

## Abschlussbericht für die Max-Buchner Forschungstiftung

Projekt 2872: Enantioselektive Katalyse in chiralen Reaktionsmedien

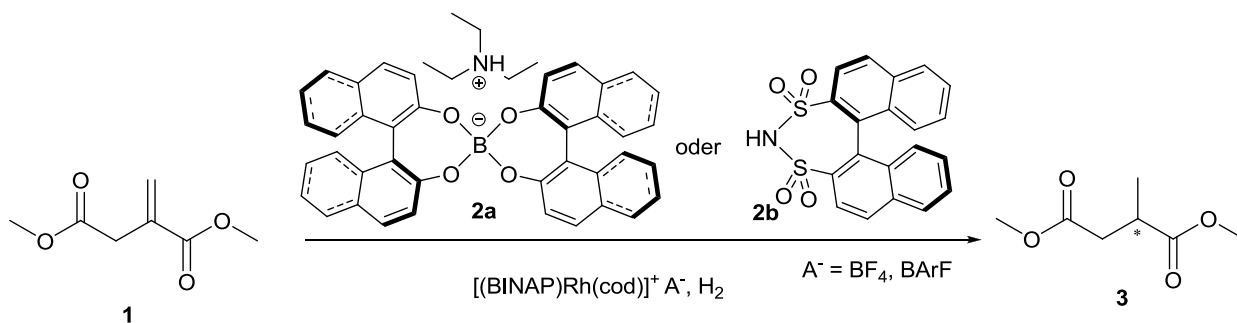
Stipendiand: Dipl.-Chem. Rafael Krause

Antragsteller: Prof. Dr. Walter Leitner

### Zielsetzung:

Ziel der geförderten Forschung im vorliegenden Projekt war die Synthese maßgeschneiderter chiraler Anionen, die durch ionische Wechselwirkungen mit kationischen racemischen Katalysatorkomplexen bei der Umsetzung prochiraler Substrate eine chirale Induktion generieren. Es sollte gezeigt werden, dass dieses Konzept der asymmetrischen Induktion durch chirale Gegenionen als Alternative zur ligandengesteuerten Übergangsmetallkatalyse verwendet werden kann, wobei die asymmetrische Hydrierung als Testreaktion untersucht wird. Eng damit verknüpft ist das Verständnis der Wechselwirkungen, welches durch gezielte Untersuchungen den Weg für eine maßgeschneiderte Anwendung in der Katalyse ebnen soll.

### Untersuchtes Reaktionssystem:



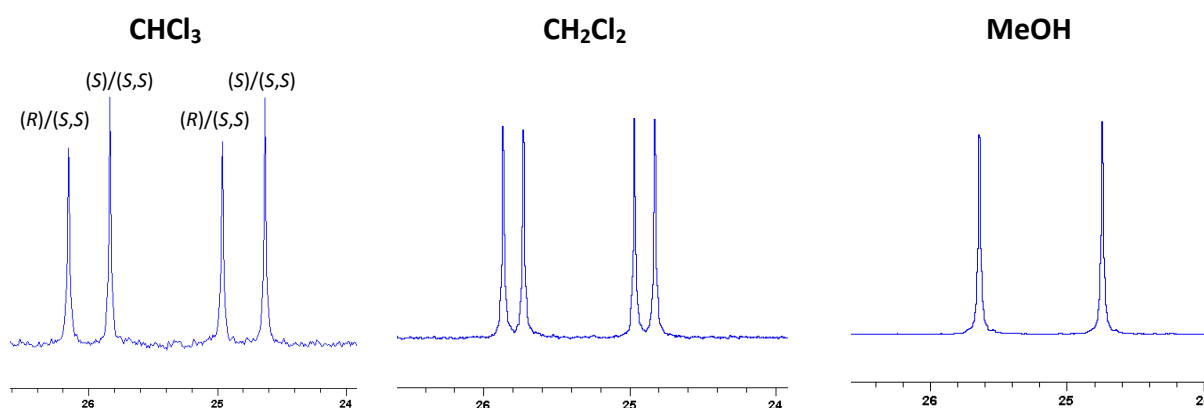
**Schema 1:** Zur Untersuchung gewähltes Katalysesystem: Asymmetrische Hydrierung von Dimethylitaconat (**1**) zu Dimethylmethylsuccinat (**3**) mit racemischem Rh-Katalysator in Gegenwart chiraler Anionen (**2a** und **2b**).

### Ergebnisse:

Zu Beginn des Projektes lag der Fokus der Arbeiten auf der Synthese von geeigneten Strukturmotiven, welche sich zur Übertragung von chiraler Information im untersuchten System eignen würden. Erfahrungen aus Vorarbeiten unserer Gruppe<sup>i,ii</sup> zu chiralen Anionen und bestehenden Arbeiten zur Katalyse<sup>iii,iv,v,vi</sup> lassen den Schluss zu, dass sich zu diesem Zweck besonders starke Brønsted-Säuren organischer Verbindungen mit Binaphtholrückgrat sowie deren korrespondierende Basen eignen. Neben dem Bisbinaphthol-basierten Anion **2a** wählten wir daher das ebenfalls Binaphthol-basierte Bistrifluormethylsulfonimid-Analogon **2b** aus. Durch geeignete Kombinationen mit räumlich anspruchsvollen Kationen ergibt sich darüber hinaus die Möglichkeit zur Synthese von chiralen Ionischen Verbindungen, die einen Schmelzpunkt von unter 100 °C aufweisen können und somit den ionischen Flüssigkeiten zugerechnet werden können.<sup>vii</sup> Diese Variabilität bietet im Hinblick auf das verwendete

Reaktionssystem die Möglichkeit eine Reihe von maßgeschneiderten chiralen Additiven zur Steigerung der Enantioselektivität in der asymmetrischen Hydrierung mit chiralen Liganden untersuchen zu können.

Zur Umsetzung des Konzepts chiraler Additive in der asymmetrischen Hydrierung mit racemischen Katalysatoren ist die Untersuchung der zugrunde liegenden Wechselwirkungen unabdingbar. Die NMR-Spektroskopie stellt in diesem Zusammenhang eine der bedeutendsten Analytikmethoden dar, da sie eine detaillierte Studie der Ionenpaare in Lösung und somit dem Reaktionsmedium ermöglicht. Durch diese war es uns möglich die Ausbildung von diastereomeren Ionenpaaren (*R*)/(*S,S*) und (*S*)/(*S,S*) zu beobachten, welche auf eine Wechselwirkung der beiden kationischen Katalysatorenantimere mit den enantiomerenreinen, chiralen Anionen zurückzuführen ist und hierdurch eine unterschiedliche Reaktivität aufweisen sollten.<sup>viii</sup> Der Grad der Wechselwirkung kann dabei durch die Wahl des Lösungsmittels beeinflusst werden. Im stark polaren Methanol führt die Solvatisierung der Ionen zu einer Aufhebung der Wechselwirkung. Wie erwartet zeigt sich auf Grund der stärkeren Ionenpaarung in unpolaren Lösungsmitteln eine größere Aufspaltung im Phosphor-NMR-Spektrum.



**Abbildung 1:** <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum von [Rh(*rac*-BINAP)(cod)]BARf in Gegenwart des chiralen Boratsalzes **2a** aufgenommen in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität

Ein Energieunterschied der beiden Diastereomerenpaare sollte in der Katalyse zur bevorzugten Bildung eines der beiden Produktantimere führen. Um dies zu bestätigen, wurden die chiralen Anionen **2a** in der asymmetrischen Rh-katalysierten Hydrierung von Dimethylitaconat(**1**) eingesetzt. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgelistet. Wie erwartet liefert der racemische Katalysator in Abwesenheit des chiralen Additivs keine Enantioselektivität (Eintrag 3). Gibt man nun sukzessive eine steigende Menge an chiralen Boratanionen zur Reaktionslösung so wird **1** mit bis zu 58% *ee* hydriert. Dies entspricht 83% der chiralen Induktion des enantiomerenreinen Katalysators (Eintrag 1) und zeigt somit, dass eine Anwendung des Konzepts der anionenvermittelten asymmetrischen Katalyse umsetzbar ist und ähnlich gute Ergebnisse wie die etablierte ligandengesteuerte Katalyse liefert. Die hierzu erzielten Ergebnisse konnten 2010 erfolgreich veröffentlicht werden.<sup>ix</sup>

Nr.	Ligand	$n(\mathbf{2a}) / n(\text{Kat.})$	$X / \%$	$ee / \%$
1	( <i>S</i> )-BINAP	0	100	72 ( <i>S</i> )
2	( <i>R</i> )-BINAP	0	100	70 ( <i>R</i> )
3	<i>rac</i> -BINAP	0	100	0
4	<i>rac</i> -BINAP	1	100	44 ( <i>S</i> )
5	<i>rac</i> -BINAP	2	100	53 ( <i>S</i> )
6	<i>rac</i> -BINAP	5	100	58 ( <i>S</i> )

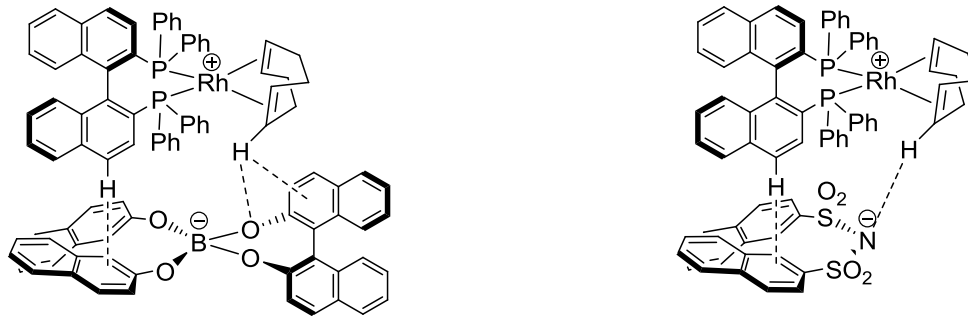
**Tabelle 1:** Einfluss der Zugabe des chiralen Bisbinolboratanions (*S,S*-**2a**) auf die Rhodium-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Dimethylitaconat (**1**); Bed.: RT, 40 bar H<sub>2</sub>, 16 h, 10 μmol Kat., *S/C* = 200, 4 mL DCM.

Auch der Effekt des Lösungsmittels auf das untersuchte System wurde in der katalytischen Umsetzung von **1** beleuchtet. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Hydrierung in den zur NMR-Untersuchung analogen Lösungsmitteln. Die Einträge 3-5 zeigen, dass keine direkte Korrelation zwischen Stärke der Wechselwirkung und Enantioselektivität besteht, sondern die partielle Ionenpaarung in Dichlormethan mit 58% *ee* die besten Ergebnisse liefert. Die vollständige Auslöschung des *ee* in der Dichlormethan/Methanol-Mischung bestätigt die Beobachtungen der NMR-Experimente zur unterdrückten Ionenpaarung in polaren Lösungsmitteln und zeigt somit, dass die Zielsetzung des Systems, Ionenpaarungseffekte zur Übertragung chiraler Information zu nutzen, möglich ist.

Nr.	Ligand	$n(\mathbf{2a}) / n(\text{Kat.})$	Lösungsmittel	$ee / \%$
1	( <i>S</i> )-BINAP	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	72 ( <i>S</i> )
2	<i>rac</i> -BINAP	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0
3	<i>rac</i> -BINAP	5	CHCl <sub>3</sub>	46 ( <i>S</i> )
4	<i>rac</i> -BINAP	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	58 ( <i>S</i> )
5	<i>rac</i> -BINAP	5	MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0

**Tabelle 2:** Einfluss der Zugabe des chiralen Bisbinolboratanions (*S,S*-**2a**) zur Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von Dimethylitaconat (**1**) in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität; Bed.: RT, 40 bar H<sub>2</sub>, 16 h, 10 μmol Kat., *S/C* = 200, 4 mL DCM, voller Umsatz in allen Einträgen.

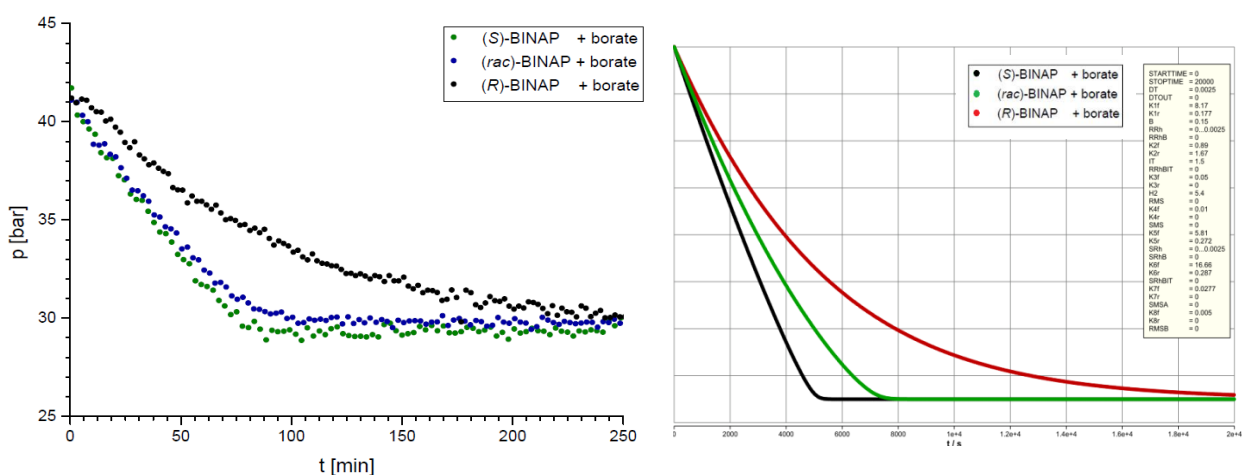
Zur detaillierten Klärung der Wechselwirkung von chiralem Anion und kationischem Katalysatorkomplex, wurden weitere NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Diese und unterstützende Computerrechnungen lassen den Schluss zu, dass neben einer CH-π-Wechselwirkung zwischen Ligand und Anionenrückgrat auch eine Interaktion von cod-Ligand und Anion-Sauerstoff (**2a**) sowie eine Wasserstoffbrücke zum Imid (**2b**) vorliegt (Abb. 2).



**Abbildung 2:** Modell zur Wechselwirkung zwischen kationischem Katalysatorkomplex und chiralen Anionen (**2a** und **2b**).

Zur Verstärkung der Wechselwirkungen wurden gezielte Modifikationen des chiralen Anions **2a** durchgeführt. Neben Substitutionen in 3,3'- und 6,6'-Position, welche keinen großen Einfluss auf die Selektivität der Katalyse aufweisen, wurde eine Hydrierung des Binaphtholrückgrates zum Bis-H8-binaphtholboratanion bearbeitet. Dessen Natriumsalz (*S,S*)-**4** wurde anschließend unter analogen Bedingungen (vgl. Tab.2) in der Hydrierung von Dimethylitaconat in Kombination mit dem racemischen Rh-BINAP-Katalysator eingesetzt. Bei vollem Umsatz konnte eine Enantioselektivität von **69% (S)** erzielt werden. Dies entspricht der Selektivität unter Verwendung des enantiomerenreinen Liganden im konventionellen Katalysesystem (70% *ee*).

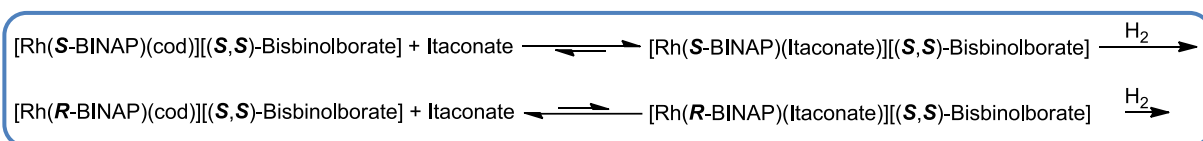
Zur Klärung des zugrunde liegenden Mechanismus im untersuchten System (Schema 1) wurden kinetische Untersuchungen durchgeführt. Dazu wurde während der katalytischen Umsetzungen von **1** in Gegenwart des Rh-BINAP-Katalysatorkomplexes und der chiralen Bisbinaphtholboratanion (**2a**) die Abnahme des Wasserstoffsdrucks mit der Zeit gemessen, um hieraus Rückschlüsse auf die Reaktionsgeschwindigkeiten zu erhalten (Abb. 3).



**Abbildung 3:** Links: Wasserstoffdruckaufnahme der asymmetrischen Hydrierung von **1** in Gegenwart chiraler Anionen (**2a**)

Rechts: Modellierung der Wasserstoffdruckabnahme unter Verwendung des Programms Berkeley-Madonna™.

Die Kurven zur Messung der Wasserstoffdruckaufnahme zeigen eindeutig, dass der (S)-BINAP Katalysator in Gegenwart von **2a** zu einer schnelleren Umsetzung des Substrats führt als der (R)-BINAP-Rh-Katalysator. Die Wasserstoffdruckabnahme des (S)-BINAP-Rh-Komplexes ohne die Zugabe des chiralen Borats **2a** resultiert in einer vergleichbaren Rate wie in Gegenwart des Anions. Dies legt den Schluss nahe, dass die geringere Aktivität des (R)-Komplexes auf die Bildung eines weniger aktiven diastereomeren Katalysator-Anion-Komplexes in der Gegenwart von **2a** zurückzuführen ist. Zur weiteren Untersuchung dieser Hypothese wurde ein vierstufiges Modell im Programm Berkeley-Madonna™ aufgesetzt, um die Wasserstoffdruckabnahme während der Katalyse zu modellieren. Die verwendeten Gleichungen sind in Schema 2 zusammenfassend dargestellt. Unter der Annahme eines vorgelagerten Gleichgewichts zur Anlagerung des chiralen Anions **2a** an den kationischen Rh-BINAP-cod-Komplex, verläuft die anschließende Anlagerung des Substrats für den (S)- und den (R)-Katalysator mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten ab. Damit liegt das Gleichgewicht der Substratkoordination im Falle des (S)/(S,S)-Diastereomers weit auf der rechten Seite und die Hydrierung zum Produkt verläuft hier bevorzugt ab. Das Modell in Abb.3 spiegelt unter Verwendung dieser Annahmen den Verlauf der experimentellen Wasserstoffdruckabnahmen wider und untermauert so die oben aufgestellten Hypothesen zum Mechanismus der asymmetrischen Hydrierung in Gegenwart chiraler Anionen.



**Schema 2:** Schematische Darstellung des zur Modellierung mittels Berkeley Madonna™ verwendeten Gleichungssystems.

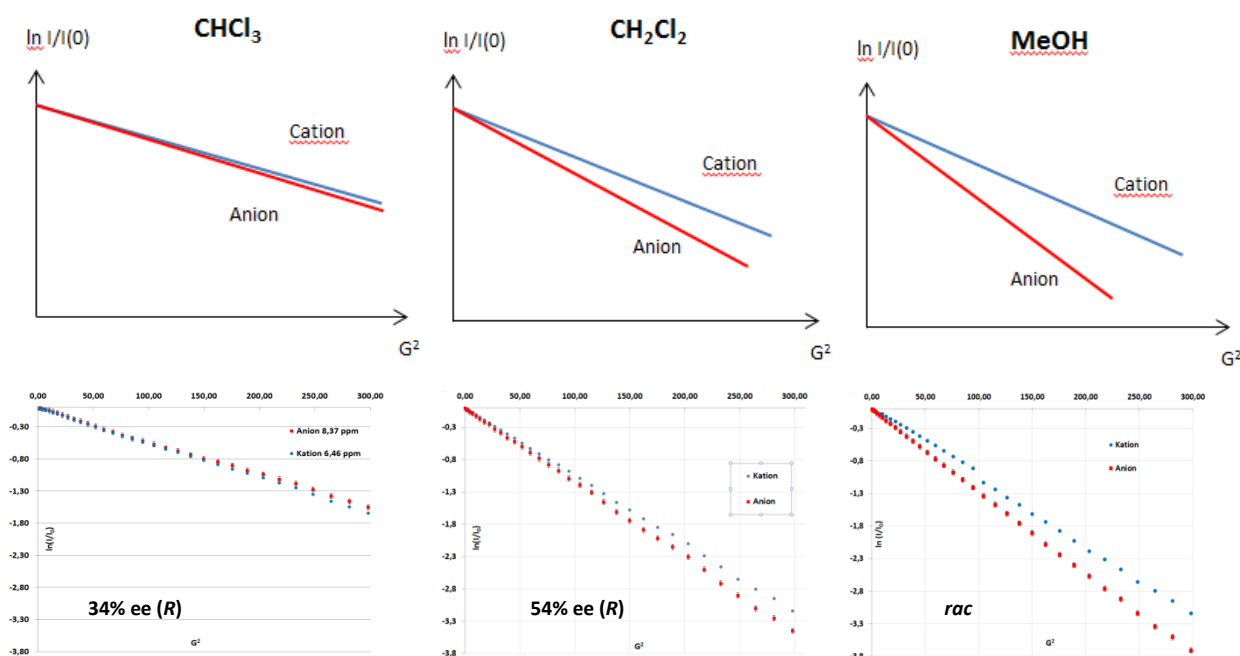
Um zu zeigen, dass die starke Diskriminierung eines der beiden Katalysatorenantiomere nicht allein auf die Verwendung des chiralen Anions **2a** beschränkt ist, setzten wir in vergleichbaren Experimenten das weniger symmetrische Binaphthol-basierte Bistrifluormethylsulfonimidanalogon **2b** als chirales Anion in der asymmetrischen Hydrierung von **1** ein. Ein Vorteil gegenüber der Verwendung von **2a** liegt in der Synthese des Übergangsmetallkomplexes, welche durch die direkte Einführung des Anions über dessen Säure eine Konkurrenz durch andere Komplexanionen ausschließt und so die Äquivalentmenge von 5 auf 1 reduziert. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Katalysen in Gegenwart von **2b**. Die Einträge 1 und 2 zeigen, dass der die Verwendung des chiralen Anions (R)-1,1'-binaphthyl-2,2'-bis(sulfon)imid keinen negativen Einfluss auf Umsatz und Selektivität in der Hydrierung von **1** zeigt (vgl. Tab.1; Eintrag 1). Beim Einsatz des racemischen Katalysatorkomplexes in Kombination mit dem (R)-konfigurierten Anion wird bei vollem Umsatz eine Enantioselektivität von 54% beobachtet (Eintrag 3). Dieses Ergebnis zeigt, dass auch mit dem räumlich kleineren Anion **2b** ein starker Einfluss auf die kationische Übergangsmetallspezies ausgeübt werden kann.

Nr.	Ligand	T / °C	Lösungsmittel	ee / %
1	(S)-BINAP	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	73 (S)
2	(R)-BINAP	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	74 (R)
3	<i>rac</i> -BINAP	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	54 (R)
4	<i>rac</i> -BINAP	60	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	49 (R)
5	<i>rac</i> -BINAP	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	61 (R)
6	<i>rac</i> -BINAP	25	CHCl <sub>3</sub>	34 (R)
7	<i>rac</i> -BINAP	25	MeOH	0

**Tabelle 3:** Ergebnisse der Hydrierung von Dimethylitaconat (**1**) mittels [Rh(cod)(*rac*-BINAP)](*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-bis(sulfon)imid. Untersuchung des Einflusses der Temperatur und der Lösungsmittelpolarität

Bed.: 40 bar H<sub>2</sub>, 16 h, 10 μmol Kat., S/C = 200, 4 mL DCM, voller Umsatz in allen Einträgen.

Dieser fällt, verglichen mit den 69% ee unter Verwendung des Bis-H8-binaphtholboratanions, zwar ein wenig geringer aus, zeigt jedoch, dass das Konzept auf andere Anionen übertragbar ist. Auch hier kann gezeigt werden, dass der Einfluss der Anionen auf einem Ionenpaarungseffekt beruht. Beim Wechsel zum stark polaren Methanol, wird die Ionenpaarung innerhalb des Komplexes unterdrückt und die Enantioselectivität bricht vollständig ein. Die Verringerung der Polarität führt hingegen, wie auch schon in Tabelle 2 beobachtet, nicht zu höheren Selektivitäten. Die Ionenpaarungseffekte können im Rahmen dieses Systems mittels der Diffusion Ordered Spectroscopy (DOSY) untersucht werden.



**Abbildung 4:** Oben: Theoretisch erwarteter Verlauf der Auftragung des Gradientenquadrats gegen den natürlichen Logarithmus des Intensitätsverhältnisses für Anion und Kation im Rahmen der <sup>1</sup>H-DOSY-Messung in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität. Unten: Experimentelle Ergebnisse der DOSY-Messung von [Rh(cod)(*rac*-BINAP)](*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-bis(sulfon)imid.

Der Diffusionsmessung liegt folgende Gleichung zugrunde:

$$I = I_0 e^{-D\gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \frac{\delta}{3})} \quad (1)$$

D=Diffusionskoeffizient, G=Gradientstärke, g=gyromagnetisches Verhältnis, Δ=Diffusionszeit, δ=Gradientlänge

Die Auftragung des Gradientenquadrats gegen den natürlichen Logarithmus des Intensitätenverhältnisses ergibt somit eine Gerade, deren Steigung den Diffusionskoeffizienten beinhaltet. Diffundieren Kation und Anion als Kontaktionenpaare, wie sie in Chloroform vorliegen, so weisen beide Ionen dieselbe Steigung im Graphen auf (Abb.4 oben links). Bei vermindertem Einfluss der Ionenpaarung (z.B. solvens-separierte Ionenpaare in Methanol; Abb.4 oben rechts) diffundieren die Ionen in Abhängigkeit ihrer Größe, Form, der Temperatur und der Viskosität der Lösung unterschiedlich schnell.<sup>x</sup> So wurden die DOSY-Spektren des in obigen Katalysen eingesetzten Komplexes [Rh(cod)(rac-BINAP)](R)-1,1'-binaphthyl-2,2'-bis(sulfon)imid in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität aufgenommen und eine Auftragung nach Gleichung (1) durchgeführt. Die so gewonnen Graphen (Abb.4 unten) spiegeln exakt das erwartete Verhalten (Abb.4 oben) wider. Dies bedeutet, dass Ionenpaarungseffekte im untersuchten System eine bedeutende Rolle spielen. Die Messung in Methanol erklärt aufgrund der unterschiedlichen Diffusionsgeschwindigkeit von Kation und chiralem Anion (**2b**) den Einbruch der Enantioselektivität (54% ee → rac) unter Verwendung dieses polaren Lösungsmittels. Des Weiteren scheint eine partielle Ionenpaarung die optimalen Bedingungen für das bearbeitete Konzept zu erfüllen.

Die im Rahmen dieses geförderten Projekts erlangten Ergebnisse stellen einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Wechselwirkungen zwischen chiralen Anionen und kationischen Übergangsmetallkomplexen dar. Sie zeigen auf, dass das Konzept der Übertragung chiraler Information durch ionische Wechselwirkungen erfolgreich in der asymmetrischen Hydrierung von Dimethylitaconat **1** angewendet werden kann. Mit der Synthese des Binaphthol-basierten Boratanions **2a** und dem Bissulfonimid-basierten Anion **2b** konnten zwei für die Charakterisierung des Systems sehr geeignete Bausteine dargestellt und eingesetzt werden, welche neben der leichten Zugänglichkeit auch Möglichkeiten zur Strukturvariation bieten. Durch NMR-Spektroskopische und kinetische Untersuchungen konnte das Verständnis der Wechselwirkungen zwischen kationischem, racemischem Katalysatorkomplex und chiralen Anionen vorangetrieben werden.

<sup>i</sup> R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C. W. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3772-3775.  
<sup>ii</sup> Angela Hille, *Dissertation* **2008**, RWTH-Aachen.  
<sup>iii</sup> D. Chen, M. Schmitkamp, G. Franciò, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7449.  
<sup>iv</sup> P. S. Schulz, N. Müller, A. Bösmann, P. Wasserscheid, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1315-1317  
<sup>v</sup> C. Li, C. Wang, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450-14451.  
<sup>vi</sup> S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336-11337.  
<sup>vii</sup> P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3926.  
<sup>viii</sup> J. M. Brown, J. Raskatov, University of Oxford, Presentation ICCS 38, Jerusalem (Israel) **2008**.  
<sup>ix</sup> D. Chen, B. Sundararaju, R. Krause, J. Klankermayer, P. Dixneuf, W. Leitner, *ChemCatChem* **2010**, *1*, 55.  
<sup>x</sup> P. S. Pregosin, *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 615.