden und Katalysatorsysteme leiten sich von Terpenstrukturen ab.^[42] Dennoch sind keine bifunktionellen Thioharnstoffkatalysatoren bekannt, die sich von den Terpenen β -Pinen (**64**) und Camphen ableiten.

Die von Krzemin'ski *et. al.* beschriebene dreistufige Synthese des chiralen Aminoalkohols **67** ausgehend von β -Pinen (**64**) bietet einen idealen Zugang zu entsprechenden chiralen bifunktionellen Thioharnstoffderivaten.^[43]



Schema 23 Dreistufige Synthese des Aminoalkohols **67** nach Krzemin'ski *et. al.*^[43]

Zur Synthese des Aminoalkohols **67** aus β -Pinen (**64**) wurde wie beschrieben zunächst eine Ozonolyse mit ca. 50 Gramm des β -Pinens (**64**) durchgeführt. Nach Aufarbeitung mit Dimethylsulfid wurden 85% des Ketons **65** erhalten (Schema 23). Anschließend wurde das Keton **65** mit Kalium-*t*-butoxid in das entsprechende Enolat umgewandelt und dieses mit Isoamylnitrit zu dem Oxim **66** in 95% Ausbeute umgesetzt. Reduktion des Oxims **66** mit Lithiumaluminiumhydrid ergab in 87% Ausbeute den bekannten Aminoalkohol **67**.

Durch Reaktion des Aminoalkohols **67** mit 3,5-Bistrifluormethylphenylisothiocyanat (**46**) wurde das neue bifunktionelle Thioharnstoffderivat **68** mit Hydroxyfunktion und chiraalem Terpengerüst in 91% Ausbeute erhalten (Schema 24).