

Bericht zum Max Buchner Projekt „Neue Liganden zur enantioselektiven Synthese von entzündungshemmenden Wirkstoffen“

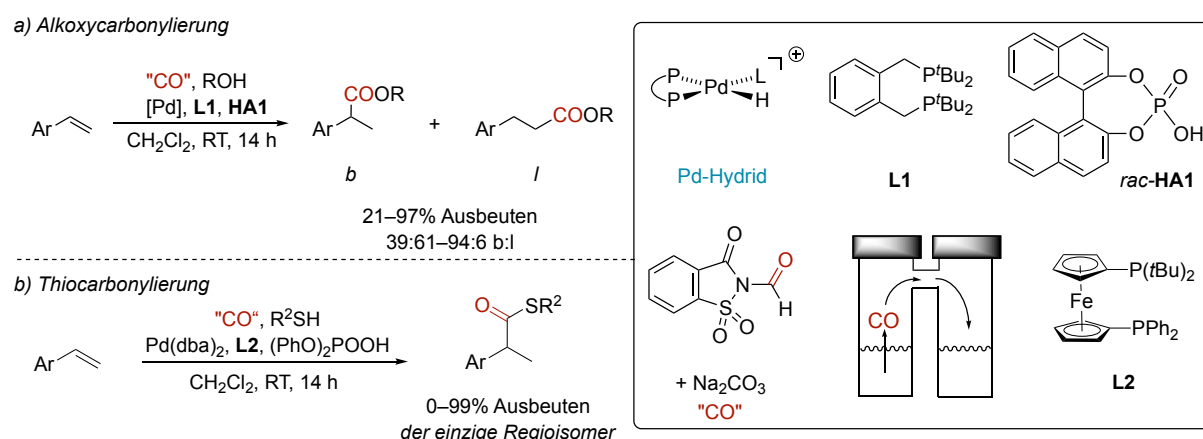
Jun.-Prof. Dr. Ivana Fleischer, Universität Tübingen, Institut für Organische Chemie, Tübingen¹

1. Abstract

Das Ziel des Projekts war die Entwicklung neuer *P*-chiraler Liganden für die enantioselektive Carbonylierung von Styrolen in der Gegenwart eines Nucleophils. Diese Reaktion würde zu 2-Arylpropionsäuren oder deren Derivaten führen, die zu den wichtigsten nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen gehören.^[1] Im Rahmen des Projekts entwickelten wir die erste Pd-katalysierte regioselektive Thiocarbonylierung von Styrolen. Der verwendete Ligand sollte als Ausgangspunkt für neue *P*-chirale Liganden dienen. Zwei Vertreter wurden hergestellt und eins davon in der Katalyse getestet. Das gewünschte verzweigte Produkt wurde in exzellenter Ausbeute als einziger Regioisomer erhalten, bedauerlicherweise ohne nennenswerte Stereoinduktion.

2. Entwicklung der Thiocarbonylierung

Unsere Arbeit zur nicht asymmetrischen Alkoxy-carbonylierung unter milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, CO aus einem Surrogat) stellte die Grundlage für das Projekt dar (Schema 1a).^[2] Um das Anwendungsspektrum dieses Reaktionstyps zu erweitern, entwickelten wir bereits im Rahmen des Projekts die erste Thiocarbonylierung von Styrolen (Schema 1b).^[3] Homogen katalysierte Reaktionen in der Gegenwart von Thiolen sind eine Herausforderung, weil Thiole als Katalysatorgift wirken können und außerdem sind radikalische Nebenreaktionen möglich. Dies konnten wir nach intensiver Optimierung durch inerte Durchführung unterdrücken. In der Gegenwart des Liganden **L2** erwies sich die Reaktion als höchst regioselektiv, weil nur das verzweigte Regioisomer mittels GC detektiert wurde. Somit wäre diese Reaktion für die Entwicklung einer enantioselektiven Variante besser geeignet als die Alkoxy-carbonylierung. Außerdem haben unsere Ergebnisse und mechanistische Untersuchungen drauf hingewiesen, dass die Mechanismen dieser zwei Transformationen unterschiedlich sein könnten.



Schema 1. Alkoxy- und Thiocarbonylierung mit achiralen Liganden als Grundlage für weitere Entwicklung.

¹ Bis März 2017 Universität Regensburg

3. Ligandsynthesen und Tests

Basierend auf dem Ergebnis der Thiocarbonylierung haben wir uns entschieden zunächst P-chirale Analoga des unsymmetrischen Liganden **L2** herzustellen. Es wird vermutet, dass solche Liganden dank der zwei elektronisch sehr unterschiedlichen Phosphoratomen zur hohen Aktivitäten in Carbonylierungen führen.^[4] Aus diesem Grund wollten wir die Grundstruktur beibehalten und Liganden **L3** und **L4** mit jeweils einem chiralen Phosphoratom herstellen.

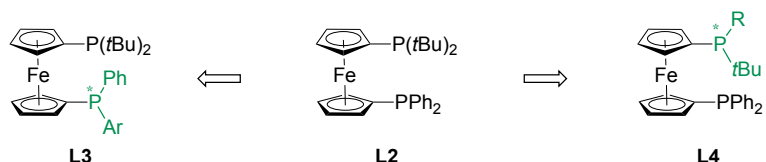
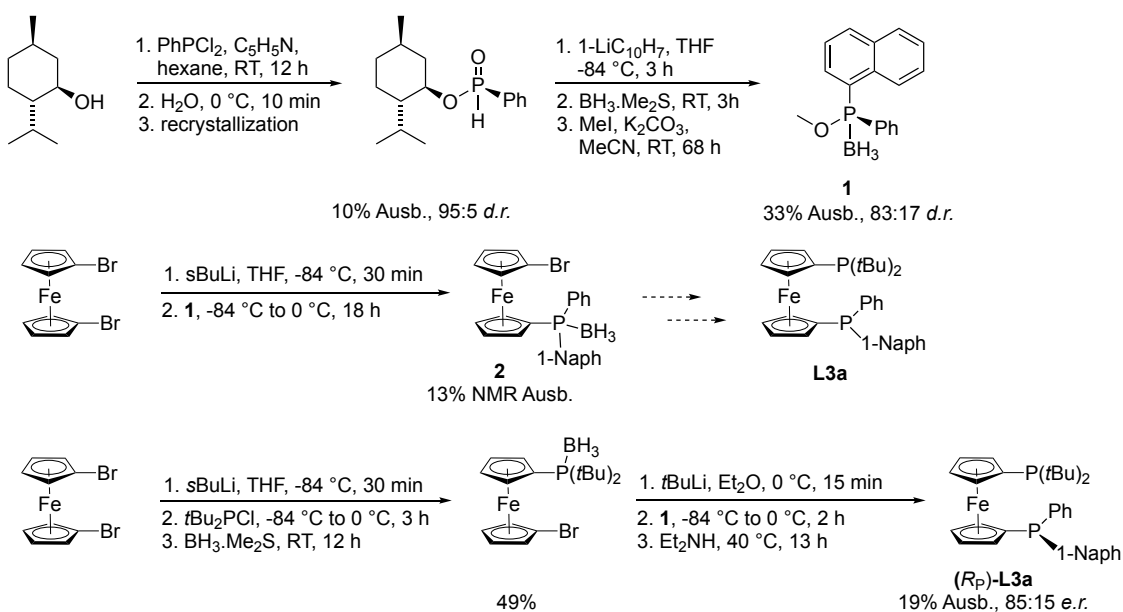


Abbildung 1. Chirale Liganden **L3** und **L4** für die asymmetrische Carbonylierung.

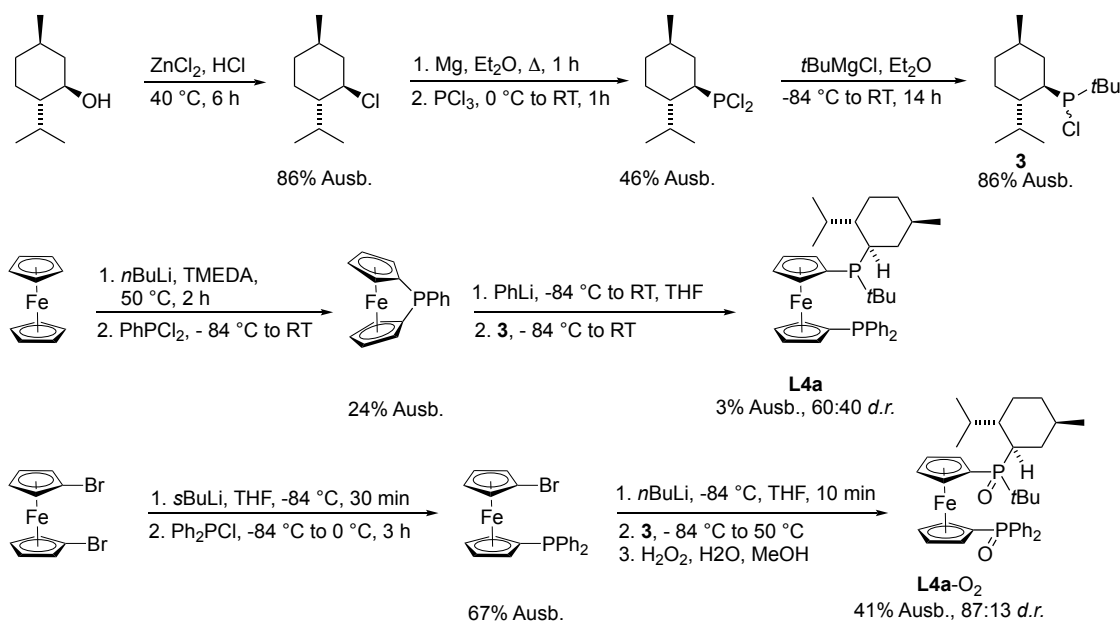
Es zeigte sich, dass die Synthesen nicht trivial waren und viel Zeit in Anspruch genommen haben. Zuerst haben wir versucht den Liganden **L3** herzustellen (Schema 2). Der dafür benötigte chirale Baustein **1** wurde nach einer bekannten Methode mittels einem chiralen Auxiliar in 5 Schritten hergestellt.^[5] Die Enantiomerreinheit der Vorstufe **1** betrug 83:17 e.r.. Die folgende Umsetzung mit 1,1'-Dibromferrocen verlief sehr unselektiv und es wurde eine komplexe Mischung, die ungefähr 13% des gewünschten Produkts **xx** enthielt, mittels ³¹P NMR detektiert. Auf die weitere Umsetzung mit *t*Bu₂PCl wurde verzichtet. Stattdessen wurde die Reihenfolge geändert und nach einer Entschützung erhielten wir den Liganden **L3a** in akzeptabler Menge mit 85:15 e.r..



Schema 2. Synthese von **L3a** mithilfe Menthols als chiralen Auxiliars.

Nach mehreren gescheiterten Versuchen wurde ein Weg zum Liganden **L4a** gefunden. Auch bei dieser Synthese wurde Menthol verwendet, diesmal jedoch als chirales Alkylrest am Phosphoratom. Zuerst wurde Ferrocen über die Ferrocenophan-Zwischenstufe **3** zum gewünschten Ligand umgesetzt, welches mit BH₃ geschützt und analysiert wurde. Leider war die Ausbeute und auch die Diastereoselektivität bei diesem Weg sehr gering. Alternativ konnte dann 1,1'-Dibromferrocen selektiv monolithiiert und mit PPh₂Cl in guter Ausbeute umgesetzt werden. Die nächste Lithiierung und Substitution mit dem chiralen Phosphinchlorid führte ebenso zum guten Resultat, aber das empfindliche Produkt musste direkt in der Reaktionsmischung oxidiert werden. Der Diastereomerüberschuss konnte mithilfe der präparativen MPLC auf 94% erhöht werden. Leider war

es mit verschiedenen Methoden nicht möglich beide Phosphinoxide zu reduzieren. Entweder war die Ausbeute sehr gering oder es wurde nur das elektronärmere Phosphoratom reduziert. Kürzlich wurden einige moderne Methoden zur Reduktion von Phosphinoxiden entwickelt, leider funktionieren diese Systeme nicht für Phosphoratom mit Alkylsubstituenten, wie es auch bei uns der Fall war.



Schema 3. Wege zum Liganden L4a.

Auch andere Wege und Strukturen wurden untersucht, aber auch hier führten die extensiven Experimente nicht zum Erfolg. Daher wurde nur Ligand **L3a** und einige kommerziell erhältliche Liganden in der Thiocarbonylierung getestet. Einzig Ligand **L3a** zeigte genügend Aktivität und führte zur ausgezeichneten Ausbeute von 96%, was die Annahme an die elektronischen Eigenschaften des Liganden bestätigt. Allerdings war das Produkt nahezu racemisch (53:47 *e.r.*). Zusammenfassend konnte während der Projektlaufzeit kein erfolgreiches System im Bezug auf Enantioselektivität hergestellt werden. Jedoch haben wir viel über die Liganden und deren Synthesen gelernt und es stellt eine solide Grundlage für unsere weitere Arbeiten dar. Die Synthesen von Liganden sollen verbessert werden und sie sollen dann auch in anderen enantioselektiven Reaktionen eingesetzt werden. Ebenfalls arbeiten wir weiter an der Untersuchung der Thiocarbonylierung, was auch zum mechanistischen Verständnis der Alkencarbonylierungen im Allgemeinen beitragen wird.

- [1] K. Brune, B. Hinz, *Schmerz* **1998**, *12*, 383-388.
- [2] P. H. Gehrtz, V. Hirschbeck, I. Fleischer, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12574-12577.
- [3] V. Hirschbeck, P. H. Gehrtz, I. Fleischer, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16794-16799.
- [4] C. Holzapfel, T. Bredenka, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2598-2606.
- [5] D. Moraleda, D. Gatineau, D. Martin, L. Giordano, G. Buono, *Chem. Commun.* **2008**, 3031-3033.